

编者名单

|| 主 编

柯元南 曾玉杰

|| 编 者

呼 吸 系 统 林江涛 张晓岩 何 洁 王志虹

贾玉萍 黄 絮 苏 楠 杨 萌

陈 欣 俞红霞 李一鸣

循 环 系 统 柯元南 曾玉杰 王 勇 李宪伦

叶小钧 吴文静 王嘉莉

消 化 系 统 赵洪川 李靖涛

泌 尿 系 统 谌贻璞 李文歌 姜 筠 谭 昭

田雪飞 杨彦芳 陈 文 程 虹

付芳婷 张 凌

神 经 系 统 熊新英

血 液 系 统 马一盖 黄泛舟 陈艳荣 徐韶华

李振玲 龚 明

内 分 泌 系 统 李光伟 萧建中 杨兆军 蔡晓频

风 湿 免 疫 吴东海 王国春 马 丽 王丽英

赵孟君

肿 瘤 李佩文 李利亚

感 染 性 疾 病 徐 潜 徐伟民 马安林 彭向欣

刘淑娥 王 燕

理 化 因 素 柴枝楠

附 录 柯元南 吴文静 王 英 李爱莉

主编简介

柯元南 1970年毕业于北京协和医科大学医学系，1982年毕业于德国海德堡大学医学院，获医学博士学位。1992年晋升为主任医师，教授。现任卫生部中日友好医院心内科首席专家、博士生导师。中华心血管病学会专家会员、中华心血管病杂志编委、北京心血管病学会委员。擅长心血管病临床、心血管药物临床药理研究及新药开发。发表论文100余篇，参与专著撰写8部。1987年获全国中青年优秀医学论文二等奖，1988年获卫生部鼓励科研基金二等奖，1994年获国务院特殊津贴，2005年获中西医结合学会科技进步一等奖和二等奖。

曾玉杰 华中科技大学同济医学院毕业，医学博士，主任医师，中日友好医院心内科副主任，硕士生导师。任中华心血管病杂志网络版执行总编；中国心血管病研究杂志、中华临床医师杂志、中日友好医院学报编委。全国中西医结合活血化瘀委员会委员，北京市朝阳区院前急救质量控制中心专家，国家食品药品监督管理局药品审评专家。擅长冠心病介入治疗、心脏起搏器和心脏植入式除颤装置及心脏同步起搏治疗、心律失常消融治疗。参加或负责国家十五重点攻关课题、国家十一五重点攻关课题和国家自然科学基金多项。发表论文50余篇。主编专著2部，主译专著1部，参加编写专著5部，译著4部。

再版前言

自2006年《内科医师手册》出版以来，受到广大年轻医师的欢迎。2007年曾再次印刷，仍有来电求购者。考虑到内科学领域近几年医学知识与技术的巨大进展，为与时俱进，在再版之时，对本手册进行一次比较全面的增补和修订，以满足读者的需要。

本版《内科医师手册》在内容上做了比较全面的修订。例如，在呼吸系统疾病一章中，支气管哮喘部分增加了不少内容。在心血管病的高血压、心力衰竭、高脂血症等方面，我们根据中华医学会心血管病分会新发表的指南，对有关内容做了修订和补充。血液系统疾病的内容也增加了不少篇幅。针对目前全球甲型H1N1流感流行，我们增加了甲型H1N1流感的章节。在附录中我们还增加了妊娠用药安全性的内容，以便于查阅。尽管增加了一些篇幅，我们仍遵循尽可能简明、扼要和实用的原则，以方便读者阅读使用。

在本手册再版修订过程中，各位作者利用业余时间，查阅了大量文献，付出了辛勤的劳动。内科各专科的主任也认真对内容把关。有些主任还亲自执笔，撰写了大量章节。心内科的曾玉杰主任，为本书的编撰和校阅花费了大量精力。在此，我对他们表示衷心的感谢。

学术永无止境，我仍然希望本书的再版能得到国内同行的批评指正。

卫生部中日友好医院 柯元南

2010年12月于北京

前 言

内科学是现代医学的基础，掌握内科学的知识，对于初入医学大门的住院医师来说是非常重要的。然而医学发展一日千里，为了更好地诊治疾病，内科学的发展日益专科化。医生面对的是知识的海洋，浩瀚无比。因而需要一本方便查阅的临床实用性手册，帮助初出学校门的医师，尽快掌握内科各专科的重点和要点。本手册就是为了满足这一需要而编写的。

本手册包括内科各专科的常见病、多发病的诊断、治疗要点，常用的诊疗操作等内容。本手册参考《华盛顿内科治疗手册》和《台大住院医师手册》，内容力求简明扼要，涉及的内容绝大多数都是公认的或是有定论的，需要住院医师掌握的。那些有争论和尚无定论的内容尽量减少收入。为了增加临床实用性，在附录中收集了临床检验正常值、药物的相互作用、妊娠用药、肾功能不全用药等内容。

本手册由卫生部中日友好医院大内科各专科高年资专科医师编写。参加编写的医师均有丰富的专科知识和临床经验。编写的内容由各专科的主任亲自把关审定。这些措施保证了这本手册的权威性。尽管如此，由于本手册的编写都是在繁忙的日常工作之余完成的，错误和疏漏之处在所难免，恳请读者及同行指正。

在本手册各专科内容审定方面，各专科主任作出了重要贡献，曾玉杰医师在组织稿件，整理编排等方面做了许多细致的工作。值此手册出版之际，我谨向所有帮助过本手册编写的同仁表示衷心的感谢。

希望本手册为广大年轻医师所喜爱。

卫生部中日友好医院 柯元南

2006年1月于北京

第一章 呼吸系统疾病	1
第一节 绪论	1
第二节 呼吸系统疾病常见症状	2
第三节 相关诊疗常规.....	9
第四节 肺部感染性疾病	24
第五节 支气管扩张症	28
第六节 肺结核	31
第七节 慢性阻塞性肺疾病	41
第八节 支气管哮喘	45
第九节 肺血栓栓塞症	53
第十节 肺动脉高压与肺源性心脏病	59
第十一节 胸膜疾病	65
第十二节 原发性支气管肺癌	69
第十三节 呼吸衰竭	75
第二章 循环系统疾病	82
第一节 绪论	82
第二节 慢性心力衰竭	83
第三节 急性心力衰竭	92
第四节 心律失常	94
第五节 心跳骤停与心肺复苏	105
第六节 先天性心血管病	110
第七节 高血压病	114
第八节 冠状动脉粥样硬化性心脏病	124
第九节 急性心肌梗死.....	132
第十节 心导管检查和心脏病的介入治疗	141
第十一节 心脏瓣膜病.....	148
第十二节 感染性心内膜炎	155
第十三节 心肌疾病	159

第十四节	心包疾病	165
第十五节	周围血管病	169
第十六节	心血管疾病的溶栓、抗栓治疗	173
第三章	消化系统疾病	183
第一节	常见症状	183
第二节	食管疾病	191
第三节	胃疾病	199
第四节	肠道疾病	210
第五节	肝脏疾病	229
第六节	胆系疾病	252
第七节	胰腺疾病	262
第八节	腹膜疾病	270
第四章	泌尿系统疾病	275
第一节	绪论	275
第二节	肾内科常见症状的诊断及处理	276
第三节	肾内科疾病相关检查	282
第四节	原发性肾小球疾病	289
第五节	肾病综合征	296
第六节	IgA 肾病	301
第七节	尿路感染	303
第八节	急性肾衰竭	306
第九节	慢性肾衰竭	310
第十节	肾脏替代治疗	314
第五章	神经病学	322
第一节	绪论	322
第二节	神经系统常见的症状诊断及处理	322
第三节	神经系统疾病的辅助检查	333
第四节	短暂性脑缺血发作	346
第五节	脑血栓形成	350
第六节	腔隙性脑梗死	358
第七节	脑栓塞	359

第八节	脑出血	362
第九节	蛛网膜下腔出血	368
第十节	中枢神经系统急性病毒性感染	373
第十一节	帕金森病 (原发性帕金森症)	375
附	本章名词 中英文对照	380
第六章	血液系统疾病	381
第一节	绪论	381
第二节	相关诊疗常规	386
第三节	贫血	392
第四节	出血和血栓性疾病	406
第五节	中性粒细胞减少和中性粒细胞缺乏症	435
第六节	白血病	439
第七节	淋巴瘤	456
第八节	多发性骨髓瘤	467
第九节	骨髓增生异常综合征	474
第十节	慢性骨髓增殖肿瘤	478
第十一节	化学治疗	488
第十二节	输血治疗	493
第十三节	抗生素治疗	497
第十四节	造血干细胞移植	504
第七章	内分泌疾病、代谢疾病和营养疾病	510
第一节	绪论	510
第二节	内分泌代谢疾病的诊断和治疗原则	511
第三节	甲状腺结节和甲状腺癌	513
第四节	甲状腺功能亢进症	516
第五节	甲状腺功能减退症	520
第六节	原发性甲状旁腺功能亢进症	522
第七节	甲状旁腺功能减退症	525
第八节	亚急性甲状腺炎	528
第九节	慢性淋巴细胞性甲状腺炎	529
第十节	库欣综合征	531
第十一节	原发性醛固酮增多症	534

第十二节	原发性肾上腺皮质功能减退症	537
第十三节	嗜铬细胞瘤	539
第十四节	糖尿病	541
第十五节	低血糖症	547
第十六节	血脂异常和脂蛋白异常血症	549
第十七节	水电解质及酸碱平衡紊乱	560
第十八节	丘脑下部、垂体分泌腺功能检查	563
第八章	风湿性疾病	567
第一节	绪论	567
第二节	常见风湿病的症状诊断及处理	568
第三节	类风湿关节炎	573
第四节	系统性红斑狼疮	576
第五节	成人斯蒂尔病	579
第六节	多发性肌炎和皮肌炎	581
第七节	强直性脊柱炎	585
第八节	骨关节炎	591
第九节	干燥综合征	595
第十节	抗磷脂综合征	601
第十一节	大动脉炎	606
第十二节	痛风	611
第十三节	风湿性多肌痛	615
第九章	癌症治疗	618
第一节	癌症化疗药物使用注意事项	618
第二节	癌症疼痛治疗的基本原则	621
第三节	癌症急症	623
第四节	术后辅助化疗的原则	626
第五节	癌症全身化疗的原则	631
第六节	肿瘤分子靶向治疗	638
第七节	止吐治疗的基本原则	640
附	本章名词中英文对照	642

第十章 感染性疾病	643
第一节 绪论	643
第二节 对于发热、有感染或疑似有感染的 患者的基本处置	644
第三节 原因不明发热患者的处理原则	646
第四节 急诊感染性疾病的处理原则	651
第五节 霍乱	656
第六节 细菌性痢疾	660
第七节 病毒性肝炎	666
第八节 流行性脑脊髓膜炎	677
第九节 流行性出血热	683
第十节 流行性乙型脑炎	687
第十一节 麻疹	692
第十二节 传染性非典型性肺炎	696
第十三节 H1N1 新型流感	703
第十四节 艾滋病	710
第十五节 抗菌药物的使用	714
第十一章 理化因素所致疾病	730
第一节 绪论	730
第二节 中毒总论	732
第三节 一氧化碳中毒	735
第四节 乙醇中毒	737
第五节 有机磷农药中毒	739
第六节 毒鼠强中毒	741
第七节 镇静催眠药中毒	742
第八节 急性吗啡类药物中毒	743
第九节 急性生物毒素中毒	745
第十节 中暑	749
第十一节 冷冻伤	751
第十二节 电击伤	755
第十三节 淹溺	758

附 录

附录一 临床用药之相互作用	760
---------------------	-----

附录二	口服药物与进食时间指南	823
附录三	经肝细胞色素 P450 酶代谢的药物、 酶抑制剂和酶诱导剂	828
附录四	有相互禁忌的药物	829
附录五	常用静脉输液指南	830
附录六	肾功能不全时药物剂量调整	832
附录七	可致心电图 QT 间期延长的药物	841
附录八	血液气体分析正常参考值	841
附录九	心腔内压力和血管阻力正常参考值	842
附录十	腹部器官正常值 (超声检测)	843
附录十一	成人心电图正常参考值	844
附录十二	超声心动图正常参考值	845
附录十三	美国 FDA 关于妊娠期安全用药 安全性分级	846
附录十四	M 型超声心动图参考值	866
附录十五	激素正常值	867

第一章

呼吸系统疾病

第一节 绪 论

呼吸系统疾病是危害人民健康和生命的常见病和多发病,随着社会人口老龄化、大气污染和吸烟、诊断水平的提高,发病率有增无减。

呼吸系统的结构功能特点与疾病

呼吸系统在人体的各种系统中与外界环境接触最频繁,成人在静息状态下,每日有 12000L 气体进出于呼吸肺泡,从外界吸取氧,并将二氧化碳排出体外。在呼吸过程中,吸入各种微生物、异种蛋白、尘粒及有害气体,可引起各种肺部疾病。

肺有两组血管供应,肺循环的动、静脉为气体交换的功能血管;体循环的支气管动、静脉为气道和脏层胸膜等营养血管,与血液和淋巴循环相通。所有皮肤、软组织疔疖的菌栓、栓塞性静脉炎的血栓、肿瘤的癌栓均可以到达肺。肺部病变亦可向全身播散。

肺循环的血管与气管-支气管越分越细,肺毛细血管床面积大,且很易扩张。肺为低压、低阻、高容的器官。

呼吸系统疾病诊断和鉴别诊断

1. 病史 了解有无毒性物质接触史,是否接触各种无机、有机粉尘、发霉的干草、空调机;吸烟史;用药史;家族史。
2. 症状 常见症状详见第二节。
3. 体征 可完全正常;气管、支气管以干、湿啰音为主,肺部炎症有呼吸音的改变,实变体征;胸腔积液、气胸、肺不张出现气管移位和呼吸音相应的改变。肺外的表现包括杵状指和类癌综合征等表现。

4. 实验室和其他辅助检查

(1) 血液检查:中性粒细胞增加,伴有中毒颗粒提示感染;嗜酸性粒细胞增加提示过敏、曲霉菌或寄生虫感染。血清学抗体试验:酶联免疫吸附测定、对流免疫电泳、荧光抗体。

(2) 痰液检查:痰涂片每低倍镜视野下上皮细胞 < 10 个,白细胞 > 25 个为合格痰标本;痰脱落细胞查癌细胞;纤支镜防污染双套管毛刷采样,可防止咽喉部寄殖菌的污染。

(3) 抗原皮肤试验:哮喘过敏原皮肤试验阳性有助于脱敏治疗;结核或真菌阳性的皮肤反应说明已感染,不一定患病。

(4) 影像学检查:胸部 X 线;胸部 CT;磁共振显像对诊断纵隔疾病和肺动脉栓塞可有较大的帮助;支气管造影;肺血管造影;支气管动脉造影和栓塞术。

(5) 支气管镜。

(6) 胸腔积液检查和胸膜活检。

(7) 放射性核素扫描。

(8) 肺活体组织检查。

(9) 呼吸功能测定。

(10) 超声检查。

(11) 诊断性人工气胸或气腹术。

学习呼吸系统疾病的主要参考书籍

1. 《现代内科诊疗手册》
2. 《协和呼吸病学》
3. 《现代呼吸系统疾病诊断学》
4. 《临床技术操作规范——呼吸病学分册》

(林江涛)

第二节 呼吸系统疾病常见症状

呼吸系统疾病常见的症状是咳嗽、咯血、呼吸困难、胸痛,在不同的肺部疾病中呈现不同的特点。这些症状不仅是典型疾病诊断的基础,而且为疑难病症诊断提供重要线索。掌握这四大症状的主要特点对于养成良好的临床思维至关重要。

咳嗽

(一) 咳嗽反射

咳嗽是人体的一种保护性反射反应。来自呼吸道黏膜的刺激通过迷走神经、舌咽神经和三叉神经的感觉纤维传入至延髓咳嗽中枢,由喉下神经、膈神经和脊神经传出,将冲动传到咽肌、声门、膈肌和其他呼吸肌引起咳嗽动作。

(二) 咳嗽的主要原因

1. 感染因素 是引起咳嗽的常见原因。①上呼吸道疾患;②气管、支气管疾患;③肺、胸膜疾患;④传染病、寄生虫病。
2. 理化因素 ①呼吸道梗阻;②呼吸道受压迫;③烟雾刺激。
3. 过敏因素
4. 其他因素

(三) 咳嗽的病因诊断

1. 病史采集

(1)起病的缓急,持续时间的长短:①急性咳嗽:发病少于3周;②慢性咳嗽:持续3周以上。急性咳嗽最常见于感冒,偶见于肺栓塞、肺炎、充血性心力衰竭。急性咳嗽可转为慢性。慢性咳嗽的定义为咳嗽持续3周以上;咳嗽是现有的唯一症状;不伴咯血;否认咳嗽相关的慢性呼吸系统疾病;胸片X线难以确诊;有痰或无痰。最常见的原因因为鼻后滴流综合征、哮喘和食管反流性疾病。

(2)咳嗽性质:咳嗽伴痰多见于支气管扩张、肺脓肿、空洞性肺结核、肺水肿、慢性支气管炎等。干咳见于慢性喉炎、急性支气管炎、支气管哮喘、支气管异物和呼吸道肿瘤等。

(3)咳嗽音色:短促的轻咳、咳而不爽见于胸膜炎、大叶性肺炎和手术后。干咳伴金属音多为支气管肺癌。犬吠样咳嗽多见于喉头和气管疾患。嘶哑性咳嗽见于声带疾患。

(4)咳嗽节律:阵发性咳嗽见于气道异物、百日咳、支气管哮喘、支气管内膜结核及支气管肿瘤。连续性咳嗽见于支气管炎、肺炎。

(5)咳嗽时间:晨起咳嗽见于上呼吸道慢性炎症、慢性支气管炎及支气管扩张。夜间咳嗽多见于肺结核、心力衰竭、支气管哮喘和胃食管反流病。慢性支气管炎在冬季加重,咳嗽变异性哮喘春秋或夏季明显。

(6)年龄、性别:小儿呛咳见于异物吸入、支气管淋巴结肿大。青年女性应注意支气管内膜结核、支气管腺瘤等。

(7)其他病史:伴随症状、职业环境、个人史、用药史及过敏史。

2. 查体 要观察可能出现的阳性体征:杵状指、颈部和锁骨上淋巴结肿大、上腔静脉阻塞综合征、气管移位、双肺弥漫或局限的干湿啰音及心脏扩大、瓣膜区有无器质性杂音。

3. 辅助检查

(1)痰液检查:痰的性质对诊断有着重要的提示(表1-1)。

表1-1 痰液性质与疾病的关系

痰液性质	可能的疾病
大量脓痰	支气管扩张、肺脓肿
黄痰	细菌性肺炎
砖红色、果冻状、果酱样	克雷伯菌肺炎
铁锈样	肺炎链球菌肺炎
绿色	绿脓杆菌感染
恶臭味	厌氧菌感染
棕褐色、腥臭味	肺阿米巴病
白色透明、可拉成丝	白色念珠菌感染

辅助检查:痰涂片、痰细菌学培养。

(2)影像学检查:凡咳嗽1~2周不愈者,都应做X线检查。伴有发热、胸痛、呼吸困难、咯血等应尽早检查。肺深部病变,需做CT、MRI检查。高分辨率CT有助于诊断肺间质疾病和支气管扩张。

(3)支气管镜检查:支气管内生长的病变需做支气管镜检查。弥漫性肺间质纤维化、肺泡蛋白沉积症需做肺泡灌洗。

(4)肺功能检查及其他检查:肺功能检查可鉴别气道阻塞性疾病和肺间质病;肺功能正常时,做激发实验诊断支气管哮喘和气道高反应性。其他检查包括免疫指标、超声心动图、核素肺灌注通气扫描、食管24小时pH值测定。

咯血

咯血是指喉及喉以下的呼吸道任何部位的出血,经口腔排出。咯血主要是由呼吸系统疾病、循环系统、血液系统及全身性疾病引起。

(一)发病机制

肺脏95%的血循环来自肺动脉及其分支,5%来自支气管动脉,一

般出血均来自支气管循环。常见的发病机制:

- (1) 肺动脉出血量较小,主要见于左心力衰竭。
- (2) 炎症、结核、肿瘤等病变侵及血管,破坏支气管黏膜或病灶处的毛细血管,使得黏膜下的血管破裂或毛细血管的通透性增加,咯血量较小。
- (3) 病变侵及小血管引起血管破裂,出现中等量咯血。
- (4) 病变侵及小动脉、小动静脉痿或曲张的黏膜下静脉破裂,严重而广泛的毛细血管炎症造成血管的破坏或通透性增加,为大咯血。
- (5) 肺动静脉压力增高导致动静脉血管瘤破裂。
- (6) 凝血因子缺陷或凝血机制障碍。

(二) 常见病因

1. 呼吸系统疾病

- (1) 肺结核:临床上最常见的咯血原因,咯血量多少不等。
- (2) 支气管扩张:无咳嗽、咳痰而仅表现为反复咯血,称为干性支气管扩张。咯血量由少而多,间隔由长变短。
- (3) 支气管肺癌:咯血量从小量到中量,痰中带血,持续性或间断性,晨起较多。
- (4) 肺部感染:咯血量由小量到中量。
- (5) 其他呼吸系统疾病:肺栓塞、肺梗死等。

2. 循环系统疾病

- (1) 二尖瓣狭窄:咯血量可多可少。肺淤血时咯血量少,为暗红色。并发肺水肿时咳大量浆液性粉红色泡沫样血痰。
- (2) 高血压病:肺毛细血管破裂出血。
- (3) 先天性心脏病:并发肺动脉高压,可发生咯血。

3. 其他 血液病、传染病、风湿病等。

(三) 诊断

1. 是否为咯血 出血前喉部痒感、胸闷、咳嗽,血中混有痰或泡沫,反应成碱性。呕血可为喷射状,之前感上腹不适、恶心,痰中混有食物残渣、胃液,反应成酸性。鼻腔出血可用鼻咽镜检查而确诊。

2. 咯血量

特别提示

不一定与疾病的严重程度成比例。24小时内咯血量100ml为小量咯血,100~500ml为中等量咯血,大于500ml(或一次300ml以上)为大量咯血。持续痰中带血考虑肺癌,大咯血主要见于支气管扩张、空洞性肺结核和动脉瘤破裂。

3. 咯血的颜色和性状 鲜红色见于肺结核、支气管扩张、出血性疾病；暗红色见于二尖瓣狭窄；左心力衰竭时咳粉红色泡沫样痰；铁锈色血痰主要见于大叶性肺炎和肺吸虫病；砖红色胶冻样血痰见于克雷伯杆菌肺炎；肺梗死时咳黏稠暗红色痰。

4. 相关病史、伴随症状和并发症

(1) 病史：幼时是否患麻疹、百日咳；有否生食海鲜；有否去过疫区；咯血与月经是否有关；有无有害粉尘作业史。

(2) 伴随症状：发热、胸痛、脓痰、皮肤黏膜出血、黄疸、口腔溃疡等。

(3) 并发症：肺不张、吸入性肺炎、失血性休克、窒息等。

呼吸困难

呼吸困难是指主观上所经历的各种各样呼吸不适感，客观表现为呼吸活动用力。

(一) 发病机制

各种感受器的传入信息和脑干呼吸调节中枢产生的呼吸驱动命令不一致或呼吸驱动力和实际达到的通气量不匹配即可发生呼吸困难。

1. 肺源性呼吸困难

(1) 吸气性呼吸困难：见于喉、气管、大支气管的狭窄与梗阻。常见疾病为炎症、肿瘤、淋巴结、异物等。

(2) 呼气性呼吸困难：由于肺泡弹性减弱和(或)小支气管狭窄阻塞所致。常见于支气管哮喘、慢性阻塞性肺气肿。

(3) 混合性呼吸困难：肺部广泛的病变，呼吸面积减少，影响换气功能所致。常见于重症肺炎、肺结核、肺不张、大块肺栓塞、弥漫性肺间质纤维化、大量胸腔积液等。

2. 心源性呼吸困难

(1) 左心力衰竭引起的呼吸困难主要原因是肺淤血和肺泡弹性减低。其特点为活动时出现或加重，休息时减轻或缓解，仰卧加重，坐位减轻。

(2) 右心力衰竭引起的呼吸困难主要原因是体循环淤血。

3. 中毒性呼吸困难 毒性代谢产物刺激呼吸中枢所致。

(1) 代谢性疾病：尿毒症、糖尿病酮症酸中毒、肾小管酸中毒时，血中酸性代谢产物增多，刺激呼吸中枢，出现深而规则的呼吸，为酸中毒大呼吸(Kussmaul呼吸)。

(2) 感染性疾病：体温增高及毒性产物刺激呼吸中枢，使呼吸频率

增加。

(3) 药物中毒:吗啡类、巴比妥类、有机磷中毒,呼吸中枢受抑制,呼吸频率受抑制,呼吸节律异常。

4. 神经精神性呼吸困难 呼吸中枢受增高的颅内压和供血减少的刺激,使呼吸慢而深,并伴有呼吸节律的异常。

5. 血液病 因红细胞携氧量减少,血氧含量降低,致呼吸变快,心率加速。

(二) 诊断思路

1. 病史 按发病情况分急性、慢性和突发性。突发性呼吸困难见于肺梗死、自发性气胸;急性呼吸困难见于急性左心力衰竭、支气管哮喘;慢性呼吸困难见于慢性喘息性支气管炎、充血性心力衰竭、大量胸腹水。了解呼吸困难持续的时间和其变化、加重或缓解因素等。

2. 体征 可能的阳性体征有发绀、杵状指、颈静脉怒张、桶状胸、呼吸频率增加、呼吸音延长、呼吸快速表浅、中晚期啰音、心脏杂音、附加音、双下肢水肿。

3. 实验室检查 肺功能检查:FEV₁/FVC > 80% 提示限制性气道疾病,FEV₁/FVC < 80% 提示阻塞性气道疾病。气道激发实验、运动实验、胸部影像学检查、心电图、心脏超声等。

4. 特殊类型的呼吸困难

(1) 端坐呼吸:呼吸困难被迫采取坐位。见于急性左心力衰竭、自发性气胸、支气管哮喘。

(2) 夜间阵发性呼吸困难:见于左心力衰竭。

(3) 深大呼吸:见于代谢性酸中毒。

(4) 潮式呼吸(Cheyne-Stokes):见于间脑病变。

(5) 比奥呼吸(Biot):见于钩回疝。

(6) 下颌呼吸:见于呼吸停止前。

(7) 呼吸进行性加快伴明显发绀:见于成人呼吸窘迫综合征(ARDS)。

胸痛

主要由心肺疾病引起,少数由其他部位疾病所致,需要鉴别。

(一) 发病机制

刺激因子刺激感觉神经纤维产生痛觉冲动,传至大脑皮层的痛觉

中枢引起胸痛。放射痛:因病变的内脏与分布体表的传入神经进入脊髓同一节段并在后角发生联系,来自内脏的痛觉冲动直接激发脊髓体表感觉神经元,引起相应体表区域的痛感。

(二)原因

1. 呼吸系统疾病

(1)胸膜性胸痛:由炎症、肿瘤、气胸、肺栓塞引起。

(2)气管、支气管疾病:刺痛、烧灼样痛,深吸气可加重。

(3)肺动脉疾病:肺栓塞、肺梗死、肺动脉高压。

(4)纵隔疾病:炎症、肿瘤、气肿、反流性食管炎等。

2. 心血管疾病 心绞痛、急性心肌梗死、心肌病、急性心包炎、主动脉瘤、瓣膜病、心脏神经官能症。

3. 胸壁疾病引起的胸痛 皮肤、神经、关节、骨骼、肌肉的病变。

4. 腹腔脏器疾病引起的胸痛 常见于消化性溃疡、胆囊炎、急性胰腺炎、肠动力疾病。

5. 不明原因的胸痛等

(三)诊断

1. 病史 发病缓急,严重程度,疼痛部位、性质,有无放射。胸痛与呼吸、咳嗽、吞咽、体力活动、情绪激动的关系。有无诱因、咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难、心悸、发热、水肿。外伤手术史、用药史、过敏史。

2. 疼痛部位对诊断的提示

特别提示

心前区痛:心绞痛、心肌梗死、心包炎。

胸骨后痛:心绞痛、急性心肌梗死、心包炎、纵隔疾病、食管炎。

单侧胸痛:胸壁、胸膜、肺部疾病。

后背痛:夹层动脉瘤,脊柱疾病。

3. 伴有放射痛

特别提示

放射到左肩左臂:心绞痛、急性心肌梗死。

病侧胸部:膈下脓肿、肝脓肿。

右后背肩胛下:胆囊疾病。

4. 伴随症状与胸痛性质对诊断的提示

(1) 突然发作的剧烈胸痛见于外伤、急性心肌梗死、夹层动脉瘤、急性肺栓塞、自发性气胸、食管破裂。

(2) 胸痛伴有休克见于急性心肌梗死、急性心包压塞、肺梗死、自发食管破裂、夹层动脉瘤破裂。

(3) 在劳动、饱食、情绪激动时发生胸痛,考虑心绞痛、心肌梗死、夹层动脉瘤。

(4) 胸壁疾病引起的胸痛,定位明确、局限,局部多有阳性体征。

(5) 与呼吸、咳嗽有关的胸痛,表示病变侵及胸膜,见于肺炎、肺结核、肺脓肿、胸膜炎。

(张晓岩 林江涛)

第三节 相关诊疗常规

胸膜腔穿刺术

(一) 适应证

- (1) 诊断性穿刺,以确定积液的性质。
- (2) 穿刺抽液或抽气以减轻对肺脏的压迫。
- (3) 抽吸脓液治疗脓胸。
- (4) 胸腔内注射药物。

(二) 禁忌证

- (1) 出血性疾病。
- (2) 体质衰弱、病情危重,难于耐受操作者。

(三) 准备工作

- (1) 向患者说明穿刺目的。
- (2) 有药物过敏史者,需做普鲁卡因皮肤试验。
- (3) 器械准备:胸腔穿刺包、手套、治疗盘(碘酒、酒精、棉签、胶布、局部麻醉药)、椅子、痰盂。如需胸腔内注药,应准备好所需药品。

(四)操作方法

1. 患者体位 患者取坐位,面向椅背,两手前臂平放于椅背上,前额伏于前臂上。不能起床者,可取半坐卧位,患侧前臂置于枕部。

2. 穿刺点定位

特别提示

胸腔穿刺抽液:先进行胸部叩诊,选择实音明显的部位进行穿刺,常选择:①肩胛下角线7~9肋间。②腋后线7~8肋间。③腋中线6~7肋间。④腋前线5~6肋间。穿刺前应结合X线及超声波检查定位,穿刺点可用龙胆紫在皮肤上做标记。

特别提示

气胸抽气减压:穿刺部位一般选取患侧锁骨中线第2肋间或腋中线4~5肋间。

3. 消毒 分别用碘酒、酒精在穿刺点部位,自内向外进行皮肤消毒,消毒范围直径约15cm。解开穿刺包,戴无菌手套,检查穿刺包内器械,注意穿刺针是否通畅,铺盖消毒孔巾。

4. 局部麻醉 以2ml注射器抽取2%普鲁卡因2ml,在肋骨上缘于穿刺点做自皮肤到胸膜壁层的局部麻醉,注药前应回抽,观察无气体、血液、胸水后,方可推注麻醉药。

5. 穿刺 先用止血钳夹住穿刺针后的橡皮胶管,以左手固定穿刺部位局部皮肤,右手持穿刺针(用无菌纱布包裹),沿麻醉部位经肋骨上缘垂直缓慢刺入,当针锋抵抗感突然消失后表示针尖已进入胸膜腔,接上50ml注射器。由助手松开止血钳,助手同时用止血钳协助固定穿刺针,以防针刺入过深损伤肺组织。抽吸胸腔液体,注射器抽满后,助手用止血钳夹紧胶管,取下注射器,将液体注入盛器中,记量并送化验检查。

特别提示

若用三通活栓式穿刺针穿刺,穿刺前先将活栓转到与胸腔关闭处,进入胸腔后接上注射器,转动三通活栓,使注射器与胸腔相通,然后进行抽液。注射器抽满液体后,转动三通活栓,使注射器与外界相通,排出液体。如需胸腔内注药,在抽完液体后,将药液用注射器抽好,接在穿刺针后胶管上,回抽少量胸水稀释,然后缓慢注入胸腔内。

气胸抽气减压治疗,在无特殊抽气设备时,可以按抽液方法,用注射器反复抽气,直至患者呼吸困难缓解为止。若有气胸箱,应采用气胸箱测压抽气,抽至胸腔内压至0左右为止。

6. 术后处理

(1)抽液完毕后拔出穿刺针,覆盖无菌纱布,稍用力压迫穿刺部位,以胶布固定,嘱患者静卧休息。

(2)观察术后反应,注意并发症,如气胸、肺水肿等。

(五) 并发症

(1)气胸或脓胸。

(2)胸膜反应性休克。

(3)术后感染。

(4)横膈或腹腔脏器损伤。

(5)复张性肺水肿。

(六) 注意事项

(1)做好解释消除患者顾虑,精神紧张者,术前给安定。

(2)操作中密切观察患者反应,如有头晕、面色苍白、出汗、心悸、胸部压迫感或剧痛、晕厥等胸膜过敏反应或出现连续性咳嗽、气短、咳泡沫痰等现象时,立即停止抽液,并皮下注射0.1%肾上腺素0.3~0.5ml或进行其他对症处理。

(3)操作轻巧,麻醉要深达壁胸膜,麻醉后要等候1~2分钟再开始抽液。进针在肋骨上缘,要缓慢,防止损伤肺、心及腹腔内脏。

(4)一次抽液不可过多、过快,首次不超过600ml,以后每次不超过1000ml;如为脓胸,每次尽量抽尽。

(5)严格无菌操作技术,操作中要防止空气进入胸腔。

胸膜活检术

(一) 适应证

为原因未明胸膜病变合并胸腔积液者。

(二) 禁忌证

(1)有凝血机制障碍,出血倾向尚未校正者。

(2)心肺功能极差,难于耐受者。

(3)患者不合作。

(三)准备工作

(1)向患者说明穿刺目的。

(2)有药物过敏史者,需做普鲁卡因皮肤试验。

(3)器械准备:胸膜活检针、胸腔穿刺包、手套、治疗盘(碘酒、酒精、棉签、胶布、局部麻醉药)、椅子、痰盂。

(四)操作方法

1. 患者体位 患者取坐位,面向椅背,两手前臂平放于椅背上,前额伏于前臂上。

2. 穿刺点定位 活检部位经 X 线胸片、胸部 CT 和超声波定位,用龙胆紫在皮肤上作标记,进行胸部叩诊,选择实音明显的部位进行穿刺,常选择:①肩胛下角线 7~9 肋间。②腋后线 7~8 肋间。③腋中线 6~7 肋间。④腋前线 5~6 肋间。

3. 消毒 分别用碘酒、酒精在穿刺点部位,自内向外进行皮肤消毒,消毒范围直径约 15cm。解开穿刺包,戴无菌手套,检查穿刺包内器械,注意穿刺针是否通畅,铺盖消毒孔巾。

4. 局部麻醉 以 2ml 注射器抽取 2% 普鲁卡因 2ml,在肋骨上缘于穿刺点做自皮肤到胸膜壁层的局部麻醉,注药前应回抽,观察无气体、血液、胸水后,方可推注麻醉药。

5. 穿刺 以左手固定穿刺部位局部皮肤,右手持带穿刺针的套管针(用无菌纱布包裹),沿麻醉部位经肋骨上缘垂直刺入,当针锋抵抗感突然消失后表示针尖已进入胸膜腔,拔出穿刺针,抽胸水送检,然后退至抽不出胸水处,即倒至壁层胸膜处,将带钩的针经套管插入,并向内推进达到壁层胸膜,调整钩针方向,使其切口朝下,针体与肋骨成 30°角;左手固定套管针,右手旋转钩针后向外拉,即可切取下小块(1~2mm)胸膜壁层组织。如此改变钩针切口方向,重复切取 2~3 次。将切取组织块放入 10% 甲醛或 95% 乙醇小瓶中固定,送病理检查。

(五)并发症

1. 气胸 最常见。

2. 感染

3. 肿瘤扩散

4. 壁层胸膜下出血 少见。

动脉穿刺术

(一) 目的

主要做动脉血气分析。

(二) 部位

桡动脉、肱动脉、股动脉。

(三) 操作方法

(1) 充分暴露穿刺部位,确定动脉走向,扪及搏动最明显处。

(2) 常规做广泛性皮肤消毒。

特别提示

(3) 术者以左手示指及中指固定欲穿刺的动脉,右手持注射器,在两指间垂直传入动脉,穿刺成功后,以右手固定针头,保持针头方向及深度,左手以最大速度采血。

(4) 操作完毕迅速拔针,局部用无菌纱布加压不少于5分钟。

呼吸机的临床应用

呼吸机是利用机械装置,改变患者气道或胸腔压力产生通气,以代替、控制和辅助患者呼吸运动的一种工具。当患者在自然通气和(或)氧合功能出现障碍时,需使用呼吸机。

(一) 呼吸机治疗的主要目的

(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,维持有效的的气体交换。

(3) 减少呼吸肌做功。

(4) 预防性机械通气,用于开胸术后或败血症、休克、严重创伤情况下的呼吸衰竭预防性治疗。

(二) 呼吸机的类型和选择

1. 体外负压呼吸机 包括胸甲式、体套式。这类呼吸机是利用体外负压,使胸廓被动扩张进行通气。因体积庞大、笨重,使用不方便,功

能单一,现已不用。

2. 常规正压呼吸机

(1)简单型呼吸器:手工控制,携带方便,必要时用于机械呼吸机使用前,或用于更换导管而停用呼吸机或呼吸机发生故障时临时使用。手捏频率一般为16~20次/分。单手挤压潮气量约600ml,双手挤压潮气量约900ml。

(2)定容(容量切换)型:以吸气时呼吸机向肺内输入预定容量的气体为呼吸机转换条件,优点是易调节、通气量稳定、不受胸肺顺应性及气道阻力变化的影响。适用于无自主呼吸、肺顺应性差的患者。

(3)定压(压力切换)型:以呼吸道内预定的压力峰值为呼吸相转换条件,结构简单、轻便,同步性能好,但呼吸频率、潮气量、吸/呼比不能直接调节,同时受胸肺顺应性和气道阻力影响较大。故用于病情不重,有自主呼吸的患者。

(4)定时(时间切换)型:以预定的吸气时间作为呼吸相转换条件。同步或控制呼吸可随患者情况转换,潮气量可调节,但通气压力受呼吸道阻力影响。

(5)新型多功能呼吸机:目前许多新型呼吸机具有多种功能,可调节压力、容量、吸/呼比、频率、辅助呼吸或控制呼吸,以及各种通气方式等,并有自动报警和监测系统,由电脑控制,已广为应用。

3. 高频通气型呼吸机 可分为高频正压通气、高频喷射通气、高频振荡通气。通气频率60~5000次/分,潮气量小。通气时气道压力、胸内压低,对心血管影响很小,用于气管镜、喉镜检查时及新生儿或成人呼吸窘迫综合征、支气管胸膜瘘和气胸的患者。

4. 无创性呼吸机 如BIPAP呼吸机。

(三)应用呼吸机的适应证

1. 严重通气不足 如慢阻肺(COPD)引起的呼吸衰竭,哮喘持续状态,各种原因引起的中枢性呼吸衰竭和呼吸肌麻痹。

2. 严重换气障碍 严重肺部感染,严重肺水肿,呼吸窘迫综合征、肺间质病变引起的呼吸衰竭等。

3. 减少呼吸功耗 胸部或心脏外科手术后,严重胸部创伤。

4. 心肺复苏

(四)使用呼吸机的指征

1. 临床指征 自主呼吸微弱或消失;呼吸节律异常;极度呼吸困难;呼吸频率 $>35\sim40$ 次/分或 $<6\sim8$ 次/分;呼吸衰竭伴有严重意

识障碍。

2. 血气分析指征 急性Ⅱ型呼吸衰竭时 $\text{PaCO}_2 > 8.00 \sim 9.33\text{kPa}$ (60 ~ 70mmHg), 慢性Ⅱ型呼吸衰竭时 $\text{PaCO}_2 > 9.33 \sim 10.7\text{kPa}$ (70 ~ 80mmHg), 或有 PaCO_2 进行性升高, $\text{pH} < 7.20 \sim 7.25$; PaO_2 在吸入40%氧30分钟后仍 $< 6.67\text{kPa}$ (50mmHg)。

(五) 禁忌证

- (1) 未经引流排气的张力性气胸, 纵隔气肿。
- (2) 大咯血或严重误吸引起的窒息性呼吸衰竭。
- (3) 急性心肌梗死。
- (4) 低血容量性休克未补足血容量前。
- (5) 肺大疱。

出现致命的通气与氧合障碍时, 使用呼吸机无绝对禁忌证。

(六) 呼吸机与患者的连接方式

1. 接口和鼻夹 适用于神志清楚, 能合作, 短时间使用呼吸机者。
 2. 紧闭面罩 适用于神志清楚, 能合作者, 短期或间断应用, 应用时间一般不超过1~2小时。
 3. 喉罩 适于安静、合作、短时间使用的成人呼吸机治疗。
 4. 气管插管 用于半昏迷、昏迷的重症患者, 预计短期内可恢复者或病情危急不宜做气管切开者, 应先采用气管插管, 插管保留时间一般不超过72小时。
 5. 气管切开 用于需长期机械通气的重症患者。
- 其中, 面罩、气管插管和气管切开目前在临床较为常用。

(七) 通气方式

1. 辅助通气(AV) 在自发呼吸的基础上, 呼吸机补充自主呼吸通气量的不足, 呼吸频率由患者控制, 吸气的深度由呼吸机控制。适用于轻症患者或重症患者的恢复期。

2. 持续控制通气(CMV) 患者的呼吸完全由呼吸机控制, 患者的自主呼吸应被有效抑制。通常用于重症呼吸衰竭患者的抢救, 机械通气初期存在明显的人-机对抗等情况。

(1) 容量控制: 是最常用的呼吸方式, 优点是可以保证通气量。

(2) 压力控制: 优点是气道压力恒定, 不易发生肺的气压伤。

3. 辅助-控制通气(ACV) 是将AV和CV的特点结合应用, 通气一般靠患者触发, 但以CV的预计频率作为备用, 当吸气力不能触发

或触发频率低于备用频率时,呼吸机以备用频率取代。ACV 是目前临床上最常用的通气方式。

4. 呼气末正压通气(PEEP) 呼吸机在吸气时将气体压入肺脏,而在呼气终末使其处于预定正压水平。分为以下三种情况:

(1)低水平 PEEP:1 ~ 5cmH₂O 适用于 COPD 患者。

(2)中等水平 PEEP:5 ~ 20cmH₂O 适用于肺顺应性差的患者,如 ARDS 及肺水肿等。

(3)高水平 PEEP: > 20cmH₂O,对严重 ARDS 患者可能有效。

5. 持续气道正压通气(CPAP) 在患者自主呼吸的基础上,呼吸机在吸、呼两相均给予一定正压,把呼吸基线提高到一定正值,使肺泡张开,用于:①自主呼吸功能良好的急性肺损伤患者;②阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;③肺顺应性下降;④COPD 和哮喘;⑤为撤离呼吸机的过渡措施。

6. 间歇指令通气(IMV)和同步间歇指令通气(SIMV) 在自主呼吸的过程中,呼吸机按照指令定时间,间歇地向患者提供预定量的气体,间歇期让患者自主呼吸,称 IMV。如指令呼吸与自主呼吸完全同步,称 SIMV。呼吸机的频率一般为 2 ~ 10 次 / 分。优点是保证通气量,又有利于呼吸肌的锻炼,用于撤离呼吸机的过渡措施。

7. 压力支持通气(PSV) 是在患者吸气时,呼吸肌提供一恒定的气道压力,以帮助克服吸气阻力和扩张肺脏。适用于:①有自主呼吸能力,但需要通气支持的患者;②有自主呼吸的 COPD 患者或其他呼吸肌疲劳的患者需长时间机械通气治疗,且已使用 SIMV 或 CPAP 模式进行通气支持时;③可作为撤机技术应用。缺点是没有自主呼吸就不能触发。

8. 双水平气道内正压(BIPAP) 通气原理是患者在不同高低的正压水平自主呼吸,相当于压力支持加 CPAP,同时也可以加上 PEEP 用做压力控制通气。如果是带有患者自己触发的气道内高正压时,可形成同步的压力控制通气加 PEEP。主要适用于:①阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;②COPD 患者避免气管插管;③亦可用面罩将患者与 BIPAP 机连接,对一些只需短时间进行呼吸支持者,方便有效。

9. 反比通气(IRV) 如果设置吸气时间(Ti)大于或等于呼气时间(Te),Ti/Te ≥ 1(通常 2:1 ~ 4:1)即称为 IRV,目前常用的是压力控制的反比通气。特点是:增加肺的功能残气量,有利于肺内气体交换;Ti 延长,使吸气峰压降低,可防止气压伤;Te 缩短,气道产生类似于 PEEP 作用。缺点是:与自主呼吸难以同步,需用麻醉剂或肌肉松弛剂。主要用于 ARDS 或严重哮喘,气道峰压过高或外加 PEEP 过高,氧合仍不理

想者。

(八) 呼吸机参数的调节

1. 潮气量 应略大于自主呼吸的潮气量,一般按 $6 \sim 15\text{ml/kg}$ 计。COPD 患者通常设在低限,可按 $8 \sim 10\text{ml/kg}$; ARDS、肺水肿、肺不张等肺顺应性差者可设在 $12 \sim 15\text{ml/kg}$ 。

2. 吸气/呼气时间 阻塞性通气障碍时吸:呼为 $1:2$ 或 $1:2.5$,并配合慢频率。限制性通气障碍时吸:呼为 $1:1.5$,配合较快频率。应用呼吸机时一般呼吸频率为 $16 \sim 20$ 次/分。

3. 通气压力 肺内轻度病变时需 $15 \sim 20\text{cmH}_2\text{O}$ 压力,中、重度病变时需 $20 \sim 25\text{cmH}_2\text{O}$ 压力。

4. PEEP 当 $\text{FiO}_2 > 0.6$ 而 PaO_2 仍小于 60mmHg ;或 FiO_2 为 1.0 时 PaO_2 仍低于 300mmHg 时应加用 PEEP,并将 FiO_2 降至 0.5 以下,一般 PEEP 要设定为 $5 \sim 10\text{cmH}_2\text{O}$ 。

5. 给氧浓度 吸入氧浓度可分为低浓度($< 35\% \text{O}_2$),适用于慢性阻塞性肺部疾病;中浓度($< 36\% \sim 60\% \text{O}_2$),适用于缺氧而无二氧化碳潴留时;高浓度($> 60\% \text{O}_2$),适用于 CO 中毒、心源性休克、ARDS,吸入高浓度氧不应超过 $2 \sim 3$ 天。长时间通气时不超过 $50\% \text{O}_2$,一般常用为 $40\% \text{O}_2$ 。

6. 同步触发的灵敏度 一般设置于 $-4 \sim -2\text{cmH}_2\text{O}$ 或 0.1L/s 。

(九) 使用呼吸机的监护和护理

1. 密切临床观察 包括神志、呼吸、心率、血压、皮肤色泽、肺部体征。

2. 血气监测

3. 观察呼吸机运转情况

4. 通气力学监测 包括潮气量、每分钟通气量、气道峰压、平台压、呼气末压、平均压、气道阻力、吸/呼比值。

5. 呼吸道的湿化及分泌物的排出 包括雾化吸入、气管滴入、吸痰、翻身、拍背,以保持气道通畅。

6. 气管插管或气管切开的护理

特别提示

注意气囊有无漏气,在保证不漏气的前提下,尽可能降低充气压力,并需每 4 小时将气囊放气 5 分钟。

7. 消毒 呼吸机及其管道的定时清洁、消毒,室内通风、消毒。

(十)呼吸机的撤离

1. 撤离呼吸机的条件

(1)一般情况好转,神志恢复,呼吸、咳嗽、咳痰能力恢复,肺部感染基本控制,患者能自主摄入一定热量,营养状态和肌力良好。

(2)呼吸功能明显改善,呼吸次数 <35 次/分,自主呼吸潮气量 $\geq 400\text{ml}$ 。

(3)血气分析: $\text{PaO}_2 > 50\text{mmHg}$, PaCO_2 无明显升高,pH基本正常。

(4)血红蛋白维持 10g/dl 以上,肾功能基本恢复正常,水电解质平衡。

(5)肺功能:肺活量达 15ml/kg 以上,最大吸气压 $> -20\text{cmH}_2\text{O}$ 。

2. 撤离方法

(1)做好思想工作。

(2)利用SIMV等装置进行自主呼吸锻炼,逐步停用呼吸机。

(3)在没有SIMV等装置时可逐步减少使用呼吸机的时间,最后完全停用。

(十一)使用呼吸机的并发症

1. 与气管插管、气管切开有关的并发症

(1)插管初期的并发症:①损伤;②循环系统扰乱。

(2)导管存留期间的并发症:①导管阻塞;②导管误入一侧总支气管;③导管脱出;④呛咳;⑤气管黏膜溃疡;⑥皮下气肿、纵隔气肿。

2. 机械呼吸直接引起的并发症 ①通气不足;②通气过度或呼吸性碱中毒;③气压伤;④心输出量下降与低血压;⑤心律不齐;⑥胃肠胀气;⑦肺不张;⑧深部静脉血栓形成;⑨上消化道出血;⑩水潴留。

3. 支气管、肺感染

雾化吸入疗法

气雾(aerosol)是指微小的液体微粒或固体微粒悬浮于空气中,前者称为“雾”,后者称为“尘”。

目前有以气雾剂、雾化器(挤捏式、喷射、超声、泵式)和干粉吸入剂三种雾化吸入给药方式,达到雾化吸入治疗的目的。

气雾在肺部的沉着方式有:弹性冲撞、重力沉积、弥散。影响气雾在气道沉着的因素有:气雾颗粒的大小、吸气的形式、气道大小的分布。

通常气雾颗粒大小在 $10\mu\text{m}$ 以上者多沉着于上呼吸道,而小于

0.5 μm 者,则多被呼出而无法沉着,大小在1~5 μm 者可沉着于小气道,而0.5~1 μm 者可沉着于肺泡。

(一) 雾化吸入治疗的常见用途

(1) 呼吸道药物投予(支气管扩张剂、糖皮质激素、抗生素及化痰药)。

(2) 给予水分促进痰液的清除。

(3) 引导咳痰。

与口服药物治疗比较,雾化治疗有如下优点:①用较少的药物达到相同的疗效;②可减少药物的不良反应;③药物作用时间较迅速。

(二) 雾化气吸入装置的比较

1. 定量吸入器(MDI) MDI是目前雾化吸入疗法中应用最广泛的吸入技术,MDI的“驱动力”是氯氟碳,常称为氟利昂。MDI产生的气雾颗粒在正确吸入后,只有小部分(约10%)的药物达到肺内的作用部位,80%撞击于口咽部,9.8%留存于气雾装置。撞击在口咽部的药物吞咽后,在血液中被稀释(如 β 受体激动剂)或肝脏代谢而失活(糖皮质激素)、或经胃肠道排出体外(色甘酸钠)。

MDI的优点是便于携带,随时可用,价廉、不用消毒,但其疗效与正确掌握吸入的技术密切相关。MDI主要缺点是患者不能正确和协调地完成吸气和喷药的动作,尤其老人与儿童易发生。另在肺活量严重减少的患者吸入到下呼吸道的药量大为减少,影响疗效,反会增加口咽部的药量引起不良反应。为此研制生产不同类型的储雾器(spacer),作为吸气嘴的延伸,这样可避免喷药与吸药的不同步,当气雾到达患者时的速度变慢,雾粒变小,从而减少了药物微粒在口咽部的沉积,提高了疗效,减少不良反应。

2. 干粉吸入器(dry powder inhalers, DPI) 患者的吸气是干粉吸入器的驱动力,故不需要使用MDI时吸气和撤喷药动作的协调,但需要较高的吸气流量,病情严重者或小儿因最大吸气压力低,影响吸入效果。

(1) 单剂量吸入器:如旋转式或转动式吸入器,使用时,将内盛干粉的胶囊装进吸入器,旋转吸入器,用针刺破胶囊后,患者作深吸气带动吸入器的螺旋桨叶片搅拌干粉,药粉微粒随之被吸入,约5%药物吸入肺内。

与MDI相反,干粉吸入器需要快速吸气,以使药物-载体(乳糖或葡萄糖)混合物或大的药物颗粒解聚。

(2)多剂量吸入器:常用的有碟式(diskhaler)、准纳器(Accuhaler)和涡流式(turbuhaler)吸入器,吸入器内一次可装多个剂量。

1)碟式吸入器:内装8个剂量,其最佳吸气流量为60L/min。

2)涡流式吸入器:含200剂干粉吸入剂。药物由微粒化药物颗粒组成,形成疏松的聚积物,直径约 $1\mu\text{m}$,占据了剂量碟上的储存器,剂量碟由一系列小的圆锥孔组成,当吸入器底座相对罐身旋转时,这些孔重复充满药粉。患者吸气时,吸入气流通过锥形孔将药粉带出,药物通过一对狭窄的螺旋管道,由于涡流和管道壁的机械作用药物解聚,达到合适大小($<5\mu\text{m}$ 直径)。吸入肺部沉积率高于MDI。吸入流量60L/min和30L/min的疗效相仿,但若吸入流量 $<30\text{L}/\text{min}$,药物的疗效将降低。

多剂量吸入器的药粉在肺内沉积较好,与MDI相仿,操作简单,携带方便,可反复使用。

3. 雾化器(nebulizer)

(1)喷射式雾化器(jet nebulizer):喷射雾化器由压缩空气或氧气气流作为驱动力,其高速气流通过细孔喷嘴时,雾化液从毛细管被吸引进入气流中,经高速气流的粉碎,并在表面张力的作用下形成雾滴,大的颗粒占90%以上,小的雾粒被吸入呼吸道,大的雾粒撞击在挡板上又回到储存器上重新雾化。临床上常用支气管扩张剂、祛痰剂、糖皮质激素、抗过敏和抗微生物药液,通过喷射雾化器进行吸入治疗,驱动器流量为6~8L/min,对黏性较大的抗生素溶液需10~12L/min的气流量。

用手挤压橡胶囊产生压缩空气来形成气雾颗粒,由于压缩空气压力低、气流量小,产生的雾量较少,且雾粒较大。这类挤压式雾化器的药物雾化吸入,主要应用于治疗鼻、咽喉部和口腔疾患。

(2)超声雾化器(ultrasonic nebulizer):超声雾化器所需的能量是由压电晶片高速振荡产生所需的能量,振荡越强,产生的雾粒越多而细。超声雾化器产生的气雾量比喷射雾化器多,但产生的雾粒较大($3.7\sim 10.5\mu\text{m}$) 在肺内的沉降为2%~12%。

(三)雾化吸入装置的使用方法

1. 定量吸入器(metered dose inhaler, MDI) 可合并储雾器(spacer)使用。

(1)摘下喷嘴盖,摇晃吸入器。

(2)呼气至残气位。

(3)将喷嘴放入口中,合上双唇,在开始吸气的同时,按下吸入器顶部将药喷出,放慢(0.5L/s)而深的吸气,直至肺总量。

(4)吸气末屏气约10秒钟。

(5)缓慢呼气。休息2分钟后,再重复一次全过程。最后将盖套回喷嘴口。

(6)若吸入药物为糖皮质激素,用后需漱口。

(7)储雾器的使用:先将药物喷入储雾器内,随后患者吸入储雾器内的空气和药物。

2. 干粉吸入器(dry powder inhalers, DPI) 如碟式(diskhaler)、准纳器(Accuhaler)和涡流式(turbuhaler)吸入器。

(1)涡流式吸入器:①旋转及移开瓶盖;②以转盘在下,直立方式握住吸入瓶,顺时针方向旋转并转回原位,此时可听到“咔哒”声;③呼气至功能肺活量;④口含吸嘴快速深吸气($\geq 60\text{L}/\text{min}$);⑤移开口器;⑥闭气5~10秒后,呼气;⑦若吸入药物为糖皮质激素,用后需漱口。

(2)碟式吸入器:①拉起盖壳的连接针,穿破内装药粉囊泡;②从吸嘴处用力将干粉吸入;③吸后屏气数秒,然后慢呼气。

(3)准纳器:①打开:用一手握住外壳,另一手的大拇指放在手柄上,向外推动拇指直至完全打开。②推开:向外推动滑动杆发出咔哒声,表示一个标准剂量的药物已备好以供吸入。在剂量指示窗口有相应显示。不要随意拨动滑动杆以免造成药物的浪费。③握住准纳器并使之远离吸嘴,在保证平稳呼吸的前提下,尽量呼气。切记不要将气呼入准纳器中。④将吸嘴放入口中,由准纳器深深地平稳地吸入药物,切勿从鼻吸入。⑤将准纳器从口中拿出,继续屏气10秒钟。⑥关闭准纳器,将拇指放在手柄上,往后拉手柄,发出咔哒声表示准纳器已关闭,滑动杆自动复位。⑦若吸入药物为糖皮质激素,用后需漱口。

3. 雾化器

(1)将药物放于雾化器中,药液量每次一般4~6ml。

(2)患者手握雾化器,吸嘴放入口中。

(3)患者以潮气容积慢速呼吸($0.5\text{L}/\text{s}$)。

(4)吸气同时按压雾化器按钮。

(5)持续使用至无气雾产生,持续时间5~15分钟。

(四)雾化吸入治疗的注意事项

(1)湿化或雾化吸入气的湿度太高,会降低吸入氧浓度,尤其在超声雾化吸入的患者,可有30%~60%动脉血氧分压下降,感到胸闷、气急加重。对这类患者应提高吸氧浓度或改用氧气为驱动力的喷射式雾化器雾化吸入。

(2)应注意避免少数患者因吸入低渗溶液、温度过低或雾粒刺激呼吸道表面感受器,诱发支气管痉挛。在雾化治疗前适当使用支气管

舒张药。

(3)对雾化器进行定期消毒,避免在雾化器雾化吸入治疗中引起呼吸道交叉感染。

纤维支气管镜检查

纤维支气管镜 1967 年正式应用于临床,因管径细,可弯曲,易插入段支气管和亚段支气管。同时可在直视下做活检或刷检,亦可做支气管灌洗(bronchial lavage, BL)和支气管肺泡灌洗(bronchial-alveolar lavage, BAL),行细胞学或液性成分检查,并可摄影或录像作为科研或教学资料,已成为支气管、肺和胸腔疾病诊断、治疗和抢救上的一项重要手段。

(一)适应证

(1)不明原因咯血,需明确出血部位和咯血原因者或原因和病变部位明确,但内科治疗无效或反复大咯血而又不能行急诊手术需局部止血治疗者。

(2)X 线胸片阴影原因不明:包括块影、球影、局部点、片状或弥漫性肺部阴影;肺不张;阻塞性肺炎;支气管狭窄和阻塞;胸腔积液等。

(3)X 线胸片阴性,但痰细胞学阳性的“隐形肺癌”者。

(4)选择性支气管造影或测定局部肺功能。

(5)支气管-肺泡灌洗。

(6)原因不明的喉返神经麻痹和膈神经麻痹者。

(7)不明原因的干咳或局限性喘鸣者。

(8)吸收缓慢或反复发作性肺炎。

(9)需用双套管吸取或刷取肺深部细支气管的分泌物做病原学培养,以避免口腔污染。

(10)用于治疗:如取支气管异物、肺化脓症吸痰及局部用药、手术后痰液潴留吸痰、肺癌局部瘤体的化疗和放疗、止血等。

(二)禁忌证

(1)对麻醉药过敏者以及不能配合检查的受检者。

(2)有严重心肺功能不全、严重心律失常、频发心绞痛者。

(3)全身状况极度衰弱不能耐受检查者。

(4)凝血功能严重障碍以致无法控制的出血素质者。

(5)主动脉瘤有破裂危险者。

(6)新近有上呼吸道感染和高热、哮喘发作、大咯血者需待症状控

制后再考虑做纤维支气管镜检查。

(7) 颈椎畸形,无法插入者。

(三) 检查方法

1. 术前准备

(1) 术前向患者说明检查目的、意义、大致过程和配合的方法,以消除患者的顾虑,使检查顺利进行。

(2) 受检者需有近期胸片,包括正侧位,必要时有断层片或胸部 CT 片,以确定病变位置。有出血倾向者需做凝血时间和血小板计数等检查。对年老体弱和心肺功能不佳者做心电图和肺功能检查。

(3) 术前 2~4 小时禁食。

(4) 术前半小时内肌内注射阿托品 0.5mg,精神紧张者肌注地西洋(安定)10mg,剧咳者皮下注射可待因 0.03g。

2. 局部麻醉 常用 2% 利多卡因溶液喷雾做咽喉部黏膜表面麻醉,每 2~3 分钟喷雾一次,共 3 次。插入纤支镜过程中根据需要可再注入 2~3ml,总量不超过 250mg。

3. 操作步骤 患者一般取平卧位,不能平卧者可取坐位或半坐位。术者用左手或右手持纤维支气管镜的操纵部,拨动角度调节环和钮,左手持镜插入,可经鼻或口腔插入,找到会厌与声门,观察声门活动情况。当声门张开时,将镜快速送入气管,在直视下边向前推进边观察气管内腔,达到隆突后观察隆突形态。见到两侧主支气管开口后,先进入健侧再进入患侧,依据各支气管的位置,拨动操纵部调节钮,依次插入各段支气管,分别观察支气管黏膜是否光滑、色泽是否正常、有无充血水肿、渗出、出血、糜烂、溃疡、增生、结节与新生物以及间嵴是否增宽、管壁有无受压、管腔有无狭窄等。对直视下的可见病变,先取标本活检,再用毛刷刷取涂片或用 10ml 灭菌生理盐水注入病变部位进行支气管灌洗做细胞学或病原学检查。对某些肺部疾病尚需行支气管肺泡灌洗。

(四) 并发症

(1) 喉痉挛。

(2) 低氧血症。

(3) 术中、术后出血。

(4) 气胸。

(5) 术后发热。

(何 洁)

第四节 肺部感染性疾病

肺炎

特别提示

治疗肺炎的关键是经验性药物治疗方案的选择,由于明确病原学需要一定时间,临床医学不可能被动等待病原学结果,必须掌握各类肺炎的经验学治疗方案,经验性治疗药物的选择对预后有十分重要的意义,而且这种治疗方案需经常更新。

肺炎是指终末气道、肺泡和肺间质的炎症。其中细菌性肺炎是最常见的肺炎。

(一)肺炎的分类

1. 病因分类 可分为细菌性肺炎、病毒性肺炎、真菌性肺炎和其他病原体所致肺炎。其中由肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌和 SARS 病毒引起的肺炎称作非典型肺炎。

2. 患病环境分类

(1) 社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP): 是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症, 包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后平均潜伏期内发病的肺炎。常见病因为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和非典型病原体。

(2) 医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP): 是指患者入院时不存在、也不处于潜伏期, 而于入院 48 小时后在院内发生的肺炎。其中进行机械通气治疗后罹患的肺炎称作呼吸机相关性肺炎 (ventilation acquired pneumonia, VAP), 是一种特殊的 VAP。无感染高危因素患者的常见病原体为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌等; 有感染高危因素患者的常见病原体为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌属、肺炎克雷伯杆菌等。

(二)临床表现

1. 全身症状 发热最常见, 可伴有乏力、全身肌肉酸痛等感染中

毒症状。

2. 呼吸道症状 咳嗽、咳痰常见,部分患者可伴有胸痛、呼吸困难症状。

3. 可有肺实变体征

4. 影像学表现 肺叶或肺段的实变阴影(大叶性肺炎),沿肺纹理分布的不规则斑片阴影(支气管肺炎)。一侧或双侧肺下部的不规则索条影,由肺门向外伸展,可呈网状(间质性肺炎)。

(三) 诊断步骤

1. 确定肺炎诊断 根据典型症状确定肺炎诊断,注意与肺结核、肺癌、急性肺脓肿等疾病鉴别。

2. 根据患病环境区分 区分社区获得性肺炎和院内获得性肺炎。

3. 评估肺炎严重程度 评估肺炎的严重程度对确定治疗方案和预测预后十分重要。

根据美国感染疾病学会/美国胸科协会 2007 年关于成人 CAP 共识指南,重症肺炎的主要诊断标准为:①需要机械通气;②感染性休克需要血管收缩剂治疗。次要诊断标准:①呼吸频率 ≥ 30 次/分;②氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 250 ;③多肺叶浸润;④意识障碍/定向障碍;⑤氮质血症($\text{BUN} > 20\text{mg/dl}$);⑥白细胞减少($\text{WBC} < 4.0 \times 10^9/\text{L}$);⑦血小板减少($< 10.0 \times 10^9/\text{L}$);⑧低体温;⑨低血压。符合 1 项主要标准或 3 项以上次要标准者可诊断重症肺炎,考虑收入 ICU 治疗。

4. 确定病原体 采用留取痰液、经纤维支气管镜或人工气道吸引、防污染毛刷、支气管肺泡灌洗、经皮细针吸检等方式收集呼吸道标本进行病原学培养,也可采用血培养和胸腔积液培养的方式获得病原学结果。

(四) 治疗

1. 抗感染方案的选择 肺炎的治疗除一般的休息和促进排痰外,抗感染治疗是最重要的环节。细菌性肺炎的治疗包括经验性治疗和针对病原体治疗。所谓经验性治疗是根据本地区、本单位的肺炎流行病学资料,选择可能覆盖病原体的抗菌药物。针对病原体治疗是根据呼吸道或肺组织标本的培养和药物敏感性试验结果,选择体外试验敏感的抗生素。由于在实际临床工作中,受时间、技术手段限制,常常不能很快得到病原学培养和药物敏感性试验结果,经验性治疗就显得尤为重要。见表 1-2, 1-3。

表 1-2 社区获得性肺炎的经验性药物治疗方案

患者分类	抗生素治疗方案
门诊患者	
免疫功能健全的成人患者	青霉素类、第一代头孢菌素、氟喹诺酮类;其他选择: β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂,或第二代头孢菌素
疑有耐青霉素肺炎链球菌感染	氟喹诺酮类、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂
疑有吸入性肺炎	青霉素、克林霉素
年轻患者(18~40岁)	青霉素类,第一代头孢菌素
住院患者	
普通病房	首选: β -内酰胺类(如头孢二、三代、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂),或氟喹诺酮;其他选择:头孢二、三代 \pm 大环内酯类
ICU/重症肺炎	β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂 \pm 大环内酯类或氟喹诺酮
伴有肺实质疾病	抗铜绿假单胞菌青霉素,碳青霉烯类(如泰能)或头孢匹罗+大环内酯类或氟喹诺酮或氨基糖苷类
青霉素过敏患者	氟喹诺酮 \pm 克林霉素
疑有吸入性肺炎	氟喹诺酮+克林霉素或甲硝唑,或青霉素/ β -内酰胺酶抑制剂

表 1-3 院内获得性肺炎的经验性药物治疗方案

患者分类	抗生素治疗方案
1. 轻、中度肺炎	选用抗生素: β -内酰胺类
(1)无危险因素	基本抗生素:二代头孢菌素或非抗铜绿假单胞菌的三代头孢菌素(如头孢三嗪、头孢噻肟、头孢唑肟等)或氟喹诺酮类或 β -内酰胺类抗生素加 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂
病原菌可能为:常见的院内获得性肺炎致病菌	
(2)有危险因素	选用抗生素:基本抗生素+甲硝唑(克林霉素)
1)大量误吸或胸腹部大手术后	
病原菌可能为:常见院内获得性肺炎致病菌+厌氧菌	
2)糖尿病、昏迷、头部外伤	选用抗生素:基本抗生素+耐酶青霉素类(新青Ⅲ),如为MRSA加用万古霉素
病原菌为:常见院内获得性肺炎致病菌+金葡菌	

续表

患者分类	抗生素治疗方案
3) 大剂量皮质激素 病原菌为: 常见院内获得性肺炎致病菌 + 军团菌	选用抗生素: 基本抗生素 + 大环内酯类
4) 人工气道、机械通气 病原菌为: 常见院内获得性肺炎致病菌中的绿脓杆菌或混合感染	选用抗生素: 抗绿脓杆菌青霉素(哌拉西林、阿洛西林、哌拉西林、美洛西林、阿帕西林和替卡西林); 抗绿脓杆菌的三代头孢菌素(头孢他啶、头孢哌酮等)或安曲南, 特美汀或氟喹诺酮类
5) 多种危险因素(包括长期卧床、长期应用免疫抑制剂、反复使用抗生素) 病原菌多为: 常见院内获得性肺炎致病菌所致的混合感染、耐药菌感染、合并真菌感染	选用抗生素: 同重症肺炎
2. 重症肺炎 病原菌多为: 常见院内获得性肺炎致病菌所致的混合感染、耐药菌感染、合并真菌感染	选用抗生素: 头孢他啶、碳青霉烯类、头孢哌酮 + 舒巴坦和氟喹诺酮类; 常常需要联合用药: 可加用抗绿脓杆菌的氨基糖苷类; 合并真菌感染可加氟康唑等

2. 确定合适的疗程 肺炎的抗菌药物治疗应尽早进行, 一旦确诊即马上给予首剂抗菌药物。病情稳定后可从静脉途径转为口服治疗。抗菌药物疗程至少 5 天, 大多数患者需要 7 ~ 10 天或更长疗程, 如体温正常 48 ~ 72 小时, 无肺炎任何一项临床不稳定征象可停用抗菌药物。

特别提示

肺炎临床稳定标准为: ① $T \leq 37.8^{\circ}\text{C}$; ② 心率 ≤ 100 次/分; ③ 呼吸频率 ≤ 24 次/分; ④ 收缩压 $\geq 90\text{mmHg}$; ⑤ 呼吸室内空气 $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ 或 $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$; ⑥ 能够口服进食; ⑦ 精神状态正常。

抗菌药物治疗后 48 ~ 72 小时应对病情进行评价, 治疗有效表现为体温下降、症状改善、临床状态稳定、白细胞逐渐降低或恢复正常。如 72 小时症状仍无改善, 需仔细分析, 是否存在药物未能覆盖病原体、出现并发症或患者存在免疫抑制、诊断有误等问题, 并做必要的检查, 进行相应处理。

(陈欣)

第五节 支气管扩张症

定义

支气管扩张症(bronchiectasis)是指支气管壁组织结构损伤、破坏、正常弹性丧失,在周围组织炎症、纤维组织收缩及胸腔负压牵拉等因素作用下,发生变形、扭曲、直至不可逆扩张。

特别提示

主要症状为慢性咳嗽,咳大量脓性痰和(或)反复咯血。

病因和发病机制

支气管扩张症的主要病因是支气管-肺组织感染和支气管阻塞,两者相互影响,促使支气管扩张的发生和发展。支气管扩张分为先天性和继发性两种,若支气管扩张与鼻窦炎、内腔转位并存时称为 Kartagener 综合征。大多数支气管扩张继发于支气管炎症、支气管阻塞、肺部炎症及肺间质纤维化等。感染等因素使支气管壁薄弱、弹性降低,同时有管腔内阻塞,是形成支气管扩张的基本因素。扩张的支气管有柱状、囊状及混合型(囊柱状)三种类型,以柱状居多。

临床表现

(一)病史与症状

部分患者多有童年麻疹、百日咳或支气管肺炎等病史。咳嗽、咳痰、咯血为三大症状,早期较轻,随病情进展加剧,咳出大量脓痰,每日可达 100~400ml,典型痰液静置后可分三层:上层为泡沫,中层为黏液,下层为脓性物和坏死组织。伴厌氧菌感染时,痰液有恶臭。此型称为湿性支气管扩张。继发感染痰液引流不畅时,可有发热、乏力、食欲不振等全身症状。

特别提示

部分患者反复咯血为唯一症状,平时无咳嗽、咳痰等呼吸道症状,临床上称为干性支气管扩张。

(二) 体征

早期可无异常体征,病变反复感染后胸廓扩张度减少,叩诊呈浊音,病变部位或肺底闻及位置固定、持续存在的湿啰音,咳嗽或咳痰后可暂时减少或消失。部分患者有杵状指(趾)及贫血。晚期可发展为肺心病。

实验室检查

1. 血液学检查 继发感染时,外周血白细胞总数及中性粒细胞增多,血沉增快,反复咯血者可出现贫血。

2. 痰涂片、培养 有助于发现致病菌,怀疑厌氧菌感染时应做厌氧培养,怀疑结核感染应反复查找结核杆菌。

3. 纤维支气管镜检查 有助于确定炎症、出血部位,鉴别支气管内肿瘤、异物等。

4. 胸部 X 线检查

(1) 胸部平片:约有 10% 可无异常或仅表现为肺纹理增粗、紊乱。典型改变为病变区呈不规则状透光影(卷发样阴影)或蜂窝状,有时可见管状透光区(轨道征)。囊状支气管扩张时可见多个小液平。并发肺部感染或肺不张时有相应表现。

(2) 支气管造影:对诊断支气管扩张极有价值,能显示扩张的支气管形态(囊状、柱状或囊柱状),明确病变部位、范围和严重程度,对决定是否手术切除、切除的范围有肯定的意义。造影时要有良好的麻醉效果,使患者较好合作,因对患者有一定副作用,目前已被 CT 检查所取代。

(3) 胸部 CT 检查:薄层高分辨 CT(HRCT)对支气管扩张的诊断阳性率很高。CT 检查可见支气管横断面增加,超过与之伴行的肺动脉,柱状扩张管壁增厚,并延伸至肺的周围;混合型有念珠状外形;囊状扩张成串或成簇囊状,囊腔内可有液体。

诊断与鉴别诊断

(一) 诊断

根据幼年时有麻疹肺炎、百日咳及其他肺炎或间质性肺疾病史,有

咳嗽、咳大量脓痰、反复咯血等主要症状,肺部有固定持续不变的湿啰音、杵状指(趾),胸部平片有肺纹理粗乱、蜂窝样改变;CT有柱状扩张、管壁增厚或念珠状改变,临床上可明确诊断。

(二)鉴别诊断

(1)慢性支气管炎:以长期咳嗽、咳痰为主,痰量较少,咯血少见,肺部干、湿啰音不固定。胸部X线检查示双肺纹理增多或伴有肺气肿征象。

(2)肺结核:有结核中毒症状,X线检查可发现浸润性阴影,多位于上叶尖、后段及下叶背段。

(3)慢性肺脓肿:全身症状较重,X线有大片浸润影,空洞伴液平形成。合并支气管扩张时不易鉴别,应行CT检查。

治疗

支气管扩张症的治疗原则是:去除病原,促进痰液排出,控制感染,必要时手术切除。

1. 促进痰液引流,保持支气管通畅

(1)体位引流:原则上使患肺位置抬高,引流支气管开口朝下,以利于痰液流入大支气管和气管而排出,一日2~3次,每次15~30分钟。如痰液黏稠可应用祛痰剂,或引流前用生理盐水雾化吸入,使痰液变稀薄,更利于体位引流。

(2)使用祛痰剂和支气管扩张剂:常用沐舒坦、必嗽平、化痰片等,必要时用 α -糜蛋白酶5~10mg雾化吸入。部分病例气道敏感性高可出现支气管痉挛,影响痰液排出,可应用支气管扩张剂,如氨茶碱0.1g,一日3次;或喘定,0.2g,一日3次;或 β 受体激动剂/胆碱能受体拮抗剂雾化吸入。

2. 控制继发感染 若有继发感染时,应根据痰培养及药物敏感试验选择针对性抗生素治疗。若无条件做细菌培养或培养前需处理时,应同时兼顾革兰阳性与阴性细菌,但以抗阴性杆菌为主。

3. 外科手术治疗 理论上支气管扩张的根治方法是外科手术切除。反复发生严重感染与咯血,特别是发生危及生命的大咯血;病变范围较局限,不超过两个肺叶,或虽为两侧病变,但主要在某一肺叶,均为手术适应证。

(王志虹)

第六节 肺结核

定义

肺结核病(pulmonary tuberculosis)是结核分枝杆菌入侵机体后在一定条件下引起发病的慢性肺部感染性疾病,是结核病的主要类型,其中痰排菌者为传染性肺结核病。主要通过人与人之间的呼吸道传播,吸入带活菌的飞沫引起感染,在机体抵抗力低下时发病。在我国肺结核病仍属常见病、多发病,尤其是近年来随着艾滋病、糖尿病以及耐多种药物结核病的增多,肺结核病的发病率在全球范围内又有回升趋势,因此,结核病依然是一种全球性的、严重影响人民健康的疾病,是我国重点防治疾病之一。

病因及发病机制

(一) 病原菌

结核杆菌属分枝杆菌属,涂片染色具有抗酸性,故也称抗酸杆菌,其生长缓慢,对外界抵抗力强,在阴暗潮湿处能生存5个月以上,但对热不稳定,烈日曝晒2个小时、煮沸1分钟、70%乙醇接触2分钟均能被杀灭。结核菌分为人型、牛型、鼠型、非洲型等,其中前两型为人类结核病的主要病原菌。

结核菌在病灶中按其生长速度的不同可分为:A群为代谢旺盛不断繁殖的结核菌,易被抗结核药所杀灭;在吞噬细胞内的酸性环境中受抑制的结核菌(B群)和偶尔繁殖菌(C群)仅对少数药物敏感,常为日后复发的根源;休眠菌(D群)一般耐药,可逐渐被吞噬细胞所消灭。

(二) 感染途径

呼吸道传播,排菌结核患者的痰液干燥后,细菌随尘埃漂浮空中、咳嗽时的带菌飞沫污染周围空气,被健康人吸入后引起肺部感染;消化道进入,饮用带菌牛奶是牛型菌感染的主要来源。皮肤、泌尿生殖道感染极少。

(三) 人体的反应性

1. 免疫力 主要为细胞免疫,对人体有保护作用。人体对结核菌

的自然免疫为非特异性免疫。接种卡介苗、结核菌感染后机体所产生的特异性免疫为获得性免疫。

2. 变态反应(过敏反应) 结核菌入侵机体4~8周后,机体对结核菌及其代谢产物所产生的敏感反应。此种细胞免疫反应属于第Ⅳ型(迟发型)变态反应。机体可伴有发热、乏力、食欲减退等全身症状,还可能发生多发性关节炎、皮肤结节性红斑及疱疹性结合膜炎等。

3. 免疫反应与变态反应的关系 人体对结核菌的免疫力与过敏反应常互相伴随、难以分开。免疫反应对人体有保护作用,阻止人体感染结核菌发展成结核病,机体患糖尿病、矽肺、艾滋病、麻疹和其他严重疾患以及营养不良或使用免疫抑制剂、糖皮质激素等,使免疫功能削弱时,易受结核菌感染或使原已稳定的结核病灶重新活动。变态反应常伴有组织的破坏,但不利于细菌生长。免疫反应降低的时候,变态反应也受到抑制,表现为结核菌素试验阴性,当机体情况好转或停用免疫抑制剂以后,随着免疫反应和变态反应的恢复,结核菌素反应也转为阳性。

(四)初感染与再感染

肺部初次受结核菌感染为初感染,多为儿童。结核菌一旦进入肺泡腔,即被肺泡腔内的巨噬细胞吞噬,但不能将其杀死,结核菌遂在细胞内繁殖。细菌繁殖达到一定数量时,巨噬细胞崩解,释放结核菌,在肺泡内繁殖引起肺泡炎,称为原发灶或初感染灶。结核菌被吞噬细胞带至肺门淋巴结引起淋巴结肿大,并可全身播散(隐性菌血症)。大部分原发感染能迅速激活机体的特异免疫力,消灭绝大多数的结核菌,使病灶逐渐局限甚至钙化而自愈,仅有少数处于休眠状态的结核菌在病灶内可潜伏几年、几十年甚至终生,成为继发性结核病内源性发病的根源;而少数免疫力低下者可发展为原发性结核病,甚至干酪性肺炎(原发病灶恶化)、血型播散型肺结核、结核性脑膜炎等。

成年人常在儿童时期已受过轻微的结核感染,或已接种过卡介苗,机体往往已具有相当的免疫力,再次感染结核菌通常只引起局部发生剧烈组织反应,而不引起局部淋巴结肿大,也不易发生全身播散。

诊断

(一)临床表现

患者有下列临床表现应考虑肺结核的可能,应进一步做痰液和胸部

X线检查。约有20%活动性肺结核患者也可无症状或仅有轻微症状。

(1)咳嗽、咳痰3周或以上,可伴有咯血、胸痛、呼吸困难等症状。

(2)发热(常午后低热),可伴有盗汗、乏力、食欲降低、体重减轻和月经失调等症状。

(3)结核变态反应引起的过敏表现:结节性红斑、泡性结膜炎和结核风湿症等。

(4)结核菌素(5IU)皮肤试验:阳性对诊断结核病意义不大,但对未接种卡介苗者则提示已受结核分枝杆菌(简称结核菌)感染或体内有活动性结核病。当呈现强阳性时表示机体处于超过敏状态,结核发病几率高,可作为临床诊断结核病的参考指标。

(5)肺部病变较广泛时可有相应体征,有明显空洞或并发支气管扩张时可闻及中小水泡音。

(二)影像学诊断

肺结核胸部X线表现可有如下特点:

(1)多发生在肺上叶尖后段、肺下叶背段、后基地段。

(2)病变可局限也可多肺段侵犯。

(3)X线影像可呈多形态表现(同时呈现渗出、增殖、纤维和干酪性病变),可伴有钙化。

(4)易合并空洞。

(5)可伴有支气管播散灶。

(6)可伴有胸腔积液、胸膜增厚与粘连。

(7)呈球形病灶时(结核球)直径多在3cm以内,周围可有卫星病灶,内侧端可有引流支气管征。

(8)病变吸收慢(1个月以内变化较小)。

胸部CT扫描对如下情况有补充性诊断价值:

(1)胸内隐匿部位病变,包括气管、支气管内的病变。

(2)早期发现肺内粟粒阴影。

(3)诊断有困难的肿块阴影、空洞、孤立结节和浸润阴影的鉴别诊断。

(4)了解肺门、纵隔淋巴结肿大情况。

(5)少量胸腔积液、包裹积液、叶间积液和其他胸膜病变的检出。

(6)鉴别肺内囊肿与实体肿块。

(三)病原学诊断

1. 标本采集和结核菌的检测 标本来源包括痰液、超声雾化导

痰、下呼吸道采样、支气管冲洗液、支气管肺泡灌洗液、肺及支气管活检标本。涂片检查采用萋-尼抗酸染色和荧光染色法。集菌法阳性率高于直接涂片法。涂片染色阳性只能说明抗酸杆菌存在,不能区分是结核杆菌还是非结核分枝杆菌。由于我国非结核分枝杆菌病较少,故检出抗酸杆菌对诊断结核病有极重要的意义。

特别提示

直接涂片方法简单、快速,但敏感性不高,应作为常规检查方法。涂片阴性不能排除肺结核,连续检查 ≥ 3 次,可提高其检出率。

分离培养法灵敏度高于涂片镜检法,可直接获得菌落,便于与非结核分枝杆菌鉴别,是结核病诊断的金标准,未进行抗结核治疗或停药48~72小时的肺结核患者可获得比较高的分离率。分离培养法采用改良罗氏和 BACTEC 法, BACTEC 法较常规改良罗氏培养法可提高初代分离率10%左右,又可鉴别非结核分枝杆菌,检测时间也明显缩短。

2. 结核菌药物敏感性检测 对肺结核痰菌阴转后复阳、化学治疗3~6个月痰菌仍持续阳性、经治疗痰菌减少后又持续增加及复治患者应进行药物敏感性检测。原发耐药率较高地区,有条件时初治肺结核也可行药物敏感性检测。

3. 血清抗结核抗体检查 血清学诊断可成为结核病的快速辅助诊断手段,但特异性欠强,敏感性较低。

(四) 菌阴肺结核的诊断

菌阴肺结核为三次痰涂片及一次培养阴性的肺结核,其诊断标准为:

- (1) 典型肺结核临床症状和胸部 X 线表现。
 - (2) 抗结核治疗有效。
 - (3) 临床可排除其他非结核性肺部疾病。
 - (4) PPD(5IU) 强阳性;血清抗结核抗体阳性。
 - (5) 痰结核菌 PCR + 探针检测阳性。
 - (6) 肺外组织病理证实结核病变。
 - (7) BALF 检出抗酸分枝杆菌。
 - (8) 支气管或肺部组织病理证实结核病变。
- 具备(1)~(6)中3项及(7)~(8)中任何一项可确诊。

(五) 不典型肺结核

1. 免疫损害者(指原发免疫缺陷性疾病及接受放化疗和免疫抑制

药物治疗患者) 由于皮质激素或其他免疫抑制药物和因素的干扰或掩盖,肺结核的症状隐匿或轻微,可缺乏呼吸道症状,也可由于免疫防御机制受损以突发高热起病,病变进展迅速呈暴发性经过。

2. 免疫损坏患者的肺结核 以血行播散肺结核居多,合并胸膜炎或肺外结核者多。X线上“多形性”不明显,以均质性片絮状阴影表现多,可在结核病非好发部位、中下肺叶及上叶前段发生,需和急性肺炎鉴别。

3. 极度免疫功能低下患者 可首先出现高热,肝、脾和淋巴结等全身症状,而肺部X线阴影出现时间明显延长或长时间表现为无典型粟粒样病变的无反应性结核病(暴发性结核性败血症)。

4. 艾滋病合并肺结核 可表现肺门、纵隔淋巴结肿大,中下肺野浸润病变多,类似肺结核表现,且合并胸膜炎与肺外结核多、PPD实验阴性等特点。

5. 糖尿病合并肺结核 X线特点以渗出干酪为主,可呈大片状、巨块状,易形成空洞,好发于肺门区及中下肺野,病变进展快,应注意与急性肺炎、肺化脓症和肺癌等鉴别。

6. 支气管结核所致肺结核 多在中下肺野或邻近肺段,由于有支气管狭窄因素存在,常可合并细菌感染致病变表现不典型,易与肺炎混淆,肺不张也是支气管结核的并发症。

(六) 结核病分类(1999年结核病分类标准)

1. 原发型肺结核 为原发结核感染所致的临床病症,包括原发综合征及胸内淋巴结结核。

2. 血行播散型肺结核 包括急性血行播散型肺结核(急性粟粒型肺结核)及亚急性、慢性血行播散型肺结核。

3. 继发型肺结核 是肺结核中的一个主要类型,包括浸润性、纤维空洞及干酪性肺炎等。

4. 结核性胸膜炎 临床上已排除其他原因引起的胸膜炎。包括结核性干性胸膜炎、结核性渗出性胸膜炎和结核性脓胸。

5. 其他肺外结核 按部位和脏器命名,如骨关节结核、结核性脑膜炎、肾结核、肠结核等。

在诊断肺结核时,可按上述分类名称书写诊断,并注明范围(左、右侧,双侧)、痰菌和初、复治情况。

鉴别诊断

肺结核的临床表现和胸部X线可与许多疾病相类似。不同类型的

肺结核应该与其相似的疾病相鉴别。

(一) 原发型肺结核

支气管淋巴结结核应该与结节病、淋巴瘤、组织细胞增生症、转移性恶性肿瘤和各种纵隔恶性肿瘤等疾病相鉴别。如果胸部 X 线片仅显示肺内病灶而无肺门淋巴结肿大时,则应该与各种非结核性肺部炎症相鉴别。如果原发病灶出现干酪坏死和空洞时,需与肺脓肿鉴别。

(二) 血行播散型肺结核

从影像学改变出发,应该与非结核肺部感染、支气管肺泡细胞癌、肺淋巴管癌和弥漫性肺间质纤维化相鉴别。

(三) 继发型肺结核

肺内表现为渗出病变时,应注意与各种细菌性肺炎鉴别。肺结核空洞需与肺脓肿鉴别。结节状结核病灶、结核球等应与肺癌等鉴别。

治疗

特别提示

肺结核的治疗包括三个方面:抗结核化学药物治疗以杀灭、抑制细菌,使病灶愈合;外科手术切除破坏性结核病变;对症治疗。抗结核药物化学治疗的原则:早期、联合、适量、规律、全程五项原则。整个化疗方案分为强化和巩固两个阶段。

(一) 初治肺结核的治疗

有下列情况之一者谓初治:①尚未开始抗结核治疗的患者;②正进行标准化疗方案用药而未满疗程的患者;③不规则化疗未满 1 个月的患者。

初治方案:强化期 2 个月/巩固期 4 个月,常用方案:2HRZS(E)/4HR;2HRZS(E)/4HRE;2HRZS(E)/4H₃R₃;2 卫非特/4 卫非宁;2H₃R₃S₃Z₃(E₃)/4H₃R₃。

特别提示

初治强化期第2个月末痰涂片仍阳性,强化方案可延长1个月,总疗程6个月不变(巩固期缩短1个月)。若第5个月痰涂片仍阳性,第6个月阴性,巩固期延长2个月,总疗程8个月。对粟粒型肺结核(无结核性脑膜炎者)上述方案疗程可适当延长,不采用间歇治疗方案,强化期为3个月,巩固期为HR方案6~9个月,总疗程为9~12个月。

菌阴肺结核患者可在上述方案的强化期中去掉链霉素或乙胺丁醇。

(二) 复治肺结核的治疗

复治是指:①初治失败的患者。②规则用药满疗程后痰菌又复阳的患者。③不规律化疗超过1个月的患者。④慢性排菌患者。

复治方案:强化期3个月/巩固期5个月。常用方案:2HRSZE/1HRZE/5HRE; 2HRSZE/1HRZE/5H₃R₃E₃; 2H₃R₃S₃Z₃E₃/1H₃R₃Z₃E₃/5H₃R₃E₃。

特别提示

复治患者应做药敏试验,对于上述方案化疗无效的复治排菌病例可参考耐多药肺结核化疗方案并根据药敏试验加以调整,慢性排菌者一般认为用上述方案疗效不理想,具备手术条件者可行手术治疗,对久治不愈的排菌者要警惕非结核分枝杆菌感染的可能性。

(三) 耐多药肺结核的治疗

对至少包括INH和RFP两种或两种以上药物产生耐药的结核病为MDR-TB,所以耐多药肺结核必须要有痰结核菌药敏试验结果才能确诊。

耐多药肺结核化疗方案:主张采用每日用药,疗程要延长至21个月为宜,WHO推荐一线和二线抗结核药物可混合用于治疗MDR-TB,一线药物中除INH和RFP已耐药外,仍可根据敏感情况选用:

(1)SM:因SM应用减少,耐SM的病例可能减少。

(2)PZA:多在标准短程化疗方案强化期中应用,故对该药可能耐药频率低,虽然药敏试验难以证实结核菌对PZA的药敏敏感性(因无公认可靠的敏感性检测方法),但目前国际上治疗MDR-TB化疗方案中常用此药。

(3)EMB:抗菌作用与SM相近,结核菌对其耐药频率低。

二线抗结核药物是耐多药肺结核治疗的主药,包括:

(1)氨基糖苷类:阿米卡星(AMK)和多肽类(卷曲霉素)等。

(2)硫氨类:乙硫异烟胺(1314TH)、丙硫异烟胺。

(3)氟喹诺酮类:氧氟沙星(OFXL)和左氧氟沙星(LVFX),与PZA联用对杀灭巨噬细胞内结核菌有协同作用,长期应用安全性和肝耐受性也较好。

(4)环丝氨酸:对神经系统毒性大,应用范围受到限制。

(5)对氨基水杨酸钠:为抑菌药,用于预防其他药物产生耐药性。

(6)利福布丁(RBT):耐RFP菌株中部分对它仍敏感。

(7)异烟肼对氨基水杨酸盐(帕星肼PSNZ):是老药,但耐INH菌株中部分对它敏感,国内常用于治疗MDR-TB。

特别提示

未获得或缺乏药敏试验结果但临床考虑MDR-TB时,可使用的化疗方案为强化期使用AMK(或CPM)+TH+PZA+OFXL联合,巩固期至少18个月,总疗程21个月以上。若化疗前或化疗中已获得了药敏试验结果,可在上述药物的基础上调整,保证敏感药物在3种以上。

常用抗结核药物及抗结核固定复合剂的剂量及副反应见表1-4。

表1-4 常用抗结核药物剂量、副反应

药名	每日剂量(g)		间歇疗法(用药日)(g)		主要毒副反应	用法
	成人		成人			
	<50kg	≥50kg	<50kg	≥50kg		
异烟肼 (INH,H)	0.3	0.3	0.5	0.6	肝毒性	每日1次顿服
利福平 (RFP,R)	0.45	0.6	0.6	0.6	肝毒性、胃肠反应、过敏反应	每日1次饭前2小时顿服
链霉素 (SM,S)	0.75	0.75	0.75	0.75	听力障碍、眩晕、肾功能障碍、过敏反应	每日1次肌注
利福喷汀 (RFT,L)			0.45	0.6	同利福平	每日1次饭前或饭后顿服,每周2次
吡嗪酰胺 (PZA,Z)	1.5	1.5	2.0	2.0	肝毒性、胃肠反应、过敏反应、高尿酸血症	每日1次顿服或分2-3次服用

续表

药名	每日剂量(g)		间歇疗法(用药日)(g)		主要毒副反应	用法
	成人		成人			
	<50kg	≥50kg	<50kg	≥50kg		
乙胺丁醇 (EMB,E)	0.75	1.0	1.0	1.2	视力障碍、视野缩小	每日1次顿服
丙硫异烟胺 (PTH,TH)	0.75	1.0			胃肠反应、口感金属味	每日分3次服用
对氨基水杨酸钠 (PAS,P)	8.0	8.0	10	12	肝毒性、胃肠反应、过敏反应	每日分3次服用
阿米卡星 (AMK)	0.4	0.4	0.4	0.4	同链霉素	每日1次肌注
卷曲霉素 (CPM)	0.75	0.75	0.75	0.75	电解质紊乱,其他同链霉素	每日1次肌注
氧氟沙星 (OVFX,O)	0.4	0.6			肝毒性、胃肠反应、过敏反应、中枢神经系统反应	每日1次或分2~3次服用
左氧氟沙星 (LVFX,V)	0.3	0.3			同氧氟沙星	每日1次或分2~3次服用
异烟肼对氨基水杨酸盐(帕星肼 PSNZ)	0.6	0.9			同异烟肼与对氨基水杨酸盐	每日分2~3次服用

并发症及处理

(一) 咯血

绝大多数情况表明病情活动、进展,但少数也可在肺结核已好转或稳定时发生。肺结核咯血原因多为渗出或空洞病变存在或支气管结核及局部结核病变引起支气管变形、扭曲和扩张。咯血也可引起窒息、失血性休克、肺不张、结核支气管播散和吸入性肺炎等严重并发症。

咯血者应进行抗结核治疗,中、大量咯血应积极止血,保持气道通畅,注意防止窒息和出血性休克发生。

(二) 自发性气胸

肺结核为气胸常见病因。多种肺结核病变可引起气胸:胸膜下病灶或空洞破入胸腔;结核病灶纤维化或瘢痕化导致肺气肿或肺大疱破

裂;粟粒型肺结核的病变在肺间质也可引起间质性肺气肿性肺大疱破裂。病灶或空洞破入胸腔,胸腔常见渗出液体多,可形成液气胸、脓气胸。

(三) 肺部继发感染

肺结核空洞(尤其纤维空洞)、胸膜肥厚、结核纤维病变引起支气管扩张、肺不张及支气管结核所致气道阻塞,是造成肺结核继发其他细菌感染的病理基础。继发真菌感染时常见在空洞、支气管扩张囊腔中有曲菌球寄生,胸部 X 线表现为空洞中的菌球上方气腔呈“新月形”改变,周围有气带且随体位移动,临床表现可有反复大咯血,内科治疗效果不佳。

预防

预防结核病的发生(新发)、防止结核病的流行包括:控制传染源,切断传播途径和减低人群的易感性等几个方面。

(一) 发现患者

及早发现患者,对已患病者进行有效的化学药物治疗和隔离管理,可以减少社会传染源,有效地切断传染途径,是预防结核病传播的最有效的方法。

(二) 治愈患者

传染源经过治疗后其传染性迅速降低,2 周后排菌量减少 95%,细菌活力明显减低,咳嗽减轻使带菌飞沫减少等。因此,对确诊患者应及早予以化疗或在结核病防治机构接受督导化疗,定期随访,直至痊愈。治疗不合理或不彻底,可导致复发或耐药,危害社会。

(三) 管理患者

对结核患者进行登记,掌握疫情,动态观察,加强管理。对排菌患者应隔离治疗或全程督导化疗。

(四) 卡介苗接种

卡介苗是活的无毒力牛型结核菌疫苗。接种后可使人体产生对结核菌的获得性免疫力,接种对象是未受感染的新生儿,从而减少儿童结核性脑膜炎、粟粒型肺结核等重型结核病的发病,但不能预防感染或肺

结核的发生。已感染过结核菌的人(结素试验阳性)不再接种,否则会产生某种程度的反应(Koch 反应)。

(五)化学药物预防

对可能发生的人服用一段时期的化学药物,可以起到预防发病的作用。如排菌患者密切接触的家庭成员中结素试验阳性者、结素试验新近由阴转阳的儿童、患非活动性结核病而正接受长期大剂量皮质激素或免疫抑制剂治疗者,目前主张联合应用异烟肼和利福平 3 个月,或利福平和吡嗪酰胺 2 个月,服药期间定期复查肝功能。

(贾玉萍)

第七节 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限为特征的疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展,与肺部对有害气体或颗粒的异常炎症反应有关,它通常是指具有气流受限的慢性支气管炎和(或)肺气肿。慢性支气管炎可根据慢性咳嗽咳痰,每年持续 3 个月,连续 2 年或以上,并排除其他心肺疾患而作出诊断。若每年发病不足 3 个月,而有明确的客观检查依据也可诊断。肺气肿则通常表现为终末气道的弹性减退,过度膨胀并伴有气道壁的破坏。

特别提示

COPD 是一种不完全可逆的气流受限性疾病,主要表现为慢性咳嗽、咳痰及气短(呼吸困难),诊断上应主要参考肺功能检查,当吸入支气管舒张剂后 $FEV_1 < 80\%$ 预计值且 $FEV_1/FVC < 70\%$ 时,可考虑存在不完全可逆的气流受限。COPD 急性加重主要由感染引起,治疗上以抗感染、平喘(支气管扩张剂和激素)祛痰、氧疗为主。

COPD 的发病可能与吸烟、大气污染、职业性粉尘和化学物质、感染(尤其是儿童时期的严重下呼吸道感染)和遗传(如先天性 α_1 抗胰蛋白酶缺乏)等有关。

诊断方法

(一) 病史及体格检查

1. 病史 COPD 通常发病年龄在 50 岁以上,大多数患者有长期吸烟史或有害气体、粉尘接触史,咳嗽、咳痰、气短或呼吸困难(尤其是逐渐加重的活动后气短)是 COPD 常见的症状。如果咳嗽咳痰和(或)气短短期内加重则意味着 COPD 急性加重。

2. 体格检查 体格检查的特点是胸廓前后径增加,肺底下移,呈桶状胸,呼吸运动减弱,叩诊为过清音,听诊呼气时间延长,呼吸音减弱,肺底可有少量干湿啰音。COPD 急性加重期,患者可出现发绀,肺部哮鸣音,心动过速,合并肺心病时,可见颈静脉怒张,三尖瓣收缩期杂音,肝肿大和下肢水肿,呼吸衰竭伴膈肌疲劳时可出现胸腹矛盾运动,肺性脑病时可出现神志改变。

(二) 实验室及其他检查

1. 胸部 X 线与 CT X 线检查慢性支气管炎可正常或肺纹理增多,如果病变以肺气肿为主,可见肺野透光度增加,肺纹理内带增粗紊乱,外带纤细稀疏变直,胸廓前后径增加,肋骨平行,肋间隙增宽,横膈低平,有时可见肺大疱形成。高分辨 CT 可见许多低密度的肺泡腔、肺大疱及肺血管减少,且与病理所见高度相关。但 CT 价格昂贵,一般不作为常规检查。

2. 肺功能检查 肺功能检查是证实有无气流受限,从而诊断 COPD 的有效手段,吸入支气管舒张剂后第一秒用力呼气容积(FEV_1) < 80% 且 FEV_1 /用力肺活量(FVC)(即 $FEV_1\%$) < 70%,可确诊为不能完全可逆的气流受限。 FEV_1 /FVC 是 COPD 的一项敏感指标,可检测出轻度气流受限。 FEV_1 可反映疾病的严重程度和对治疗的反应,也是判断预后和死亡率的良好指标。

中晚期 COPD 患者常有肺总量(TLC)、功能残气量(FRC)、残气容积(RV)和 RV/TLC 的增加,通常还会伴有肺一氧化碳弥散量(D_LCO)的下降, D_LCO 与肺泡通气量(V_A)之比 D_LCO/V_A 比 D_LCO 更敏感,但这些改变并非特异性的。此外,支气管舒张试验对鉴别诊断也有一定的价值。

3. 动脉血气 随病情进展可出现 PaO_2 下降、 $PaCO_2$ 上升和 pH 下降,从而提示呼吸衰竭($PaO_2 < 60\text{mmHg}$)和(或)呼吸性酸中毒。

诊断标准

- (1) 长期吸烟或长期吸入有害气体、粉尘史。
- (2) 慢性咳嗽咳痰, 每年持续 3 个月, 连续 2 年或以上和(或)活动后气短。
- (3) 用支气管舒张剂后 $FEV_1 < 80\%$ 预计值和 FEV_1/FVC (即 $FEV_1\%$) $< 70\%$ 。
- (4) 除外其他心肺疾病如支气管哮喘、支气管扩张、间质性肺病、充血性左心力衰竭等。

其中第 3 条为必备条件。

严重程度分级

见表 1-5。

表 1-5 临床严重程度分级

级别	分级标准
0 级(高危)	具有患 COPD 的危险因素 肺功能在正常范围
I 级(轻度)	有慢性咳嗽、咳痰症状 $FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 \geq 80\%$ 预计值
II 级(中度)	有或无慢性咳嗽、咳痰症状 $FEV_1/FVC < 70\%$ $30\% \leq FEV_1 < 80\%$ 预计值 (II A 级: $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ 预计值 II B 级: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ 预计值)
III 级(重度)	有或无慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难症状 $FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 < 30\%$ 预计值或 $FEV_1 < 50\%$ 预计值 伴呼吸衰竭或右心力衰竭的临床征象

治疗

(一) COPD 急性加重期的治疗

COPD 急性加重期常表现为短期内咳痰量的增加、咳脓痰、气短或喘息加重, 可伴有发热等炎症加重的表现。

1. 抗生素 急性加重最常见的原因是感染(病毒或细菌性),因此首先需要选择适当的抗微生物药物,尤其当患者咳痰增加并咳脓痰时应给予抗生素治疗。应根据患者所在地常见病原菌类型及药物敏感情况积极选用抗生素。

2. 控制性氧疗 一般为低流量吸氧,并在氧疗30分钟后复查动脉血气以调整吸入氧浓度(流量)。

3. 支气管舒张剂 中短效 β_2 受体激动剂(如吸入沙丁胺醇、特布他林或口服丙卡特罗)适用于COPD急性加重期,若疗效不显著,可加用抗胆碱药物(如吸入溴化异丙托品)。对于较严重的患者,可静脉滴注茶碱类药物。

4. 糖皮质激素 如患者存在部分可逆的气流受限,可考虑在应用支气管舒张剂基础上加用激素(如口服泼尼松30~40mg/d或静脉滴注甲泼尼龙或琥珀酸氢化可的松),疗程不宜过长。

5. 机械通气 当患者呼吸衰竭进行性恶化,出现危及生命的酸碱失衡或神志改变时可考虑机械通气。包括无创性正压通气(NIPPV)和有创性机械通气。

6. 其他治疗 包括液体和电解质平衡,营养,抗凝,排痰及并发症的治疗。

(二) COPD 稳定期的治疗

目的:减轻症状,阻止病情发展;缓解或阻止肺功能下降;改善活动能力,提高生活质量;降低病死率。

1. 教育和管理

2. 控制职业性或环境污染

3. 药物治疗 包括支气管舒张剂,如短效 β_2 受体激动剂、抗胆碱药物和(或)茶碱类药物联合应用可使患者的肺功能得到较大和较持久的改善,糖皮质激素(吸入激素的长期规律治疗只适用于具有症状且治疗后肺功能有改善者,不推荐长期口服激素),祛痰药,抗氧化剂,免疫调节剂,疫苗和中药等。

4. 氧疗 一般用鼻导管吸氧,流量为1~2L/min,吸氧持续时间>15h/d。目标为静息状态下 $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ 和(或) SaO_2 升至90%。

5. 康复治疗 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。

6. 外科治疗 如肺大疱切除术、肺减容术、肺移植术等。

(黄 絮 林江涛)

第八节 支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma,简称哮喘)是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、嗜中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分(cellular elements)参与的气道慢性炎症性疾患。这种慢性炎症导致气道高反应性的增加,通常出现广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,多数患者可自行缓解或经治疗缓解。

特别提示

支气管哮喘是一种慢性气道炎症,这种慢性炎症导致气道高反应性和可逆性气流受限,从而引起临床症状。这种气道炎症是持续存在的,为此需要早期诊断,判断病情程度,制定治疗方案。应早期、足量、长期吸入糖皮质激素治疗,以抑制气道炎症。吸入治疗在控制临床症状的情况下,可将药物的副反应降到最低。加强哮喘患者的教育和管理在哮喘治疗中是非常重要的。

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、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试验阳性;②支气管舒张试验阳性[1秒钟用力呼气容积(FEV_1)增加15%以上,且 FEV_1 增加绝对值 $>200ml$];③最大呼气流量(PEF)日内变异率或昼夜波动率 $\geq 20\%$ 。

符合(1)~(4)条或(4)、(5)条者,可以诊断为支气管哮喘。

(二) 分期

根据临床表现支气管哮喘可分为急性发作期(exacerbation)、慢性

持续期(persistent)和临床缓解期。慢性持续期是指在相当长的时间内,每周均不同频度和(或)不同程度地出现症状(喘息、气急、胸闷、咳嗽等);临床缓解期系指经过治疗或未经治疗症状、体征消失,肺功能恢复到急性发作前水平,并维持4周以上。

(三)病情严重程度分级

哮喘病情严重程度分级及哮喘控制水平分级见表1-6,1-7。

表1-6 哮喘病情严重程度的分级

分级	临床特点
间歇状态 (第1级)	症状频度小于每周1次 短暂出现 夜间哮喘症状频度 \leq 每月2次 占预计值 $\geq 80\%$ 或PEF $\geq 80\%$ 个人最佳值,PEF或FEV ₁ 变异率 $< 20\%$
轻度持续 (第2级)	症状频度 \geq 每周1次,但 $<$ 每日1次 可能影响活动和睡眠 夜间哮喘症状频度 $>$ 每月2次,但 $<$ 每周1次 FEV ₁ 占预计值% $\geq 80\%$ 或PEF $\geq 80\%$ 个人最佳值,PEF或FEV ₁ 变异率20%~30%
中度持续 (第3级)	每日有症状 影响活动和睡眠 夜间哮喘症状频度 \geq 每周1次 FEV ₁ 占预计值%60%~79%或PEF60%~79%个人最佳值,PEF或FEV ₁ 变异率 $> 30\%$
重度持续 (第4级)	每日有症状 频繁出现 经常出现夜间哮喘症状 体力活动受限 FEV ₁ 占预计值% $< 60\%$ 或PEF $< 60\%$ 个人最佳值,PEF或FEV ₁ 变异率 $> 30\%$

表1-7 哮喘控制水平分级

	完全控制 (满足以下所有条件)	部分控制 (在任何1周内出现 以下1~2项特征)	未控制 (在任何1周内 出现以下情况)
白天症状	无(或 ≤ 2 次/周)	> 2 次/周	
活动受限	无	有	
夜间症状/憋醒	无	有	

续表

	完全控制 (满足以下所有条件)	部分控制 (在任何1周内出现 以下1~2项特征)	未控制 (在任何1周内 出现以下情况)
需要使用缓解药的 次数	无(或 ≤ 2 次/周)	> 2 次/周	
肺功能(PEF或 FEV ₁)	正常或 \geq 正常预计值/ 本人最佳值的80%	$<$ 正常预计值(或本 人最佳值)的80%	
急性发作	无	\geq 每年1次	在任何1周内 出现1次

哮喘急性发作时病情严重程度的分级 见表1-8。

表1-8 哮喘急性发作时病情严重程度的分级

临床特点	轻度	中度	重度	危重
气短	步行、上楼时	稍事活动	休息	
体位	可平卧	喜坐位	端坐位呼吸	
讲话方式	连续成句	常有中断、单词	单字	不能讲话
精神状态	可有焦虑, 尚安静	时有焦虑或 烦躁	常有焦虑、 烦躁	嗜睡或意 识模糊
出汗	无	有	大汗淋漓	
呼吸频率	轻度增加	增加	常 > 30 次/分	
辅助呼吸肌活动 及三凹征	常无	可有	常有	胸腹矛盾 运动
哮鸣音	散在,呼气 末期	响亮、弥漫	响亮、弥漫	减弱,乃至 无
脉率	< 100 次/分	100 ~ 120 次/ 分	> 120 次/分	变慢或不 规则
奇脉	无, < 10 mmHg	可有, 10 ~ 25mmHg	常有, > 25 mmHg (成 人)	无,提示呼 吸肌疲劳
使用支气管扩张 剂后 PEF 预计值 或个人最佳值%	$> 80\%$	60% ~ 80%	$< 60\%$ 或 $<$ 100L/min 或 作用时间 < 2 小时	
PaO ₂ (吸空气)	正常	≥ 60 mmHg	> 60 mmHg	< 60 mmHg
PaCO ₂	< 45 mmHg	≤ 45 mmHg	> 45 mmHg	> 45 mmHg
SaO ₂ (吸空气)	$> 95\%$	91% ~ 95%	$\leq 90\%$	≤ 90 mmHg
pH				降低

注:只要符合某一严重程度的某些指标,而不需满足全部指标,即可提示为该级别的急性发作。1mmHg = 0.133kPa。

治疗原则

(一) 脱离变应原

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,应立即脱离变应原的接触。

(二) 药物治疗

治疗哮喘的药物可以分为控制药物和缓解药物。①控制药物: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,其中包括吸入糖皮质激素(简称激素)、全身用激素、白三烯调节剂、长效 β_2 受体激动剂(LABA,须与吸入激素联合应用)、缓释茶碱、色甘酸钠、抗IgE抗体及其他有助于减少全身激素剂量的药物等;②缓解药物: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,其中包括速效吸入 β_2 受体激动剂、全身用激素、吸入性抗胆碱能药物、短效茶碱及短效口服 β_2 受体激动剂等。

1. 激素 激素是最有效的控制气道炎症的药物。给药途径包括吸入、口服和静脉应用等。吸入为首选途径。

(1)吸入给药:由于吸烟可以降低激素的效果,故吸烟患者须戒烟并给予较高剂量的吸入激素。目前没有证据表明吸入激素可以增加肺部感染(包括肺结核)的发生率,因此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吸入激素治疗。

吸入激素是长期治疗哮喘的首选药物。国际上推荐的每天吸入激素剂量,见表1-9。我国哮喘患者所需吸入激素剂量比表1-9中推荐的剂量要小一些。

表 1-9 常用吸入型糖皮质激素的每天剂量与互换关系

药 物	低剂量(μg)	中剂量(μg)	高剂量(μg)
二丙酸倍氯米松	200 ~ 500	500 ~ 1000	> 1000 ~ 2000
布地奈德	200 ~ 400	400 ~ 800	> 800 ~ 1600
丙酸氟替卡松	100 ~ 250	250 ~ 500	> 500 ~ 1000
环索奈德	80 ~ 160	160 ~ 320	> 320 ~ 1280

(2)口服给药:适用于中度哮喘发作、慢性持续哮喘吸入大剂量吸入激素联合治疗无效的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)。

(3) 静脉给药:严重急性哮喘发作时,应经静脉及时给予琥珀酸氢化可的松(400~1000mg/d)或甲泼尼龙(80~160mg/d)。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 可分为短效(作用维持4~6小时)和长效(维持12小时) β_2 受体激动剂。后者又可分为速效(数分钟起效)和缓慢起效(30分钟起效)2种,见表1-10。

(1)短效 β_2 受体激动剂(简称SABA):常用的药物如沙丁胺醇(salbutamol)和特布他林(terbutalin)等。

1)吸入给药:每次吸入100~200 μ g沙丁胺醇或250~500 μ g特布他林,必要时每20分钟重复1次。这类药物应按需间歇使用,不宜长期、单一使用,也不宜过量应用,否则可引起骨骼肌震颤、低血钾、心律失常等不良反应。

2)口服给药: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。如沙丁胺醇2~4mg,特布他林1.25~2.5mg,每天3次;丙卡特罗25~50 μ g,每天2次。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。长期、单一应用 β_2 受体激动剂可造成细胞膜 β_2 受体的向下调节,表现为临床耐药现象,故应予避免。

3)贴剂给药:为透皮吸收剂型。现有产品有妥洛特罗(tulobuterol),分为0.5mg、1mg、2mg 3种剂量。每天只需贴敷1次,效果可维持24小时。

(2)长效 β_2 受体激动剂(简称LABA):舒张支气管平滑肌的作用可维持12小时以上。吸入型LABA有2种。沙美特罗(salmeterol):经气雾剂或碟剂装置给药,给药后30分钟起效,平喘作用维持12小时以上。推荐剂量50 μ g,每天2次吸入。福莫特罗(formoterol):经吸入装置给药,给药后3~5分钟起效,平喘作用维持8~12小时以上。近年来推荐联合吸入激素和LABA治疗哮喘。尤其适合于中至重度持续哮喘患者的长期治疗。

3. 白三烯调节剂 可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合治疗用药。应用主要是半胱氨酰白三烯受体拮抗剂,作为联合治疗中的一种药物,尤适用于阿司匹林哮喘、运动性哮喘和伴有过敏性鼻炎哮喘患者的治疗。白三烯受体拮抗剂扎鲁司特20mg,每日2次;孟鲁司特10mg,每日1次;异丁司特10mg,每日2次。

4. 茶碱

(1)口服给药:包括氨茶碱和控(缓)释型茶碱。用于轻至中度哮喘发作和维持治疗。一般剂量为每日6~10mg/kg。

表 1-10 β_2 受体激动剂的分类

起效时间	作用维持时间	
	短 效	长 效
速效	沙丁胺醇吸入剂	福莫特罗吸入剂
	特布他林吸入剂	
	非诺特罗吸入剂	
慢效	沙丁胺醇口服剂	沙美特罗吸入剂
	特布他林口服剂	

(2) 静脉给药: 氨茶碱加入葡萄糖溶液中, 缓慢静脉注射, 注射速度不宜超过 $0.25\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 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 $4 \sim 6\text{mg}/\text{kg}$, 维持剂量为 $0.6 \sim 0.8\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。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应在 $6 \sim 15\text{mg}/\text{L}$ 。

5. 抗胆碱药物 吸入抗胆碱药物如溴化异丙托品、溴化氧托品和溴化泰乌托品 (tiotropium bromide) 等。吸入溴化异丙托品气雾剂, 常用剂量为 $20 \sim 40\mu\text{g}$, 每日 3~4 次; 经雾化泵吸入溴化异丙托品溶液的常用剂量为 $50 \sim 125\mu\text{g}$, 每日 3~4 次。

6. 抗 IgE 治疗 抗 IgE 单克隆抗体 (omalizumab), 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。

7. 变应原特异性免疫疗法 (SIT)

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 (H_1 受体拮抗剂), 如酮替芬、氯雷他定、阿司咪唑、氮卓司丁、特非那丁等具有抗变态反应作用, 在哮喘治疗中的作用较弱。

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

(三) 急性发作期的治疗

治疗的目的在于尽快缓解症状、解除气流受限和低氧血症, 同时还需要制定长期治疗方案以预防再次急性发作。

特别提示

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。

轻度和部分中度急性发作可以在家庭或社区中治疗。

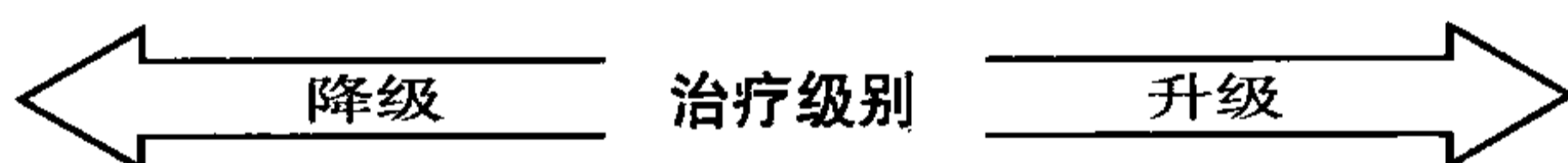
部分中度和所有重度急性发作均应到急诊室或医院治疗。哮喘急性发作的医院内治疗流程见图1-1。

重度和危重哮喘急性发作经过上述药物治疗，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：意识改变、呼吸肌疲劳、 $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$)，等。可先采用经鼻(面)罩无创机械通气，若无效应及早行气管插管机械通气。

(四) 慢性持续期的治疗

要为每个初诊患者制定哮喘防治计划，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1-12。

表1-12 根据哮喘病情控制分级制定治疗方案治疗级别



第1级	第2级	第3级	第4级	第5级
哮喘教育、环境控制				
按需使用短效 β_2 受体激动剂	按需使用短效 β_2 受体激动剂			
	选用1种	选用1种	加用1种或以上	加用1种或2种
控制性药物	低剂量的ICS	低剂量的ICS加LABA	中高剂量的ICS加LABA	口服最小剂量的糖皮质激素
	白三烯调节剂	中高剂量的ICS	白三烯调节剂	抗IgE治疗
		低剂量的ICS加白三烯调节剂	缓释茶碱	
		低剂量的ICS加缓释茶碱		

注：ICS为吸入糖皮质激素

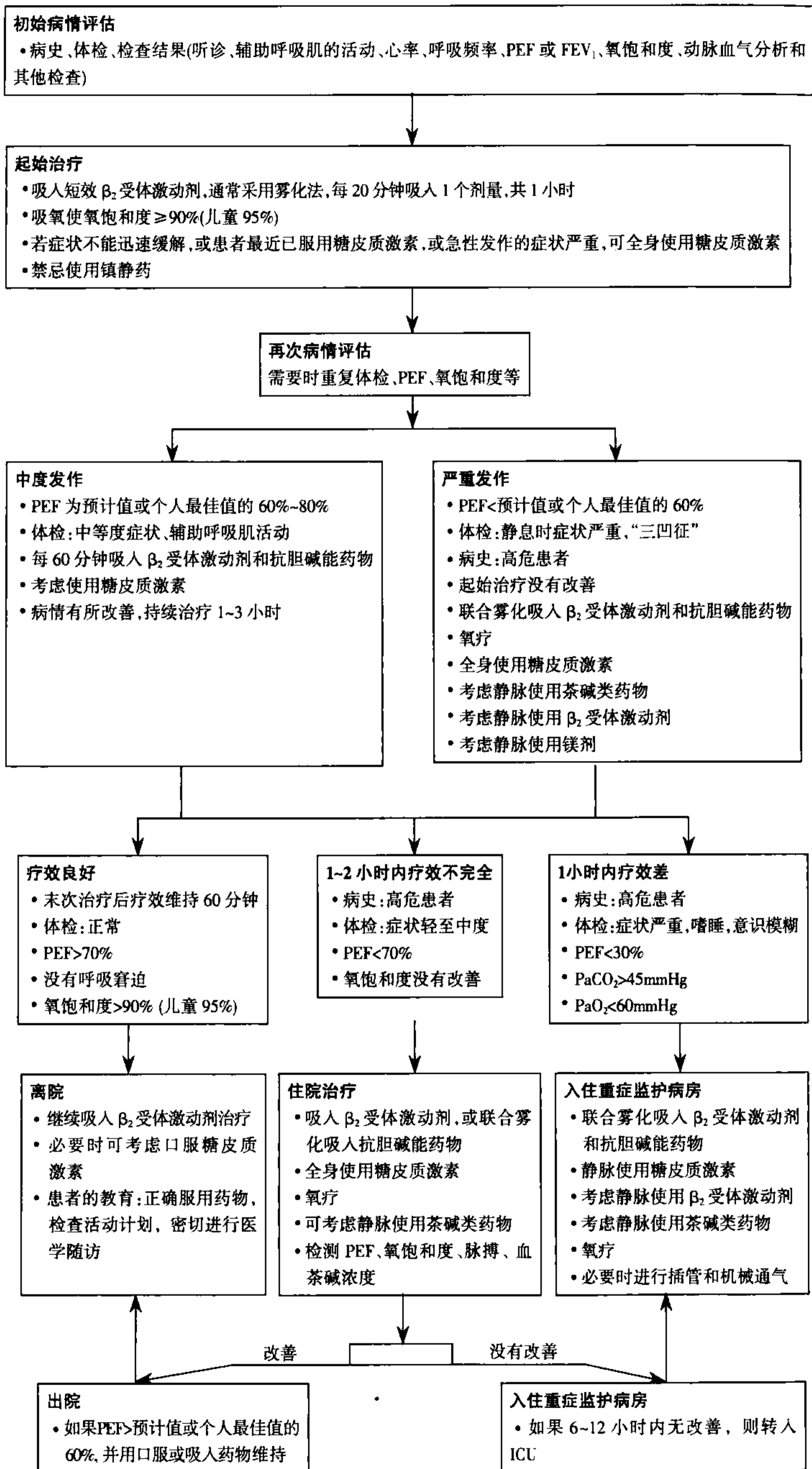


图 1-1 哮喘急性发作的医院治疗

哮喘教育与管理

哮喘教育必须成为医患之间所有互助关系中的组成部分。对医院、社区、专科医师、全科医师及其他医务人员进行继续教育,通过培训哮喘管理知识,提高与患者沟通技巧,做好患者及家属教育。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和能力,增进健康,减少卫生保健资源使用。哮喘教育是一个长期、持续过程,需要经常教育,反复强化,不断更新,持之以恒。

(苏楠 林江涛)

第九节 肺血栓栓塞症

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)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,以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征。PTE占肺栓塞中的99%,故通常所称肺栓塞即指PTE。PTE常为深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的并发症,DVT和PTE总称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE),是同一疾病病程的两个不同阶段。肺动脉发生栓塞后,若其支配区的肺组织因血流受阻或中断而发生坏死,称为肺梗死(pulmonary infarction, PI)。由于肺部侧支血管丰富等原因,肺梗死少见。

临床表现

1. 高危因素 髋部和腿部骨折、关节置换、严重外伤、外科大手术以及脊索创伤发生PTE的风险是正常人10倍以上;膝关节镜手术、中心静脉置管、化疗、恶性肿瘤、心力衰竭和呼吸衰竭风险可增加2~9倍;高龄、肥胖、静脉曲张、制动也增加发病的风险。

2. 症状体征 缺乏特异性。症状:心悸、呼吸困难、恐惧不安、剧烈胸痛、干咳、咯血、恶心、呕吐、头晕、晕厥,甚至休克与猝死等。体征:干湿性啰音、胸膜摩擦音或胸腔积液征,重者可有发绀、休克和急性右心力衰竭征象。

由于症状体征缺乏特异性,采集病史应该注意:①是否存在高危因素;②是否合并有 DVT 的症状和体征,如:单侧下肢水肿,下肢疼痛;③PTE 的症状和体征是否符合从 DVT 到 PTE 的发病规律,是否符合由中心栓塞到外周栓塞移行的规律。

辅助检查

1. 胸片 胸片常有异常,但不特异,故胸片常用于排除其他引起呼吸困难和胸痛的疾病。肺栓塞的常见特征为:区域性肺血管纹理变细、细疏或消失,肺野透亮度增加;肺野局部浸润性阴影;尖端指向肺门的楔形阴影;肺不张或肺膨胀不全;右下肺动脉干增宽或伴截断征;肺动脉段膨隆以及右心室扩大征;患侧膈肌抬高;少量至中量胸腔积液征。

2. 心电图 典型 $S_1 Q_{III} T_{III}$ 征不多见,如有新出现的 $V_1 \sim V_4$ T 波倒置、肺性 P 波及完全或不完全性右束支传导阻滞有助于诊断。

3. 血气分析 可出现低氧血症和低碳酸血症,肺泡动脉氧分压差 ($P_{(A-a)}O_2$) 增加,但有近 20% 患者可正常。

4. 深静脉加压超声 (CUS) 对于近端 DVT 的敏感性超过 90%,特异性超过 95%,在 PTE 患者中用 CUS 发现 DVT 的阳性率为 30% ~ 50%,近端 DVT 的阳性率为 20%,如果 CUS 发现近端的 DVT,那么不需要进一步检查证实,患者就应该抗凝治疗。CUS 能够用于单排 CTPA 阴性的患者,减少其假阴性率;或 CUS 阳性时,能够使对 CT 造影剂过敏的患者避免做 CTPA。

5. 血浆 D - 二聚体 (D-dimer) 若 ELISA 法测量其含量低于 $500 \mu\text{g/L}$,可基本除外中、低可能的急性 PTE。D-dimer 升高的特异性随年龄增加而降低,80 岁以上的老年人,D-dimer 增高只有 10% 提示 PTE。

6. 超声心动图 对于急诊患者,床边心脏超声是疑诊该病患者的的重要手段。对于休克或者低血压的患者,超声没有发现右心负荷过重或右心室功能不全的表现可以排除 PE。对于非高危 PE 患者,该检查的意义是能进一步预测患者的预后。

7. 肺 V/Q 扫描 结果通常分为正常或接近正常,低可能性、中可能性、高可能性。对于临床 PTE 可能性低的患者,正常的结果基本上可以排除 PTE 可能;对于临床 PTE 可能性高的患者,高可能性的 V/Q 扫描能确诊 PTE。其他的结果不能确诊肺栓塞,应该继续检查。

8. CT 肺动脉造影 (CTPA) 大多数情况下,CTPA 能够确诊肺段动

脉栓子。对于 CTPA 阴性的患者,如果是单排 CTPA,那么必须结合 CUS 阴性才能安全地排除非临床高度可能的 PE,而多排 CTPA 阴性多有排除意义,对于临床高度可能性而多排 CTPA 阴性的患者是否应该继续检查目前还不明确。如果没有发现 DVT,治疗亚段动脉的栓子的意义并不明确。

9. 肺动脉造影 肺血管造影结果可靠,但是属于有创检查,主要用于无创检查无法确诊时。任何时候行该检查,应该进行直接的血流动力学监测。

评估

1. 病情严重程度 2008 年欧洲心脏协会建议用急性肺栓塞危险分层(高危、中危、低危)替代以往“大面积”、“次大面积”、“非大面积”肺栓塞术语。急性肺栓塞的严重程度应依据急性肺栓塞相关的早期死亡风险(即住院或 30 天死亡率)来评估(表 1-13,1-14),这种危险分层有助于针对不同的患者选择最佳的诊断措施及治疗方案。

表 1-13 急性肺栓塞危险分层的主要指标

临床特征	休克、低血压
右心功能不全	超声心动图示右心扩大,运动减弱或压力负荷过重的表现 螺旋 CT 示右心扩大 B 型利钠肽或氨基端脑钠素原升高 右心导管术示右心室压力增大
心肌损伤标志物	心脏肌钙蛋白 T 或 I 阳性

注:低血压定义为收缩压 < 90mmHg 或血压降低 > 40mmHg 达 15 分钟以上,除外新出现的心律失常、低血容量或败血症。

表 1-14 根据急性肺栓塞相关早期死亡风险的危险分层

早期死亡风险	危险分层指标			推荐治疗
	临床表现 (休克、低血压)	右心功能不全	心肌损伤 标志物	
高危(>15%)	+	+	+	溶栓或栓子
中危(3%~15%)		+	+	住院治疗
		+	-	住院治疗
		-	+	住院治疗
低危(<1%)		-	-	早期出院或 院外治疗

注:当出现低血压后休克时就不需要评估右心功能和心肌损伤情况。+:有,-:无。

2. 临床可能性 有几种方法评价发生肺栓塞的可能性(表 1-15), Well 氏评分应用广泛,但由于采用了主观指标,不同评判者之间差异大。近年欧洲开始采用改良的 Geneva 评分。该评分系统中的患者发生 PTE 的概率为:低可能性大约 10%,中度可能性为 30%左右,高度可能性约为 65%。

表 1-15 临床可能性评分:Geneva 评分和 Well 评分

改良 Geneva 评分		Well 评分	
项目	分值	项目	分值
临床情况		临床情况	
年龄 >65	1	既往 DVT 或 PE	1.5
既往 DVT 或 PE	3	近期手术或制动	1.5
1 个月内手术或外伤	2	癌症	1
活动性肿瘤	2	症状	
症状		咯血	1
单侧下肢疼痛	3	临床体征	
咯血	2	心率 >100bpm	1.5
临床体征		DVT 的体征	3
心率		临床判断	
75 ~ 94bpm	3	其他诊断可能性大于 PE	3
≥95bpm	5	临床可能性(分为 3 级)	
单侧下肢水肿或压痛	4	低	0 ~ 1
		中	2 ~ 6
		高	≥7
临床可能性		临床可能性(分为 2 级)	
低	0 ~ 3	低	0 ~ 4
中	4 ~ 10	高	>4
高	>10		

诊断策略

按照我国 2001 年《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)》,肺栓塞的诊断分为疑诊、确诊、求因三个步骤。疑诊是根据临床表现,结合心电图、超声心动图、血气分析、胸片和 D-dimer,判断肺栓塞的可能性,对于疑诊 PTE 的患者采取 CTPA、肺 V/Q 扫描、MRA 或肺动脉造影进行确诊。最后还要积极寻找 PTE 的成因和危险因素,主要是寻找 DVT 或检查有无其他易栓的原因。2008 年《欧洲肺栓塞症的诊断与治

疗指南》提出根据病情严重程度和临床可能性的诊断决策树,具体见图 1-2,1-3。

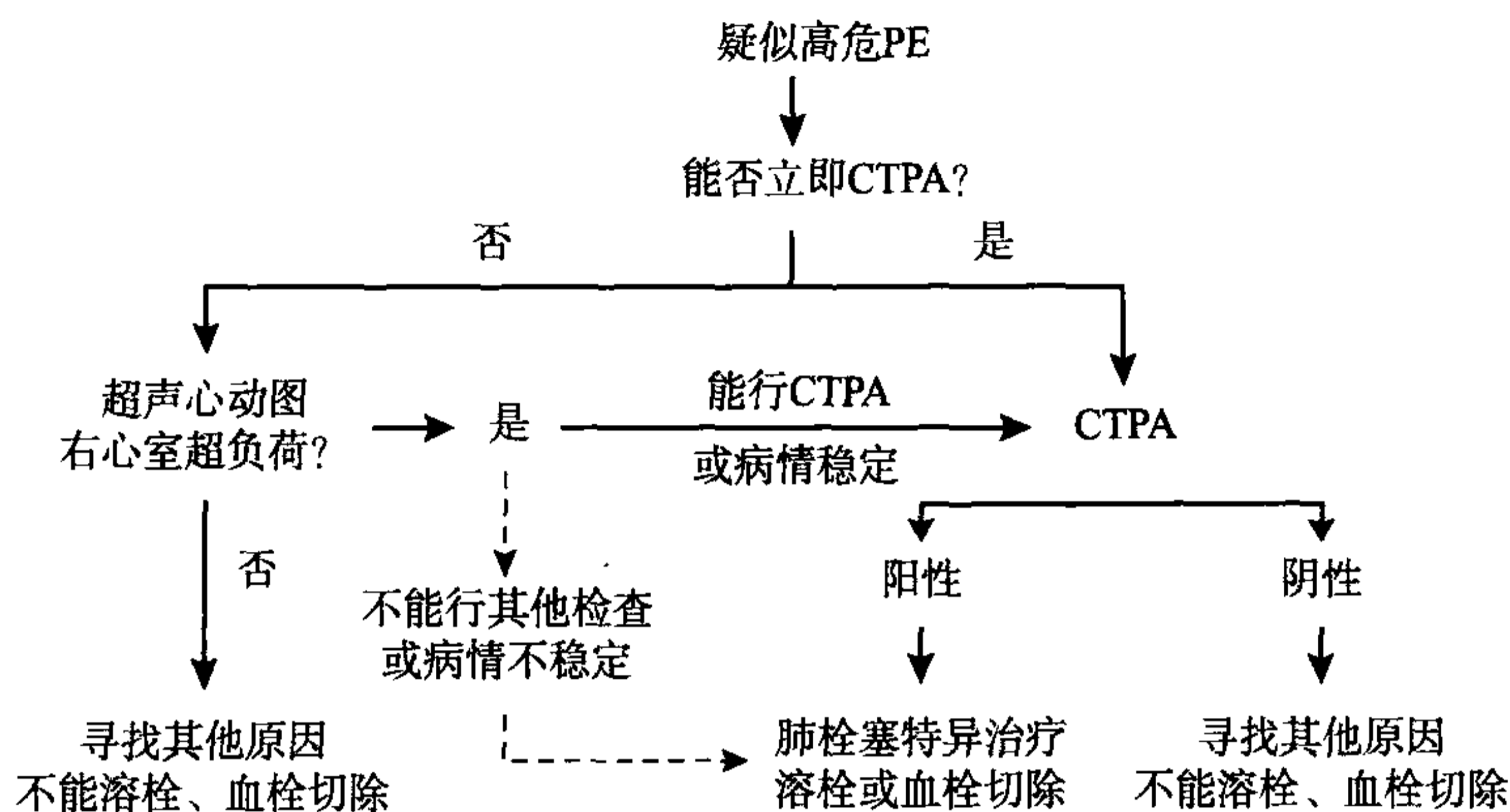


图 1-2 疑似高危 PE 诊断决策树

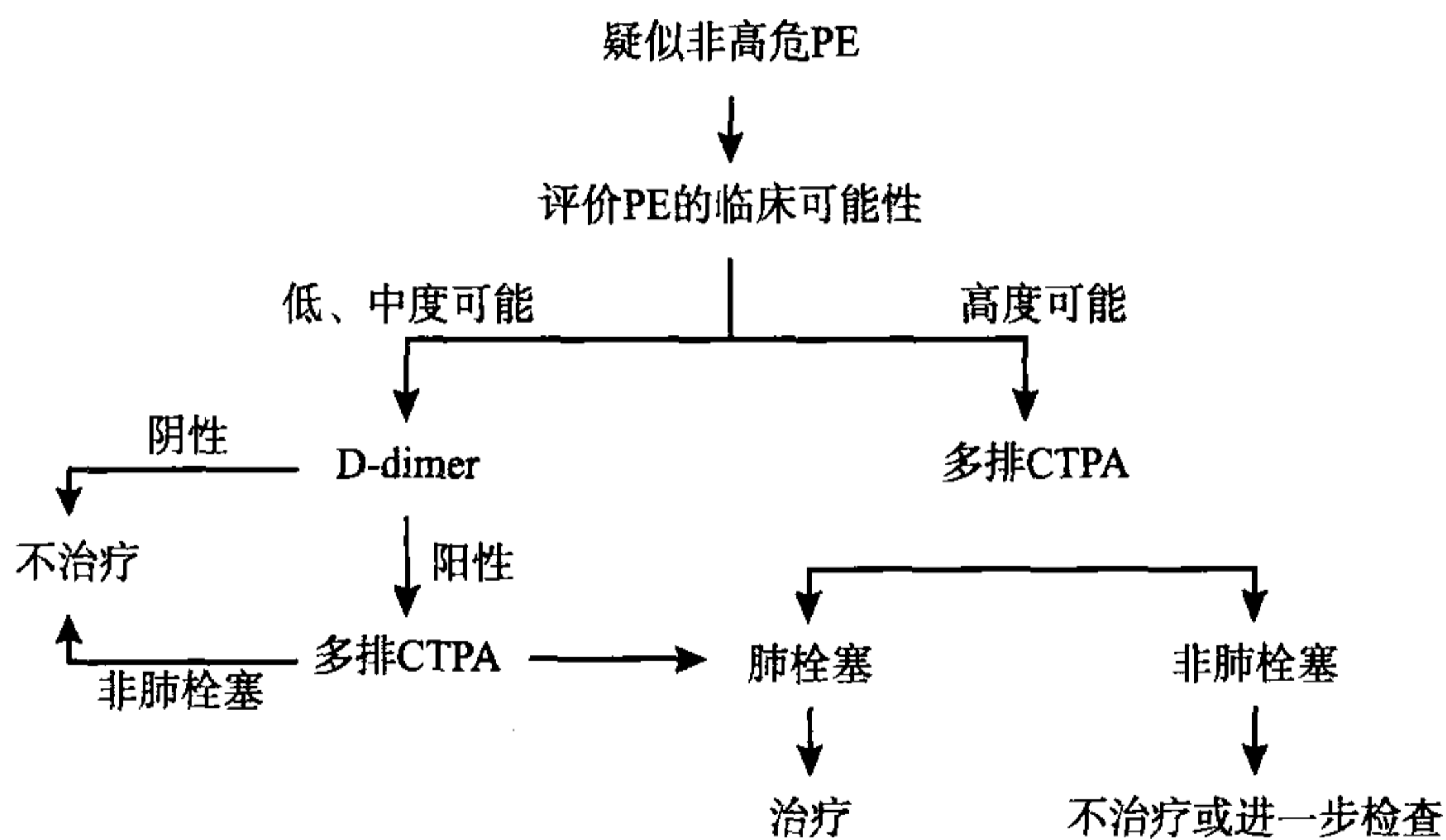


图 1-3 疑似非高危 PE 诊断决策树

治疗

1. 一般处理 对高度疑诊或 PTE 的患者,应进行严密监护,监测呼吸、心率、血压、静脉压、心电图及血气的变化,有条件时收入重症监护病房;应保持大便通畅,避免用力;并给予镇静、止痛等相应处理。

2. 呼吸循环支持治疗 一般吸氧即可纠正缺氧,如需机械通气治疗,应在溶栓治疗前气管插管,避免气管切开;对于出现右心功能不全,心排血量下降,但血压尚正常的病例,可予多巴酚丁胺和多巴胺治

疗;若出现血压下降,可增大剂量或使用其他血管加压药物,如肾上腺素等。

3. 抗凝治疗 是 PTE 的基本治疗,溶栓、手术和介入治疗都应以抗凝治疗为基础。一旦确诊应该立即抗凝,疑诊的中、高度危险性 PTE 在未确诊时就应抗凝治疗。常用抗凝药物有肝素、低分子肝素和华法林。

4. 普通肝素 首次按 80IU/kg 静推,继之以 18IU/(kg·h)持续静脉滴注,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,每次调整剂量应 3 小时后复查 APTT。达稳定治疗水平后,改每天上午测定 APTT 一次。肝素可能会引起血小板减少症,在使用肝素的第 3~5 天必须复查血小板计数。若较长时间使用肝素尚应在第 7~10 天和 14 天复查。若出现血小板迅速或持续降低达 30% 以上,或血小板计数 $<100 \times 10^9/L$,应停用肝素。一般在肝素停用 10 天内血小板开始逐渐恢复。

5. 低分子肝素(LMWH) 和肝素的效果相当,但不需监测 APTT (对于肾功能不全或妊娠患者应监测抗-Xa 活性),对于肌酐清除率低于 30ml/min 的患者和出血风险高的患者慎用。导致血小板减少症的风险低于肝素,但当疗程长于 7 天时须监测血小板计数。

6. 华法林 是一种维生素 K 拮抗剂(VKA),在肝素开始应用后的第 1~3 天加用口服抗凝剂华法林,初始剂量为 3.0~5.0mg。单独给予华法林抗凝增加 VTE 复发风险,应与肝素重叠应用 4~5 天,当连续两天测定的国际标准化比率(INR)达到 2.5(2.0~3.0)时,或凝血酶原时间(PT)延长至 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。在达到治疗水平前,应每日测定 INR,其后 2 周每周监测 2~3 次,以后根据 INR 稳定情况每周监测 1 次或更少。若行长期治疗,约每 4 周测定 INR 并调整华法林 1 次。

7. 溶栓治疗 溶栓是高度危险患者的一线治疗方案,中度危险患者在充分考虑出血风险的前提下可选择性使用,低度危险患者不推荐。在症状发作的 48 小时内进行溶栓获益最大,但症状持续 6~14 天内溶栓仍有效。溶栓治疗的绝对禁忌证与急性心肌梗死患者相同。溶栓药物可使用尿激酶、链激酶或 rt-PA。我国多中心研究显示 rt-PA 50mg 半小时方案与 100mg 2 小时给药方案效果相同。溶栓治疗结束后,应每 2~4 小时测定一次凝血酶原时间(PT)或活化部分凝血激酶时间(APTT),当其水平低于正常值的 2 倍时,即应开始规范的抗凝治疗。无效的病例并不推荐再次溶栓。导管内溶

栓并不优于全身溶栓,加之增加出血风险而不推荐。研究显示出血的累计发生率是13%,但致命性出血较罕见。用药前应配血,做好输血准备。溶栓前宜留置外周静脉套管针,以方便溶栓中取血检测,避免反复穿刺血管。

8. 肺动脉取栓术 对于高危的PE患者,若溶栓禁忌或溶栓失败,肺动脉取栓术是有价值的治疗手段。

9. 经皮导管取栓术及碎栓术 对于高危的PE患者,在溶栓禁忌、溶栓失败或外科手术不能立即施行时仍不失为一种治疗方法。

预防

1. 长期抗凝 PTE有复发的风险。一过性因素如手术所致的PE,抗凝治疗3个月即可;特发性PE抗凝治疗至少3个月;PE合并肿瘤、复发性PE,应长期抗凝治疗。PE患者进行VKA治疗时,INR保持在2.5左右(2.0~3.0)。

2. 静脉滤器 目前不推荐在普通VTE患者中使用静脉滤器,但有抗凝治疗禁忌或VTE复发率极高时可使用,妊娠妇女在分娩前几周时如有大面积栓塞史者亦可使用。抗凝治疗后应立即移除滤器。抗凝治疗禁忌且VTE复发率极高时推荐植入,但不推荐PE患者常规使用。

(李一鸣)

第十节 肺动脉高压与肺源性心脏病

肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是肺血管和肺实质病变引起的肺血管阻力增高,致使安静时肺动脉收缩压 $>30\text{mmHg}$ 或肺动脉平均压 $>25\text{mmHg}$ 或活动后 $>30\text{mmHg}$ 的肺血管疾病。此外诊断PH尚需满足肺毛细血管压或左心房压力 $<15\text{mmHg}$ 。多种疾病均可引起肺动脉高压,最常见的如COPD、支气管扩张、支气管哮喘、反复的肺动脉栓塞、胸廓畸形及神经肌肉病变等。

(一) 分类

(1) 动脉型肺动脉高压(PAH): ①特发性 PAH(IPAH); ②家族性 PAH(FPAH); ③相关性 PAH(APAH); ④与重要静脉或毛细血管有关的 PAH; ⑤新生儿持续性 PAH(PPHN)。

(2) 与左心疾病有关的 PH, 可分为: ①与左心房或左心室心脏病相关的 PH; ②与左心瓣膜性心脏病相关的 PH。

(3) 与肺呼吸道疾病和(或)缺氧有关的 PH: ①慢性阻塞性肺疾病; ②间质性肺病; ③睡眠呼吸紊乱; ④肺小泡性肺换气不足; ⑤长期生活在高原; ⑥发育异常。

(4) 由于慢性血栓形成和(或)栓塞性疾病引起的 PH: ①近端肺动脉血栓栓塞; ②末梢肺动脉血栓栓塞; ③非血栓性肺动脉栓塞(肿瘤、寄生虫、异物)。

(5) 混合性肺动脉高压、结节病、组织细胞增多症、淋巴管瘤病及肺血管浓缩(结节病、肿瘤、纤维性纵隔炎)。

(二) 诊断方法

1. 病史及体格检查

(1) 病史: PAH 患者可出现气短(尤其是活动后气短), 日常活动耐力下降, 易疲倦, 胸部不适, 病情严重时可出现呼吸困难加重, 心绞痛样胸痛、咯血和晕厥, 右心力衰竭的症状甚至猝死。

(2) 体格检查: 颈静脉搏动; 右室肥厚时可见胸骨左缘 3、4 肋间心脏搏动, 心界扩大, 第四心音奔马律, 肺动脉瓣听诊区第二心音亢进、分裂, 收缩期喷射性杂音, 肺动脉瓣相对关闭不全产生的 Graham-Steel 杂音, 三尖瓣相对关闭不全产生的三尖瓣区收缩期杂音。当出现右心力衰竭时可出现颈静脉怒张, 肝颈静脉回流征阳性, 第三心音奔马律, 肝脏肿大压痛, 下肢水肿, 腹水等。杵状指(趾)、心脏瓣膜区的杂音往往提示先天性心脏病的存在; 面部红斑、关节红肿、畸形提示结缔组织病的可能; 双下肢不对称性水肿应警惕下肢静脉血栓形成。

2. 实验室及其他检查

(1) 超声心动图: 多普勒超声心动图可较准确地评估肺动脉压力, 评估右心结构及功能, 拟诊 PH 的肺动脉收缩压标准为 $\geq 40\text{mmHg}$ 。

(2) 胸部 X 线和 CT: X 线可无异常, 也可表现为右下肺动脉干增宽, 肺动脉段突出, 周边肺纹理稀疏及右心室增大。CT 可精确测定肺动脉直径, 从而提示肺动脉的压力, 并可了解是否有肺内间质性病变及占位病变, 主肺动脉及左右肺动脉有无淋巴结挤压等。对于肺血栓栓

塞症,肺动脉螺旋 CT 增强造影(CTPA)目前被推荐为首选的肺部影像学检查方法。

(3)肺功能测定:多数患者肺功能可出现弥散功能的下降($D_LCO \downarrow$)。PPH 往往仅表现为 DLCO 的下降。如果患者出现了其他指标的异常,常常提示继发性 PAH。

(4)动脉血气分析:最常见的表现是低氧(血气正常不能除外 PAH),如果患者出现高碳酸血症则高度提示低通气综合征。

(5)心电图:可以反映右心肥厚、右心缺血等改变。常见的变化为电轴右偏; V_1 导联 $RV_1 > 0.5mV, R/S > 1$; V_1 导联 qR 型或 rsR'型;右胸前导联 ST 段压低和 T 波倒置;II、III、aVF 导联 P 波高尖($\geq 215mm$),右束支传导阻滞,也可见到胸前导联 T 波倒置。

(6)肺通气灌注(V/Q)扫描:是排除慢性血栓栓塞性肺动脉高压的重要手段。在慢性血栓栓塞性肺动脉高压中,V/Q 扫描显示肺段或肺叶灌注缺损高度提示肺动脉栓塞。

(7)多导睡眠监测:因 10% ~ 20% 的睡眠呼吸障碍的患者合并肺动脉高压,因此对可疑患者应行多导睡眠监测。

(8)右心导管:如果患者有 PAH 的临床表现而超声心动图不能确诊,建议行右心导管检查。右心导管可准确地测定肺动脉压力,还可发现 PAH 的病因及判断预后。

(9)活动耐量状态评价:6 分钟步行试验。

(10)急性血管反应性试验:用以明确是否存在肺血管收缩;是否存在固定的肺血管结构改变;判定预后以及评估应用血管扩张药的安全性。

(11)实验室检查:包括抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗 JO-1 抗体、抗心磷脂抗体、类风湿因子等免疫学指标和肝功能、肝炎病毒标记物、HIV 抗体,可发现慢性肝病、胶原血管病、HIV 感染、继发性红细胞增多症等。甲状腺功能检查可发现自身免疫性甲状腺炎(该病可引起肺动脉高压)。

(三)治疗

1. 原发病和致病因素的治疗
2. 健康教育
3. 吸氧
4. 药物治疗

(1)针对发病机制的治疗

- 1)钙通道阻断剂(CCB):如患者急性血管反应性试验阳性,口服

CCB可能改善PAH患者的症状、生存率、活动耐力及血流动力学(肺动脉压力降低,心输出量增加)。

2)前列腺素衍生物:如吸入伊洛前列素、静脉依前列醇、皮下曲前列环素等可改善PAH患者的生存率、活动耐力及血流动力学。但长期应用效果尚未经证实。

3)内皮素受体拮抗剂(bosentan):可减轻内皮素的有害作用,减少血管收缩,逆转肺血管重塑和心脏肥厚,降低已有的肺动脉高压防止纤维化发展,降低炎症反应,降低肾上腺细胞的神经内分泌激活。

4)磷酸二酯酶抑制剂:西地那非可预防或逆转肺血管重构。

5)其他药物:可溶型鸟苷酸环化酶(sGC)激活剂、他汀类药物等。

(2)对症治疗

1)抗凝治疗:口服华法林可改善患者的生存率,应使国际标准化比值(INR)在1.5~2.5。

2)利尿治疗:当患者出现右心力衰竭时选择,但需注意水电解质平衡。

3)强心治疗:可短期应用地高辛(digoxin)治疗肺动脉高压引起的右心功能不全,轻度增加心排血量。

4)血管活性药物:患者右心力衰竭严重时可使用多巴胺。

(3)介入治疗和外科手术治疗

1)经皮球囊房间隔造口术(balloon atrial septostomy, BAS):BAS是通过建立房间交通,产生右向左分流,达到减轻重度肺动脉高压患者症状的目的。

2)肺移植和心肺联合移植。

3)存在右向左分流的患者可安置下肢静脉滤网以避免栓塞。

肺源性心脏病

肺源性心脏病(cor pulmonale)是指肺组织或肺动脉及其分支的病变引起肺血管阻力增加,导致肺动脉高压、右心室增大伴有或不伴有充血性心力衰竭的一组疾病。急性肺源性心脏病较少见,主要是由于肺动脉栓塞使肺循环阻力突然增加,右心室急剧扩张和急性右心力衰竭。慢性肺源性心脏病是指慢性支气管炎、肺气肿或其他胸肺疾病和肺血管病变导致肺动脉高压后继发的右心增大,伴或不伴有右心功能不全。本文仅讨论慢性肺源性心脏病。

特别提示

慢性肺源性心脏病多由 COPD 引起,失代偿期表现为 II 型呼衰和右心力衰竭。动脉血气分析、心电图、超声心动图和胸部 X 线检查对诊断有帮助。治疗原则为控制感染、保持呼吸道通畅、氧疗及纠正水、电解质酸碱平衡紊乱和原发病的治疗。

(一) 诊断方法

1. 病史及体格检查

(1) 病史

1) 肺心功能代偿期:主要表现为原发病的特征,如 COPD 的慢性咳嗽、咳痰、喘息和气短,哮喘的反复喘息,肺结核的咳痰、咯血、乏力、消瘦等。

2) 肺心功能失代偿期:出现呼吸衰竭的症状,如呼吸困难、心悸、胸闷、发绀,严重时可有肺性脑病的神志改变。初为右心力衰竭,也可出现左心力衰竭。表现为气短、尿少、发绀加重、上腹胀痛等。

(2) 体格检查

1) 肺心功能代偿期:主要为原发病的体征。肺心病相关体征为肺动脉瓣第二心音亢进,明显的剑突下心脏搏动,心音减弱,心率增快,发绀和颈静脉充盈等。

2) 肺心功能失代偿期:当患者呼吸衰竭或肺性脑病时可出现皮肤红润、潮湿,神志改变如兴奋、精神错乱、嗜睡、昏迷等。心力衰竭时可见颈静脉怒张、三尖瓣收缩期吹风样杂音、肝脏肿大压痛、肝颈静脉回流征阳性,水肿和腹水。

2. 实验室及其他检查

(1) 心电图:主要表现为右心肥大的特点。①额面平均电轴 $> 90^\circ$; ② V_1 导联 $R/S > 1$; ③重度顺钟向转位; ④ aVR 导联 R/S 或 $R/Q > 1$; ⑤ $V_1 \sim V_3$ 导联呈 Q_s, Q_r 或 qr 型; ⑥ $RV_1 + SV_5 > 1.05mV$; ⑦肺性 P 波。

(2) 胸部 X 线:也可表现为肺动脉高压和右心肥大的影像学特点。①右下肺动脉干扩张,横径 $\geq 15mm$; ②肺动脉段突出,其高度 $\geq 3mm$; ③右心室增大。

(3) 超声心动图

1) 肺动脉内径增大,肺总动脉内径 $\geq 20mm$,右肺动脉内径 $\geq 18mm$ 。

2) 右室流出道增宽 $\geq 30mm$,与左房内径之比 > 1.4 。

3)右心室增大,舒张末期内径 $\geq 20\text{mm}$,左心室与右心室内径比值 < 2 ,右心室前壁厚度 $\geq 5\text{mm}$,并搏动增强。

此外还可有室间隔增厚,右房内径增大等。

(4)动脉血气分析:常见的表现是血氧分压下降和 CO_2 潴留。

(二) 治疗

1. 原发病的治疗

2. 呼吸衰竭的治疗

(1)控制感染:呼吸道感染是肺心病加重的重要诱因,因此尽早行确认感染的存在及病原菌(在抗生素使用前及时送痰涂片、痰培养及药敏试验)并选用合适的抗生素控制感染是非常重要的。

(2)保持呼吸道通畅

1)使用祛痰剂和黏液溶解剂。

2)给予解除痉挛药物:包括茶碱类(通过抑制磷酸二酯酶而扩张支气管,而且还有强心利尿、兴奋呼吸中枢、消除膈肌疲劳、减轻气道炎症的作用,可静脉或口服)、 β_2 受体激动剂(短效 β_2 受体激动剂如沙丁胺醇、特布他林等可按需应用,而长效 β_2 受体激动剂如沙美特罗、福莫特罗等作用更持久,患者的依从性更强)、糖皮质激素(可消除气道非特异性炎症,可首先考虑泼尼松口服或静脉滴注甲泼尼龙或琥珀酸氢化可的松,根据患者的症状和肺功能情况逐渐减至维持量,而后进行吸入治疗)。

(3)氧疗:Ⅱ型呼吸衰竭以低流量(1~2L/min)、低浓度(24%~28%)吸氧为原则,Ⅰ型呼吸衰竭给氧浓度可达到50%,如 PaO_2 仍 $< 55\text{mmHg}$ 或 $\text{PaCO}_2 > 70\sim 80\text{mmHg}$ 可考虑机械通气。

(4)呼吸兴奋剂:当患者出现呼吸节律异常或呼吸表浅, PaO_2 进行性下降或 PaCO_2 升高,可试用呼吸中枢兴奋剂。

(5)纠正酸碱失衡和电解质紊乱

1)呼吸性酸中毒:主要治疗措施为改善通气,促使 CO_2 排出。 $\text{pH} < 7.25$ 时可适当干预。

2)代谢性酸中毒:多为低氧血症所致,主要以改善缺氧为主。

3)代谢性碱中毒:主要由低钾低氯引起,可补充氯化钾、谷氨酸钾、精氨酸等。

(6)肺性脑病的治疗:①去除诱因;②改善通气;③呼吸兴奋剂;④糖皮质激素;⑤轻中度脱水;⑥控制感染,纠正酸碱失衡和电解质紊乱。

3. 心力衰竭的治疗 原则是积极控制感染、改善缺氧、纠正 CO_2 潴留后心力衰竭症状仍无改善,则治疗心力衰竭。

- (1)利尿剂:小量、间歇、缓慢、交替使用。
- (2)强心剂:小量、快速、单剂量给药。
- (3)血管扩张剂:效果尚难肯定。

(黄 絮 林江涛)

第十一节 胸膜疾病

胸腔积液

胸腔积液是指液体在胸膜腔内的异常聚积。

(一)发病机制

(1)漏出液的产生机制:①胸膜毛细血管静水压增高,如充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、上腔静脉或奇静脉受阻。②胸膜毛细血管内胶体渗透压下降,如肾病综合征、肝硬化、营养不良等导致的低蛋白血症。③胸膜腔负压增加,如肺不张。

(2)渗出液的产生机制:①胸膜毛细血管通透性增加,如结核性胸膜炎、肺炎性胸腔积液等。②淋巴回流障碍,如淋巴管阻塞。

(二)临床表现

1. 症状和体征

特别提示

患者可表现胸痛、胸闷、干咳,大量胸腔积液可引起呼吸困难。少量积液(少于200~300ml),无体征;中等以上积液,患侧胸廓饱满、语颤减弱、局部叩诊浊音、呼吸音减低或消失。

2. 影像学检查 极少量胸腔积液时,X线仅表现为肋膈角变钝,积液量增多时会形成反抛物线积液影。CT对胸膜疾病的诊断具有重要价值,除能显示常规胸片上分辨困难的少量胸腔积液外,还能显示肺内肿块、纵隔、气管旁淋巴结以及胸膜病变。

3. 超声检查 是一种较为敏感的检查,能发现100ml左右的胸腔积液。可以提示穿刺的部位、深度和范围,可引导胸腔穿刺抽液。

4. 胸腔积液的检查 做诊断性胸腔穿刺,根据胸腔积液的常规、生化、细胞学、细菌培养以及肿瘤标记物等方面的检查,可以进一步明确胸腔积液的性质,漏出液与渗出液的区别见表1-16、1-17。但在临床上经常会遇到难以判断渗出液还是漏出液的情况,特别是那些合并有基础疾病的患者,这时需要通过 Light 标准来进一步鉴别。经过30多年的临床应用,该标准的敏感性和特异性均大于99%。

特别提示

Light 标准如下:符合以下一个或一个以上标准的为渗出液:①胸液蛋白与血清蛋白的比值大于0.5;②胸液LDH与血清LDH的比值大于0.6;③胸液LDH大于正常血清LDH的2/3上限。

表1-16 漏出液与渗出液的鉴别

	漏出液	渗出液
外观	透明清亮,不凝固	草黄色多见,易有凝块
比重	<1.016~1.018	>1.018
细胞	<100×10 ⁶ /L 淋巴细胞、间皮细胞为主	>500×10 ⁶ /L
蛋白质	<30g/L	>30g/L 胸水/血清>0.5
Rivalta	阴性	阳性
LDH		增高,>200U/L 胸水/血清>0.6
胸水胆固醇		>1.56mmol/L
胸水/血清胆红素		>0.6

表1-17 良、恶性胸腔积液的鉴别

	良性	恶性
外观		多为血性
细胞		淋巴细胞为主,可见肿瘤细胞
LDH		>500U/L
AMY		升高
CEA		胸水CEA>20μg/L 胸水/血清CEA>1

5. 胸膜活检 已广泛用于胸腔积液的诊断,必要时还可行胸腔镜

检查以明确病变性质。

6. 胸腔镜或开胸活检
7. 支气管镜

(三) 治疗

1. 结核性胸膜炎

- (1) 一般治疗:休息、营养支持、对症治疗。
- (2) 抽液治疗:首次不超过 700ml,以后每次不超过 1000ml。
- (3) 抗结核治疗。
- (4) 糖皮质激素。

2. 肺炎性胸腔积液 全身应用抗菌药物有效,并应积极抗感染治疗。单纯的肺炎性胸腔积液不合并胸膜腔感染时,积液可以自动吸收,不需要穿刺置管引流,积液量较大时应积极进行穿刺抽液。对于合并胸膜腔感染的肺炎性胸腔积液,应按照脓胸的治疗原则进行治疗。

3. 恶性胸腔积液

- (1) 原发病的治疗——化疗、局部放疗。
- (2) 胸穿抽液或细管引流。
- (3) 化学性胸膜硬化术。
- (4) 胸腹腔分流术。

结核性胸膜炎

结核病灶直接蔓延、淋巴逆流或血行播散到胸膜引起结核性胸膜炎。临床类型有干性胸膜炎、渗出性胸膜炎和结核性脓胸。

(一) 临床表现

- (1) 一般急性起病,症状轻重不一。有全身中毒症状以及咳嗽、局部针刺样胸痛等。
- (2) 胸腔积液增多时可有气促、心悸,而局部胸痛可减轻或消失。
- (3) 早期在患侧可闻及胸膜摩擦声,胸腔积液增多后,患侧胸廓饱满,呼吸运动减弱,叩诊浊音,触觉语颤及呼吸音减弱或消失,气管和心脏向健侧移位。

(二) 辅助检查

1. 胸部 X 线检查
2. 超声波检查

3. 胸腔积液检查

(1) 常规和生化检查:外观呈草绿色或血性,渗出液改变,以淋巴细胞为主,急性期可见到较多的中性粒细胞。

(2) 腺苷脱氨酶(ADA)测定:活性值明显增高, $>45\text{U/L}$,胸液/血清 ADA 比例 >1 。

(3) 溶菌酶测定 $>80\mu\text{g/ml}$,胸腔积液/血浆溶菌酶比值 >1.0 。

(4) 胸腔积液涂片抗酸杆菌检查和结核杆菌培养阳性。

4. 胸膜活检 对结核性胸膜炎的诊断具有重要的价值,发现结核性肉芽肿有助于确诊。

5. 其他 血沉(ESR)增快,结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验+++以上。

(三) 治疗原则

1. 一般治疗 卧床休息,适当增加营养。

2. 胸腔穿刺抽液 应积极进行胸腔穿刺抽液,以免造成胸膜肥厚而影响肺功能。大量胸液者每周抽液2~3次,直至胸液完全吸收。每次抽液量不宜超过1000ml。

3. 抗结核治疗 见肺结核治疗。

4. 糖皮质激素

5. 结核性脓胸的治疗 单纯性结核性脓胸除全身应用抗结核药物外,应积极反复胸腔抽脓、冲洗和局部使用抗结核药物。如每周抽脓2~3次,每次用生理盐水或2%碳酸氢钠溶液冲洗脓腔,然后注入异烟肼400~600mg冲洗或链霉素0.5~1g。如果治疗效果不佳,转为慢性脓胸影响呼吸功能者,应在有效抗结核的基础上手术治疗。

恶性胸腔积液

恶性胸腔积液是由于肺及胸膜或全身其他部位的恶性肿瘤直接侵犯胸膜或经淋巴、血行转移到胸膜所引起的胸膜积液。肺癌转移到胸膜是最常见原因,其次为乳腺癌、淋巴瘤、胸膜间皮瘤,也可由腹腔或盆腔的原发肿瘤转移所致。

(一) 临床表现

(1) 有乏力、消瘦等症状,少数可有低热。

(2) 胸腔积液增长迅速时,可有咳嗽、胸闷、气短、心悸和局部胸痛症状。

(3) 检查可见患侧胸廓饱满,呼吸运动减弱,叩诊浊音,触觉语颤和呼吸音消失,气管和心脏向健侧移位。

(4) 可合并有原发肿瘤的症状。

(二) 辅助检查

1. 胸腔积液检查

(1) 胸腔积液常规和生化检查。

(2) 癌胚抗原、铁蛋白检测。

(3) 胸腔积液脱落细胞学检查。

(4) 胸腔积液细胞染色体检查,流式细胞仪 DNA 含量测定。

2. 胸腔活检

3. 胸部 CT 检查

4. 必要时做胸腔镜检查

(三) 治疗原则

1. 全身及对症治疗 加强营养和高蛋白饮食,防治呼吸道感染,氧疗及止痛治疗。

2. 胸腔穿刺 胸腔积液量较大时,需反复穿刺或闭式引流,也可以使用粘连疗法,常用的粘连剂有四环素 0.5~1g,滑石粉 2~6g,短小棒状杆菌等。

3. 胸腔内给药 可酌情选择顺铂 80~100mg;丝裂霉素 8~10mg;博来霉素 45~60mg;IL-2 100 万 U 等。

4. 外科手术治疗 可使用胸膜剥离术、胸腹腔分流术、胸腔造口和导管引流术等。

5. 原发肿瘤的治疗

(杨 萌 林江涛)

第十二节 原发性支气管肺癌

肿瘤细胞起源于支气管黏膜或腺体,分为中心型(段支气管以上)和周围型(段支气管以下)。临床治疗上倾向于将肺癌大致分为小细胞肺癌(SCLC,包括燕麦细胞癌、中间细胞癌和混合细胞癌)和非小细胞肺癌(NSCLC)两大类。NSCLC 包括 SCLC 以外的其他类型,如鳞状细胞癌、腺癌(包括肺泡癌,乳头状、细支气管肺泡癌及实体癌伴黏液形

成)、腺鳞癌、大细胞癌(包括巨细胞癌及透明细胞癌)等类型。

临床表现

高危人群有以下表现时,应警惕肺癌的可能。

- (1)刺激性咳嗽持续2~3周,治疗无效。
- (2)持续性痰中带血而无其他原因可解释者。
- (3)单侧性局限性哮鸣音,不因咳嗽而改变者。
- (4)反复同一部位的肺炎。
- (5)原因不明的肺脓肿,无毒性症状,抗感染治疗疗效不佳。
- (6)原因不明的四肢关节疼痛和杵状指。神经肌肉病变——肌无力综合征。
- (7)不明原因的迁移性病灶,转移部位症状如声嘶、头痛、颜面水肿等。

辅助检查

1. 影像学诊断

(1)胸部X线检查:可表现为肺野的结节、块形阴影,边缘有分叶、毛刺或膜牵连征,或有阻塞性肺炎、肺不张、局限性肺气肿、肺门纵隔淋巴结肿大等征象。

(2)CT检查:可帮助发现隐匿部位的肿瘤,进行肺癌分期,协助定位穿刺。

(3)磁共振(MRI)检查:常用于区分肺门阴影是动脉还是淋巴结。

(4)核素闪烁显像:骨 γ 闪烁显像(ECT)可了解有无骨转移,正电子发射断层显像(PET),FDG-PET可作为肺癌的定性诊断,同时可以了解全身转移的情况。

2. 病理或细胞学诊断

(1)痰细胞学检查。

(2)纤维支气管镜检查:可直接窥视4~5级支气管以内的病变,远端或弥漫性病变可做活检或灌洗。

(3)活组织检查:除支气管镜外,包括淋巴结、胸膜、经皮肺穿刺、纵隔镜、胸腔镜、前斜角肌活检等。

3. 化验检查 血及胸腔积液等癌胚抗原(CEA)、铁蛋白等免疫学及酶学检查。

分期

(一) 分期检查

(1) 对无症状的 I ~ II 期非小细胞肺癌(NSCLC), 胸部 X 线或 CT 无骨或神经系统转移征象, 预示肝、骨转移的生化指标(ALT、AST、ALR、GGT 或 LDH 等)正常者, 不必做骨扫描或脑 MRI(或脑 CT)检查。

(2) 有症状的 I ~ II 期 NSCLC(包括体重下降 >5%, ECOG 评分 >2 者), 临床 III 期或疑有远处转移的 NSCLC, 以及病理诊断 SCLC 者, 需做骨扫描、脑 MRI(或 CT)、腹部 B 超或 CT 以明确分期。

(二) 分期标准

目前广泛采用国际抗癌联盟 1997 年修订的肺癌 TNM 分期系统(表 1-18), 它提供了描述疾病程度的国际认定标准, 其中 T 描述肿瘤的程度, N 描述淋巴结浸润程度, M 描述远隔转移的存在与否。

表 1-18 肺癌国际 TNM 分期标准

期别	TNM
0	原位癌
I A	T ₁ N ₀ M ₀
I B	T ₂ N ₀ M ₀
II A	T ₁ N ₁ M ₀
II B	T ₂ N ₀ M ₀
	T ₃ N ₀ M ₀
	T ₃ N ₁ M ₀
III A	T ₁ N ₂ M ₀
	T ₂ N ₂ M ₀
	T ₃ N ₂ M ₀
IV	任何 T, 任何 N, M ₁

TNM 描述:

1. 原发肿瘤(T)

T_x: 无法估计原发肿瘤; 或在痰中或支气管灌洗液中发现瘤细胞, 但 X 线和支气管镜检查未能证实有任何肿瘤。

T₀: 无原发肿瘤证据。

T₊: 原位癌。

T₁: 肿瘤最大直径 ≤ 3cm, 由间质或脏层胸膜包围, 支气管镜检查肿

瘤未累及叶支气管近端。

T_2 :肿瘤有下列任何大小或范围特征:最大直径 $> 3\text{cm}$;累及主支气管,但距隆突 2cm 以上;扩散到肺门区域,引起叶肺不张或阻塞性肺炎,但肺不张未累及全肺。

T_3 :任何大小的肿瘤直接侵犯了下述部位之一者:胸壁(包括上沟瘤)、膈肌、纵隔胸膜、壁层心包;肿瘤位于距隆突 2cm 以内的支气管,但尚未累及隆突;全肺的肺不张或阻塞性炎症。

T_4 :不论肿瘤大小,直接侵犯下列部位之一者:纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突;或肿瘤伴有恶性胸腔积液或心包积液,或在原发灶同侧同一肺叶内有单个或多个卫星结节。

2. 区域淋巴结(N)

N_x :无法判断区域淋巴结是否转移。

N_0 :无区域淋巴结转移。

N_1 :转移到同侧气管旁和(或)同侧肺门淋巴结及通过肿瘤直接扩散造成的肺内淋巴结受累。

N_2 :转移到同侧纵隔淋巴结和(或)隆突下淋巴结。

N_3 :转移到对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结。

3. 远处转移(M)

M_x :无法估计是否有远处转移。

M_0 :无远处转移。

M_1 :有远处转移。

说明

(1)任何大小的非常见的表浅肿瘤,只要局限于支气管,即使累及主支气管,也定义为 T_1 。

(2)如果胸腔积液多次细胞学检查未能找到癌细胞,胸液既不是血性也不是渗出性的,临床判断该胸液与肿瘤无关,这种类型的胸腔积液不影响分期,同样适用于心包积液。

(3)同侧胸腔不同肺叶发生肿瘤也属于 M_1 。

特别提示

治疗原则

在明确诊断、类型和分期的基础上,根据脏器功能情况,采用以手术治疗为主,放射、化学药物、中医中药、免疫及其他疗法为辅的综合治疗。

(一) 手术治疗

对于有根治性切除可能性的各种癌(包括局限性小细胞肺癌),只要无手术禁忌证而生理功能可以耐受者,均可采用手术治疗。

(二) 放射治疗(放疗)

是对各类肺癌常用的治疗手段,一般鳞癌放射根治剂量为 60 ~ 70Gy;腺癌、大细胞癌剂量为 65 ~ 75Gy;小细胞肺癌对放疗较敏感,对局限期广泛期放疗作用更肯定,剂量 40 ~ 60Gy。也应根据患者年龄、体质酌情改变。放疗方法:

(1) 常规照射法:每次 1.8 ~ 2.0Gy,每周 5 次,连续 5 ~ 8 周。

(2) 分段照射法:全疗程分为两段,中间休息 2 ~ 4 周。

(3) 低分次放疗:每次剂量加大,次数减少。

(4) 超分割放疗:每次量比常规量小,每日次数增加,总疗程不变。为增加手术切除率,减少术中困难,可术前放疗或对未彻底切除者做术后放疗。术后 1 个月进行为宜。

(5) 预防性颅脑照射不能阻止出现转移及延缓存活率。半身及全身照射亦无临床价值,故不提倡使用。

(6) 放疗与化疗结合:一般有 4 种方法:先化疗后放疗,化放疗贯穿治疗(化-放-化),化疗与放疗同时,先放疗后化疗。目前临床常采用前两种方法,但放化疗同时,以及化-放疗同时-化的方法是目前研究的热点。

(三) 化疗

1. 非小细胞肺癌 采用 2 ~ 3 个化学治疗药物的联合方案为多,每 3 ~ 4 周为 1 个周期,推荐的化疗方案有:

(1) 一线方案

NP(NVB:诺维本;DDP:顺铂),NVB 25 ~ 30mg/m²,静脉滴注,第 1、8 天;DDP 80mg/m²,静脉滴注,第 1 天。21 日为 1 个周期。

PT(Taxol:紫杉醇;DDP:顺铂),Taxol 175mg/m²,静脉滴注 3 小时,第 1 天;DDP 75mg/m²,静脉滴注,第 2 天。21 日为 1 个周期。

MVP(MMC:丝裂霉素;VDS:长春地辛;DDP:顺铂);MMC 8mg/m²,静脉滴注,第 1 天;VDS 3mg/m²,静脉滴注,第 1、8 天;DDP 60mg/m²,静脉滴注,第 2 天。28 天为 1 个周期。

PD(Docetaxel:泰素帝;GEM:健择);Docetaxel 35 ~ 40mg/m²,静脉滴注,第 1、8 天;GEM 800 ~ 1000mg/m²,静脉滴注,第 1、8 天。21 天为 1 个周期。

TC(Taxol:紫杉醇;CBP:卡铂),Taxol $175\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注3小时,第1天;CBP $\text{AUC} = 5$,静脉滴注,第2天。21~28天为1个周期。

GP(GEM:健择;DDP:顺铂)GEM, $1000 \sim 1250\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第1、8天;DDP $80\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第2天。21日为1个周期。

(2)二线方案

泰素帝(Docetaxel), $35\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第1、8、15天或加CBP $\text{AUC} = 5$,静脉滴注,第2天。28天为1个周期。

Taxol $75\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,静点3小时,第1、8、15天或加CBP $\text{AUC} = 5$,静脉滴注,第2天。28天为1个周期。

2. 小细胞肺癌 对化疗敏感,故应以化疗为主。也可应用非小细胞化疗方案。

(1)一线方案

CE(CBP:卡铂;VP-16:依托泊苷),CBP $\text{AUC} = 5 \sim 6$,静点,第1天;VP-16 $100\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第1~5天。21~28天为1个周期。

CAP(CTX:环磷酰胺;ADM:阿霉素;DDP:顺铂),CTX $800 \sim 1200\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第1、8天;DDP $80\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第3~5天;ADM $40\text{mg}/\text{m}^2$,第1天。21天为1个周期。

CAE(CTX:环磷酰胺;ADM:阿霉素;VP-16:依托泊苷),CTX $800\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第1天;ADM $45\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第1天;VP-16 $50\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第1~5天。21天为1个周期。

(2)二线方案

TC(Taxol:紫杉醇;CBP:卡铂),Taxol $70 \sim 80\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注3小时,第1、8、15天;CBP $\text{AUC} = 5 \sim 6$,静脉滴注,第2天。28天为1周期。

TPT(拓扑替康), $1.25\text{mg}/\text{m}^2$,第1~5天。21天为1周期。

3. 支气管动脉灌注化疗 是治疗晚期肿瘤的一种手段,但效果不肯定,值得进一步研究。

(四)生物学治疗

是在免疫治疗的基础上发生的,将生物制剂或活细胞引入患者体内,以调节机体生物反应,使之有利于宿主直接杀伤、抑制肿瘤细胞,达到治疗目的,如白细胞介素-2、免疫核糖核酸等。

(五)中草药治疗

以扶正固本,软坚散结等为原则,辅以其他疗法。

(杨 萌 林江涛)

第十三节 呼吸衰竭

定义

在海平面大气压下,于静息条件下呼吸室内空气,并排除心内解剖分流和原发于心排血量降低等情况后,动脉血氧分压(PaO_2)低于 860mmHg (kPa),或伴有二氧化碳分压(PaCO_2)高于 6.6550mmHg (kPa),即为呼吸衰竭(简称呼衰)。

特别提示

呼吸衰竭诊治的关键在于及时诊断,积极处理。针对不同类型的呼吸衰竭,处理方式各有侧重,如急性呼吸衰竭,一旦诊断,应积极应用机械通气,以争取时间,处理原发病。而对慢性呼吸衰竭,在常规处理无效的前提下,首选无创通气,同时为有创通气积极作准备。呼衰是临床各种疾病终末期的必然经过,熟练而正确处理对挽救或延长患者生命十分重要。

呼衰分型及发病机制

(一)按动脉血气分析分型

1. 缺氧无 CO_2 潴留,或伴 CO_2 降低(I型)
2. 缺氧伴 CO_2 潴留(II型)

(二)按病变部位

可分为中枢性和周围性呼衰。

(三)按病程

可分为急性呼衰和慢性呼衰。

1. 急性呼衰 是指呼吸功能原来正常,由于各种突发原因,引起通气或换气功能严重损害,突然发生呼衰的临床表现,因机体不能很快代偿,如不及时抢救,会危及患者生命。

2. 慢性呼衰 多见于慢性呼吸系统疾病,其呼吸功能损害逐渐加重,虽有缺氧,或伴 CO_2 潴留,但通过机体代偿适应,仍能从事个人生活活动,称为代偿性慢性呼衰。一旦并发呼吸道感染,或因其他原因增加呼吸生理负担所致代偿失调出现严重缺氧、 CO_2 潴留和酸中毒的临床表现,称为失代偿性慢性呼衰。

本章主要讨论慢性呼吸衰竭。

(四) 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)为一种急性呼吸衰竭,是患者原心肺功能正常,由于肺外或肺内的严重疾病过程中继发急性渗透性肺水肿和进行性缺氧性呼吸衰竭。临床表现均为急性呼吸窘迫、难治性低氧血症。

急性肺损伤(acute respiratory injury, ALI), ALI/ARDS 的诊断标准:

- (1) 有发病的高危因素。
- (2) 急性起病:呼吸频数和(或)呼吸窘迫。
- (3) 低氧血症:ALI 时动脉血氧分压(PaO_2)/吸入气氧浓度(FiO_2) $\leq 300\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$); ARDS 时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ 。
- (4) 胸部 X 线检查两肺浸润阴影。
- (5) 肺毛细血管前楔压(PCWP) $\leq 18\text{mmHg}$ 或临床上能除外心源性肺水肿。

凡符合以上五项可诊断为 ALI 或 ARDS。

(五) 缺 O_2 和 CO_2 潴留的发生机制

1. 通气不足
2. 通气/血流比例失调 产生缺 O_2 , 而无 CO_2 潴留。

特别提示	通气 > 血流 (>0.8)	正常	血流 > 通气 (<0.8)
	(死腔效应)	(有效换气)	(静动脉分流效应)

3. 肺动-静脉样分流 由于肺部病变如肺泡萎陷、肺不张、肺实变均可引起肺动脉样分流增加,使静脉血没有接触肺泡气进行气体交换的机会。提高吸氧浓度并不能提高动脉血氧分压。

4. 弥散障碍 氧弥散能力仅为二氧化碳的 1/20,故在弥散障碍时,产生单纯缺氧。

5. 氧耗量增加 发热、寒战、呼吸困难和抽搐均将增加氧耗量。

临床表现

除引起慢性呼吸衰竭的原发症状外,主要是缺 O_2 和 CO_2 潴留所致的多脏器功能紊乱的表现。

1. 呼吸困难 表现在频率、节律和幅度的改变。如中枢性呼衰呈潮式、间歇或抽泣样呼吸;慢阻肺是由慢而较深的呼吸转为浅快呼吸,辅助呼吸肌活动加强,呈点头或提肩呼吸。中枢神经药物中毒表现为呼吸匀缓、昏睡;严重肺心病并发呼衰二氧化碳麻醉时,则出现浅慢呼吸。

2. 发绀 当动脉血氧饱和度低于85%时,可在血流量较大的口唇指甲出现发绀。

3. 精神神经症状 急性呼衰的精神症状较慢性为明显,急性缺 O_2 可出现精神错乱、烦躁、昏迷、抽搐等症状。慢性缺 O_2 多有智力或定向功能障碍。 CO_2 潴留出现中枢抑制之前的兴奋症状,如失眠、烦躁、躁动,但此时切忌用镇静或安眠药,以免加重 CO_2 潴留,发生肺性脑病。肺性脑病表现为神志淡漠、肌肉震颤、间歇抽搐、昏睡、甚至昏迷等。急性 CO_2 潴留,pH <7.3 时,会出现精神症状。严重 CO_2 潴留可出现腱反射减弱或消失,锥体束征阳性等。

4. 血液循环系统症状 严重缺 O_2 和 CO_2 潴留引起肺动脉高压,可发生右心力衰竭,伴有体循环淤血体征。 CO_2 潴留使外周体表静脉充盈、皮肤红润、湿暖多汗、血压升高、心搏量增多而致脉搏洪大;因脑血管扩张,产生搏动性头痛。晚期由于严重缺 O_2 、酸中毒引起心肌损害,出现周围循环衰竭、血压下降、心律失常、心脏停搏。

5. 消化和泌尿系统症状 严重呼衰对肝、肾功能都有影响,如谷丙转氨酶与非蛋白氮升高、蛋白尿、尿中出现红细胞和管型。常因胃肠道黏膜充血水肿、糜烂渗血,或应激性溃疡引起上消化道出血。以上这些症状均可随缺 O_2 和 CO_2 潴留的纠正而消失。

诊断和鉴别诊断

慢性呼吸衰竭失代偿期,根据患者呼吸系统慢性疾病或其他导致呼吸功能障碍的病史,有缺 O_2 和(或) CO_2 潴留的临床表现,结合有关体征,诊断并不困难。动脉血气分析能客观反映呼衰的性质和程度,对指导氧疗、机械通气各种参数的调节,以及纠正酸碱平衡和电解质紊乱均有重要价值。

治疗

呼衰处理的原则是保持呼吸道通畅条件下,改善缺 O_2 和纠正 CO_2 潴留,以及代谢功能紊乱,从而为基础疾病和诱发因素的治疗争取时间和创造条件,但具体措施应结合患者的实际情况而定。

(一) 建立通畅的气道

在氧疗和改善通气之前,必须采取各种措施,使呼吸道保持通畅。

特别提示

如用多孔导管通过口腔、咽喉部,将分泌物或胃内反流物吸出。痰黏稠不易咳出,用溴己新喷雾吸入,亦可保留环甲膜穿刺塑料管,注入生理盐水稀释分泌物,或用支气管解痉剂 β_2 受体激动剂扩张支气管,必要时可给予肾上腺皮质激素吸入缓解支气管痉挛;还可用纤支镜吸出分泌物。如经上述处理效果差,则采用经鼻气管插管或气管切开,建立人工气道。

(二) 氧疗

氧疗是通过提高肺泡内氧分压(PaO_2),增加 O_2 弥散能力,提高动脉血氧分压和血氧饱和度,增加可利用的氧。

1. 缺氧不伴二氧化碳潴留的氧疗 对弥漫性肺间质性肺炎、间质性肺纤维化、肺间质水肿、肺泡细胞癌及癌性淋巴管炎的患者,主要表现为弥散损害、通气/血流比例失调所致的缺氧,并刺激颈动脉窦、主动脉体化学感受器引起通气过度, $PaCO_2$ 偏低,可给予吸较高氧浓度(35% ~ 45%),纠正缺 O_2 ,通气随之改善。但晚期患者吸高浓度氧效果较差。

对肺炎所致的实变、肺水肿和肺不张引起的通气/血流比例失调和肺内动脉分流性缺 O_2 ,因氧疗并不能增加分流静脉血的氧合,如分流流量 < 20%,吸入高浓度氧(> 50%)可纠正缺 O_2 ;若超过 30%,其疗效差,如长期吸入高浓度氧会引起氧中毒。

2. 缺氧伴明显二氧化碳潴留的氧疗 其氧疗原则应给予低浓度(< 35%)持续给氧。

3. 氧疗的方法 常用的氧疗为鼻导管或鼻塞吸氧,吸入氧浓度(FiO_2)与吸入氧流量大致呈如下关系: $FiO_2 = 21 + 4 \times$ 吸入氧流量(L/min)。面罩供氧利用氧射流产生负压,吸入空气以稀释氧,调节空

气进量可控制氧浓度在25%~50%范围内,面罩内氧浓度稳定,不受呼吸频率和潮气量的影响。其缺点是进食、咳痰不便。

氧疗一般以生理和临床的需要来调节吸入氧浓度,使动脉血氧分压达8kPa以上,或 SaO_2 为90%以上。

(三) 增加通气量、减少 CO_2 潴留

1. 合理应用呼吸兴奋剂 患者低通气量若因中枢抑制为主,呼吸兴奋剂疗效较好;慢性阻塞性肺病呼衰时,因支气管-肺病变、中枢反应性低下或呼吸肌疲劳而引起低通气量,此时应用呼吸兴奋剂的利弊应按上述三种因素的主次而定。在神经传导系统和呼吸肌病变,以及肺炎、肺水肿和肺广泛间质纤维化的换气功能障碍者,则呼吸兴奋剂有弊无利,不宜使用。

在应用呼吸兴奋剂的同时,应重视分泌物的引流、支气管解痉剂的应用、消除肺间质水肿和其他影响胸肺顺应性的因素。

尼可刹米静脉缓慢推注0.375~0.75g,随即以3~3.75g加入500ml液体中,按25~30滴/分静滴。

特别提示

如出现皮肤瘙痒、烦躁等不良反应,须减慢滴速。若经4~12小时未见效,或出现肌肉抽搐严重反应,则应停用,必要时改换机械通气支持。

2. 合理应用机械通气

(1) 无创机械通气:对轻中度神志尚清,能配合的呼衰患者,可作鼻或口鼻面罩无创机械通气,包括持续气道正压通气(CPAP),及双水平气道正压通气(BIPAP)。

(2) 有创机械通气:病情严重,神志虽清但不合作、昏迷或有呼吸道大量分泌物的患者,应及时建立人工气道,如经鼻(或口)气管插管机械通气。

机械通气

(一) 适应证

1. 呼吸衰竭一般治疗方法无效者

- (1) 呼吸频率大于35~40次/分或小于6~8次/分;
- (2) 呼吸节律异常或自主呼吸微弱或消失;

- (3)呼吸衰竭伴有严重意识障碍;
- (4)严重肺水肿;
- (5)PaO₂ 小于 50mmHg,尤其是吸氧后仍小于 50mmHg;
- (6)PaCO₂ 进行性升高,pH 动态下降。

2. 具体适应证

- (1)肺部疾病:COPD、ARDS、支气管哮喘、间质性肺病、肺炎、肺栓塞等。
- (2)脑部炎症、外伤、肿瘤、脑血管意外、药物中毒等所致中枢性呼衰。
- (3)严重的胸部疾患或呼吸肌无力。
- (4)心肺复苏。

(二)呼吸机的操作方法

见本章第三节相关诊疗常规四、呼吸机的临床应用。

(三)人工气道的管理

- 1. 吸入气体的加温加湿问题 要求吸入气体温度在 32 ~ 36℃,相对湿度 100%,24 小时湿化液量至少 250ml。
- 2. 吸痰 每次吸痰前后予高浓度氧(FiO₂ > 70%)吸入 2 分钟,吸痰时间小于 15 秒,吸痰中应注意防止交叉感染。
- 3. 雾化吸入 将药物水溶液雾化成 5 ~ 10μm 微滴送入气道后在局部发挥药物作用。常用药物有扩支药(β₂ 受体激动剂、糖皮质激素等),有时使用氨基糖苷类等抗生素。
- 4. 气管内滴入 通常用于稀释、化解痰液。每 1/2 ~ 1 小时一次缓慢注入气管深部。
- 5. 气囊充放气 气囊内压须 < 25mmHg(在保证气管导管与气管间间隙基本不漏气的前提下,尽可能降低充气压力);每 4 小时将气囊放气 5 分钟(放气前必须吸净气囊上坠积物)。

合理使用利尿剂

呼衰心力衰竭时,试用呋塞米(furosemide)10 ~ 20mg 后,如有血氧饱和度上升,证实有使用利尿剂的指征。

特别提示

不过一定要在电解质无紊乱的情况时使用,并及时补充氯化钾、氯化钠(以消化道给药为主),以防发生碱中毒。

抗感染治疗

呼衰患者一定要在保持呼吸道引流通畅的条件下,根据痰菌培养及其药敏试验,选择有效的药物控制呼吸道感染。慢阻肺肺心病患者反复感染,且往往无发热,血白细胞不高等中毒症状,仅表现为痰液性质变化、气急加重、胃纳减退等,如不及时处理,轻度感染也可导致病情加重。

防治消化道出血

对严重缺 O_2 和 CO_2 潴留患者,应常规给予西咪替丁或雷尼替丁口服,以预防消化道出血。若出现大量呕血或柏油样大便,应输新鲜血,或胃内灌入去甲肾上腺素冰水。须静脉给 H_2 受体拮抗剂或奥美拉唑。防治消化道出血的关键在于纠正缺 O_2 和 CO_2 潴留。

休克

引起休克的原因繁多,如酸中毒和电解质紊乱、严重感染、消化道出血、血容量不足、心力衰竭,以及机械通气气道压力过高等,应针对病因采取相应措施。经治疗未见好转,应给予血管活性药如多巴胺、阿拉明等以维持血压。

营养支持

常规给鼻饲高蛋白、高脂肪和低碳水化合物,以及多种维生素和微量元素的饮食,必要时做静脉高营养治疗,一般每日热量达 14.6kJ/kg 。

(俞红霞 林江涛)

第二章

循环系统疾病

第一节 绪 论

心血管疾病这一章内容十分广泛,主要包括冠心病、高血压病、风湿性心脏病、心肌病、心包疾病、感染性心内膜炎、心力衰竭、心律失常及周围血管病等。其中高血压病、冠心病、心力衰竭和心律失常是最常见的疾病。要掌握心内科各种疾病,除了从其临床表现、体格检查所见,以及心电图、X线特点、超声心动图特点作出正确的诊断和鉴别诊断之外,还应掌握这些疾病的治疗原则,熟悉各种药物的特点、作用机制、剂量、用药方法及监测可能出现的不良反应。就心脏科医师而言,物理诊断和心电图是两项基本功,应当熟练地掌握。

近年来,由于科学技术的发展,介入性诊断和治疗日益增多,并成为心脏科的一个重要领域,每一名心脏科医师即使不从事这项工作,也都应掌握它的适应证、禁忌证、术前准备、术后处理。

此外,在高血压、冠心病、心律失常、高脂血症、介入治疗等诸多领域,学术研究非常活跃,每年都有许多大规模临床研究发表,新的治疗理论、新的治疗方法、新的治疗药物不断涌现出来。作为心脏科医师,应当在掌握基本知识的基础上,不断地阅读文献,参加学术交流,汲取新的知识,使自己的知识不断更新。

心内科需掌握的知识和技能:

(1)各种心血管疾病的临床表现、危险因素及物理诊断所见。

(2)心电图及X线片诊断。

(3)负荷心电图、动态心电图、动态血压监测、超声心动图等的意义和判读。

(4)心导管和心脏电生理检查的适应证、禁忌证、术前准备及术后处理。

(5)各种心血管疾病治疗原则。

(6)心肌梗死及各种心脏急症的处理。

(7)对心脏科特殊治疗如心脏起搏器安装、主动脉内气囊反搏术、

射频消融术、冠脉介入治疗等应有所了解。

心内科参考读物

1. Washington manual(31th edition)
2. Heart Disease, Braunwald(6th edition)
3. Principles of Internal Medicine(14th edition)
4. Circulation
5. New England Journal of Medicine
6. JAMA(Journal of American Medical Association)
7. JACC(Journal of American College of Cardiology)
8. ACC/AHA(美国心脏学会/美国心脏协会)及中华医学会心血管病分会公布的各种心血管疾病指南(如稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死、ST段抬高心肌梗死、心力衰竭、心房颤动、PCI等)
9. 美国高血压指南 JNCV II、ESH/ESC 高血压指南(2007)及中国高血压防治指南(2005)
10. 美国国家胆固醇教育计划之 ATPⅢ及中国血脂防治建议(2007)
11. 中国慢性心力衰竭防治指南(2007)

(柯元南)

第二节 慢性心力衰竭

概念

心力衰竭是指在静脉回流正常的情况下,由于原发的心脏损害引起心输出量减少和心室充盈压升高,临床上以组织血液灌注不足以及肺循环和(或)体循环淤血为主要特征的一种综合征。心力衰竭(Heart failure, HF)不是一个独立的疾病,而是各种病因心脏病的严重阶段。心力衰竭5年存活率与恶性肿瘤相仿,4年死亡率高达50%,严重心力衰竭1年死亡率高达50%。

诊断

(一)病因

心力衰竭常继发于心肌收缩和(或)舒张功能受损。高血压病及

冠心病是最常见的原因,其他原因包括瓣膜病、心肌病、浸润性疾病及感染、代谢和中毒引起的心肌损害。

(二) 诱发因素

心肌缺血、高血压、心律失常、感染、贫血、甲状腺疾病、容量负荷过重、中毒、肺栓塞等。

(三) 临床类型

1. 按起病发展的速度分 急性心力衰竭、慢性心力衰竭。
2. 根据心力衰竭发生部位分 左心力衰竭、右心力衰竭及全心力衰竭。
3. 按临床症状的特点分 无症状性心力衰竭、充血性心力衰竭、难治性心力衰竭。
4. 收缩性心力衰竭、舒张性心力衰竭

(四) 心力衰竭的发生机制及病理生理

1. 发生机制 目前认为慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)时神经内分泌常有过度激活,从而加剧心室重塑和促进心力衰竭恶化。心室重塑是心力衰竭的特征,是心力衰竭患病率和死亡率的决定因素,且未必与病因有关。

特别提示

因而,心力衰竭的任何治疗措施不应仅仅纠正血流动力学紊乱,还应有干预神经内分泌的作用,从而减轻心肌损害,延缓心力衰竭进展。

2. 病理生理

- (1) 心肌重量、心室容量的增加;
- (2) 交感神经系统激活及血液中儿茶酚胺水平升高使外周血管阻力增加;
- (3) 激活肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮(RAA)及血管加压素系统。

(五) 心力衰竭临床表现

1. 左心力衰竭

(1) 左心力衰竭的临床症状:主要为呼吸困难 - 劳力性或夜间阵发性呼吸困难,端坐呼吸、咳嗽、咯粉红色泡沫痰及疲倦无力、少尿、心率增快等。

(2)左心力衰竭的临床体征:心脏扩大、心率增快、奔马律、收缩期杂音、两肺下部有湿性啰音等。

2. 右心力衰竭

(1)右心力衰竭的临床症状:食欲不振、恶心、腹胀。

(2)右心力衰竭的临床体征:肝大、颈静脉怒张、肝颈静脉回流征阳性、下垂部位水肿、浆膜腔积液等。

(六)心力衰竭的辅助检查及实验室检查

1. 辅助检查

(1)超声心动图;

(2)核素心室造影及核素心肌灌注;

(3)X线胸片;

(4)心电图;

(5)冠脉及左室造影。

2. 实验室检查 血、尿常规,电解质(包括钙和镁),血脂,血糖(糖化血红蛋白),肝、肾功能,甲状腺功能(T₃、T₄、TSH)(怀疑甲亢或甲低),血清铁(怀疑血色素沉着症),B型钠尿肽,去甲肾上腺素(怀疑嗜铬细胞瘤时)、醛固酮(怀疑原发性醛固酮增多症)。

(七)心力衰竭的心功能分级

1. 纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级(1928)

I级:体力活动不受限制。日常活动不引起乏力、心悸、呼吸困难或心绞痛。

II级:体力活动轻度限制。休息时无症状,日常活动可引起乏力、心悸、呼吸困难或心绞痛。

III级:体力活动明显受限。休息时无症状,低于日常的活动即可引起上述症状。

IV级:不能从事任何体力活动,休息时即有症状,体力活动后加重。

2. 美国心脏病协会(AHA)新增的客观评定标准(1994) 根据心电图、运动试验、X线和心脏超声等客观检查做出分级如下:

A级:无心血管疾病的客观证据;

B级:轻度心血管疾病的客观证据;

C级:中度心血管疾病的客观证据;

D级:重度心血管疾病的客观证据;

3. ACC/AHA 2002年心力衰竭分期

A期:为有发展为心力衰竭可能的高度危险的患者,但没有心脏结

构性病变的患者；

B 期：为有心脏结构性病变，但从来没有出现心力衰竭症状的患者；

C 期：为过去或目前有心力衰竭症状并有心脏结构病变的患者；

D 期：为终末期患者需要特殊治疗，例如机械循环装置、持续静脉使用正性肌力药物、心脏移植或临终关怀。

鉴别诊断

特别提示

左心力衰竭应与肺部疾病所引起的呼吸困难相鉴别。
右心力衰竭应与肾性、肝性及心包疾病引起的水肿相鉴别。

治疗

(一) 心力衰竭处理要点

- (1) 明确心力衰竭的诊断及病因；
- (2) 确定临床特征：肺水肿、劳力型呼吸困难和(或)疲乏、外周水肿；
- (3) 识别与心力衰竭表现及其治疗相关的并发症；
- (4) 评价症状的严重性及评估预后。

(二) 去除或限制病因

(1) 预防心力衰竭是治疗心力衰竭最重要的内容，应积极治疗原发病以减轻心肌损伤。

(2) 心力衰竭一旦出现，首要措施是纠正导致心功能异常的原因，如感染、缺血、药物、甲状腺疾病、毒性物质(乙醇)等。

(三) 非药物治疗——一般性措施

控制饮食(控制体重、盐、液体摄入)，戒烟，限酒，适度运动，休息(仅适用于急性心力衰竭和慢性心力衰竭恶化期)。

(四) 药物治疗

1. 利尿剂

(1) 使用原则

- 1) 有充血症状者均应使用，即使无水肿。一般无明显使用期限。
- 2) NYHA I 级无症状者不必使用。

(2) 利尿剂使用方法

- 1) 用能缓解症状的最小剂量;
- 2) 测量体重是调整剂量的主要依据, 每日体重应降低 0.5 ~ 1kg;
- 3) 轻度心力衰竭可用噻嗪类, 中度以上均需用袢利尿剂; $eGFR \leq 30\text{ml/min}$ 时, 不能用噻嗪类, 应使用袢利尿剂。

(3) 使用利尿剂的注意事项

特别提示

- 1) 勿致低血压、氮质血症和电解质紊乱;
- 2) 使用不足 → 体液潴留 → 降低 ACEI 疗效, 增加 β -受体阻滞剂应用的风险;
- 3) 使用过量 → 容量不足 → 增加 ACEI 及血管扩张剂的低血压反应;
- 4) 出现低血钾时可静滴氯化钾, 同时给予 25% 硫酸镁 10 ~ 20ml 静滴; $K^+ 4.0 \sim 5.0\text{mmol/L}$ 。
症状减轻病情稳定者可间断给药, 如每周 2 ~ 4 次或隔日。

2. 肾素 - 血管紧张素 - 转换酶抑制剂 (ACEI)

特别提示

(1) ACEI 使用原则

- 1) 所有心力衰竭, 包括 NYHA I 级无症状心力衰竭 [射血分数 (EF) $\leq 45\%$] 均须使用, 除非有禁忌证或不能耐受;
- 2) 无限期终身使用;
- 3) 小剂量开始, 每 3 ~ 5 天剂量加倍, 逐步增至最大耐受量或靶剂量, 不因症状改善而调整剂量; 推荐使用较大剂量。卡托普利 75 ~ 150mg/d; 雷米普利 5 ~ 10mg/d; 西拉普利 2.5 ~ 5mg/d; 福辛普利 20 ~ 40mg/d; 依那普利 20 ~ 40mg/d; 苯那普利 10 ~ 20mg/d。

(2) ACEI 禁忌证: 曾有致命性不良反应的患者, 如: 血管神经性水肿 ($< 1\%$); 无尿性肾衰; 妊娠妇女。

(3) ACEI 慎用

- 1) 双侧肾动脉狭窄;
- 2) 血肌酐 $> 225.2\mu\text{mol/L}$ (3mg/dl);
- 3) 血钾 $> 5.5\text{mmol/L}$;
- 4) 低血压 (收缩压 $< 90\text{mmHg}$)。

对无症状左室功能不全患者,当其血压正常时,ACEI 仅使收缩压(SBP)和舒张压(DBP)分别降低 5 和 4mmHg,血 Cr 浓度上升 $3.5\mu\text{mol/L}$ 。因此, $\text{Cr}\leq 3\text{mg/dl}$ ($265\mu\text{mol/L}$) 的肾功能不全和相对较低的血压($\geq 90\text{mmHg}$)并非 ACEI 治疗的禁忌。

CONSENSUS 试验显示,对于非常严重的心力衰竭患者,无论其 Cr 基础值如何,使用 ACEI 后早期 Cr 水平平均上升 10% ~ 15%,在继续治疗过程中,大多数患者 Cr 水平与治疗前相比均保持稳定或略有下降。需强调指出,Cr 水平升高的患者死亡率较高,也正是这些患者可以从 ACEI 治疗中获得更大的益处。

(4) ACEI 使用时的注意事项

- 1) 疗效一般在数周或数月后才显现;
- 2) 不良反应可能在早期发生,但不妨碍长期使用;
- 3) 低血压是最主要的副作用,尤其是合用利尿剂时,可将利尿剂改为维持量,无体位性低血压再加量;
- 4) 在剂量调整过程中,应每 3 ~ 5 天监测肾功能和电解质,稳定后 3 ~ 6 个月监测上述指标,出现肾功能恶化则应停止治疗;
- 5) 治疗初期应避免使用保钾利尿药;
- 6) 干咳使 15% ~ 20% 的患者停药,但停药前应排除咳嗽是由肺淤血所致的可能。

3. β -受体阻滞剂 使衰竭心肌 β -受体密度上调,恢复儿茶酚胺敏感性,纠正交感支配不均引起室壁运动不协调,改善心肌弛缓、充盈与顺应性,抑制交感介导的血管收缩、RAA 释放和激发效应降低血儿茶酚胺,改善儿茶酚胺长期增高所致代谢和心血管损害,降低心肌耗氧、乳酸释放及心脏做功,纠正衰竭心肌中异常细胞内钙的作用。

(1) 适应证:所有 NYHA 心功能 II、III 级病情稳定,左室射血分数(LVEF) $< 40\%$ 者均需使用,除非有禁忌或不能耐受。

(2) 禁忌证:支气管痉挛性疾病;心动过缓(心率 < 60 次/分);II 度及以上房室传导阻滞(除非已安装起搏器);有明显液体潴留,需大量利尿,暂时不能用。

(3) 注意事项

- 1) 症状改善常在治疗 2 ~ 3 个月后才出现,即使症状无改善,亦能防止心力衰竭进展;
- 2) 不良反应常发生在治疗早期,多无碍长期治疗;
- 3) NYHA 心功能 IV 级者,需待病情稳定(4 天内未静脉用药;已无液体潴留且体重恒定)后密切观察应用;
- 4) 一般应在 ACEI 和利尿剂基础上加用,但病情稳定的心力衰竭

患者也可先用 β -受体阻滞剂,或与ACEI同时开始使用,先用 β -受体阻滞剂者与先用ACEI者比较,心力衰竭早期恶化较多,但发生猝死较少,总的疗效相同(CIBIS III);糖尿病患者使用 β -受体阻滞剂虽可掩盖低血糖症状,但患者获益更多,所以心力衰竭伴糖尿病仍可使用。

(4) β -受体阻滞剂使用方法

特别提示

1) 需从极低剂量开始(琥珀酸美托洛尔 12.5mg/d, 卡维地洛 3.125mg/d, 一日 2 次, 比索洛尔 1.25mg/d); 每 2~4 周剂量加倍。目标剂量: 美托洛尔缓释片每日 190mg; 卡维地洛 25mg, 每日 2 次; 比索洛尔 5mg, 每日 2 次。85%~90% 可耐受此剂量。国内也可用美托洛尔平片(酒石酸美托洛尔, 起始剂量 6.25mg, 每日 2 次, 目标剂量 50~75mg, 每日 2 次)。

2) 起始治疗前患者应无明显液体潴留, 体重恒定, 利尿剂已维持在最合适剂量; 达到最大耐受量或目标剂量后长期维持, 避免突然撤药。

(5) β -受体阻滞剂使用时的监测

1) 低血压: 一般在首剂或加量的 24~48 小时内发生。可将 ACEI 或血管扩张剂减量, 或与 β -受体阻滞剂在每日不同时间应用, 利尿剂一般不减量。

2) 液体潴留和心力衰竭恶化: 体重常在开始治疗的 3~5 天加重, 1~2 周常致心力衰竭恶化, 应每日称重, 如体重增加则加大利尿剂用量至体重恢复治疗前水平。

3) 心动过缓和房室传导阻滞: 与剂量相关, 如心率 < 55 次/分或出现 II、III 度房室传导阻滞, 应减量或停药。

4. 洋地黄类药物 洋地黄类药物正性肌力作用虽弱, 但不产生耐药, 是正性肌力药物中唯一能保持 EF 持续升高的药物, 同时可减轻症状、提高运动耐量。在标准治疗(ACEI + 利尿剂)基础上加用地高辛, 对死亡影响是中性的, 但可明显降低因心力衰竭恶化的住院率和死亡率。

(1) 洋地黄制剂适应证

特别提示

心功能 III、IV 级收缩性心力衰竭;
心房颤动伴快速室率的心力衰竭;
对窦性心律的心力衰竭亦适用。

(2) 洋地黄制剂不宜应用的情况

特别提示

预激综合征合并心房颤动；
Ⅱ度或高度房室传导阻滞；
病态窦房结综合征(无起搏器保护),特别是老年人；
单纯舒张性心力衰竭如 HCM,尤其伴流出道梗阻者。

(3) 洋地黄制剂治疗终点

1) 伴心房颤动的心力衰竭患者,心率宜控制在 60 ~ 70 次/分,轻度活动心率增加 < 10 次/分;

2) 窦性心律患者,临床症状消失和血清地高辛浓度达 1.5 ~ 2.0 ng/ml 后,即以维持量长期口服,原则上应长期使用。

(4) 药物相互作用

1) 与奎尼丁、心律平、维拉帕米、硝苯地平、地尔硫草、华法林、红霉素合用时地高辛血清浓度可升高 30% ~ 100%; 此时宜减量或短期使用。

2) 制酸药、甲氧氯普胺、多潘立酮、镇静药和抗忧郁药可减弱地高辛作用。

(5) 使洋地黄敏感性增高的因素

- 1) 老年人(肾小球滤过率降低);
- 2) 低钾、低镁血症(诱发心律失常);
- 3) 心肌缺血或有急性病变;
- 4) 重度心力衰竭;
- 5) 肾功能减退。

(6) 洋地黄制剂剂量个体化原则: 剂量个体化是安全使用洋地黄并取得满意疗效的关键。在治疗量范围内,剂量与疗效呈线性关系,但当血清地高辛浓度 > 1.5 ~ 2.0 ng/ml 时,其正性肌力作用不再增强。地高辛剂量范围 0.125 ~ 0.25 mg/d, 约 70% 患者用 0.25 mg/d, 少数房颤(Af)患者需 0.375 ~ 0.50 mg/d 才能较好控制心率。

5. 醛固酮拮抗剂 抑制 RAAS 的另一项措施就是阻断醛固酮(ALD)的效应。人体心肌有 ALD 受体,心力衰竭时心室 ALD 生成及活化增强,并与心力衰竭严重程度成正比。ALD 除引起低钾、低镁外,可致自主神经功能失调;交感神经激活而副交感活性降低。而且,ALD 对心脏结构和功能有独立的不良作用(促进心肌重塑)。对大鼠的研究表明,小剂量螺内酯即能防止 ALD 引起的心肌纤维化。

NYHA Ⅲ级以上心力衰竭患者或心肌梗死早期左室功能异常患

者,可使用小剂量螺内酯(20mg/d),或依普利酮(起始剂量 25mg/d,最大剂量 50mg/d)。

6. Ang II (ARB)受体阻滞剂

- (1)治疗心力衰竭有效,但未证实相当于或优于 ACEI。
- (2)未应用过 ACEI 或能耐受 ACEI 者不宜用 ARB 取代之。
- (3)可用于不能耐受 ACEI 的患者。
- (4)与 ACEI 相同,亦能引起低血压、高血钾和肾功能损害恶化。
- (5)对 β -受体阻滞剂有禁忌时,ARB 与 ACEI 可联合使用。

7. 钙拮抗剂(CCB) 缺乏证据,一般不宜用于心力衰竭治疗。

心力衰竭合并心绞痛或高血压者,如已使用了 ACEI/ARB、 β -受体阻滞剂、利尿剂等药物,仍不能控制心绞痛或高血压,可加用氨氯地平或非洛地平等长效的 CCB,目前已有证据显示其长期用药对生存率无不利影响。

8. cAMP 依赖正性肌力药静脉应用

- (1)不主张对慢性心力衰竭患者长期、间歇静滴此类药物。
- (2)对心脏移植前终末期心力衰竭、心脏手术后急性心力衰竭以及难治性心力衰竭可考虑短期支持 3~5 天。

(3)剂量:多巴酚丁胺 2.5~10 μ g/(kg·min),米力农 50 μ g/kg 负荷量,继以 0.375~0.750 μ g/(kg·min)。

9. 心力衰竭伴心律失常治疗要点

(1)无症状性、非持续室性和室上性心律失常不主张抗心律失常药物治疗。

(2)持续性 VT、VF、曾猝死复苏、或快速心率的室上速血流动力学不稳定者应治疗,原则同非 HF 者。

(3)I 类抗心律失常药不宜用于 HF,除非短期用于难治性、致死性心律失常。

(4)III 类抗心律失常药胺碘酮不增加 HF 死亡风险,推荐应用于 HF 伴心律失常的治疗。

不推荐预防性应用胺碘酮,特别是已在应用 ACEI 和 β -受体阻滞剂的患者。

(5)任何 HF 合并的心律失常,均应寻找和去除原因,如 HF 未控制、缺血、低钾、低镁、药物。

特别提示

10. 抗凝、抗血小板治疗

- (1)HF 时栓塞事件年发生率约 1%~3%;

(2)有血栓栓塞病史或 EF 明显降低和心腔严重扩张伴有持续房颤的 CHF 患者应接受华法林治疗;

(3)对 EF 降低和心腔扩张无房颤的 CHF 患者的长期抗凝的证据尚不充分;

(4)抗血小板治疗常用于 HF 以预防冠脉事件,对 HF 本身的适应证未建立。

(五)心脏再同步化治疗(CRT)

其适应证包括:最佳药物治疗基础上心功能Ⅲ~Ⅳ级心力衰竭患者;QRS 波群的宽度 $\geq 120\text{ms}$;LVEF $\leq 35\%$ 。Ⅳ级在有症状的心力衰竭患者中使用心脏同步治疗是有意义的。

(六)其他治疗方法

1. 全人工心脏
2. 心脏移植
3. 心室辅助装置
4. 左心室减容术
5. 背阔肌心肌成形术
6. 细胞移植

(李宪伦 王嘉莉)

第三节 急性心力衰竭

急性心力衰竭是指突然发生的心脏结构和功能异常,导致短期内心输量明显下降,器官灌注不足和静脉急性淤血,可表现为急性肺水肿和心源性休克。常见的原因包括急性广泛心肌梗死、急性瓣膜反流及高血压危象等。常见的诱因有感染、心律失常、贫血等。

诊断要点

(一)临床表现

症状主要表现为突发严重的呼吸困难、端坐呼吸伴有阵咳、咯粉红色样泡沫痰等。还伴有焦虑、出汗、皮肤发冷、苍白和青紫。主要体征

有双肺满布湿性啰音和哮鸣音,心尖部可闻及舒张期奔马律、心率快、脉搏可呈交替脉。

(二) 胸部 X 线

常有心影扩大、肺淤血、肺间质水肿或肺水肿征象。

(三) 鉴别诊断

支气管哮喘: B 型钠尿肽在急性心力衰竭时明显升高,常 $>400\text{ng/L}$,而支气管哮喘则无明显升高。

治疗

(1) 患者取坐位或半卧位,双腿下垂,可使静脉回流减少。

(2) 高流量吸氧($6\sim 8\text{L}/\text{min}$),面罩给氧较鼻导管给氧效果好。

(3) 出入量管理: 日摄入量宜在 1500ml 以内,不要超过 2000ml 。出入量负平衡约 $500\text{ml}/\text{d}$,3~5 天后逐渐过渡到出入量平衡。

(4) 吗啡静脉推注, $2\sim 5\text{mg}/\text{次}$,必要时可每 15 分钟重复 $5\sim 10\text{mg}$,共 2~3 次。伴 CO_2 潴留严重呼吸系统疾病、低血压者及老年人慎用。

(5) 血管扩张剂: 可以扩张外周血管,增加心排血量。可选用硝普钠和硝酸甘油静滴。硝普钠初始剂量 $10\sim 20\mu\text{g}/\text{min}$,每分钟增加 $5\sim 10\mu\text{g}/\text{min}$,大多数患者在 $50\sim 150\mu\text{g}/\text{min}$ 之间显效,疗程不要超过 72 小时。

特别提示

硝酸甘油初始剂量 $10\sim 20\mu\text{g}/\text{min}$,每隔 5~10 分钟增加 $5\sim 10\mu\text{g}/\text{min}$,直到获得预期血流动力效应和临床效应。如有低血压,宜与多巴酚丁胺合用。

(6) 快速利尿剂: 首选速尿 $20\sim 40\text{mg}$ 于 2 分钟内静脉推完,可视需要增加。

(7) 强心苷: 选用快速制剂。若一周内未用过地高辛可用西地兰 0.4mg 溶于 $20\sim 40\text{ml}$ 10% 葡萄糖缓慢静注,2~4 小时后可追加 $0.2\sim 0.4\text{mg}$,若一周内用过地高辛,则酌情减量。

(8) 氨茶碱: 有明显支气管痉挛者可用氨茶碱。 0.25g 溶于 $20\sim 40\text{ml}$ 10% 葡萄糖缓慢静注,10 分钟推完。后以 $0.25\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 维持。

(9) 病因和诱因的治疗。

(李宪伦 王嘉莉)

第四节 心律失常

临床上的心律失常分类以心率的快、慢的分类对临床诊断和治疗有实用意义,按心率的快、慢将心律失常分为两大类。

1. 缓慢型心律失常 窦性心动过缓、传导阻滞等。

2. 快速型心律失常 房性早搏、房性心动过速、心房颤动、心房扑动、阵发性室上性心动过速、室性早搏、室性心动过速及心室颤动等。

其电生理机制有三种:①冲动发生异常;②冲动传导异常;③两者兼有之。

抗心律失常药根据作用于跨膜动作电位为基础分为四大类:

I类 钠通道阻滞剂(膜稳定)剂, I A:奎尼丁、普鲁卡因酰胺; I B:利多卡因、美西律; I C:氟卡因、普罗帕酮。

II类 β -受体阻滞剂。

III类 延长动作电位时程药:胺碘酮、索他洛尔。

IV类 钙通道阻滞剂。

心律失常分析方法

(一)分析掌握临床资料

注意:①发病时临床表现。②病史和心脏病史。③心律失常发作和对治疗的反应。④服药特别是服用洋地黄、抗心律失常药。⑤电解质紊乱。⑥有无安放人工心脏起搏器。

(二)心电图检查

1. 导联选择

特别提示

选择P波清楚的1~2个导联加做较长描记。一般选择II导联及V₁导联。

2. 附加试验 增加迷走神经张力,如Valsava动作、按压颈动脉窦试验等有助暴露被掩盖的心房活动、鉴别心动过速。迷走神经张力增加时,窦性心动过速心率可以逐渐减慢;房室折返和房室结折返性心动过速可转为窦性心律或无变化;房性阵发性心动过速房率不变,可出现

房室阻滞,暴露异位 P 波(频率 < 250bpm);心房扑动(2:1 传导)增加迷走神经张力可使室率减慢(抑制房室传导),使隐藏在 QRS 中的 F 波显现。

3. 阅读心电图

特别提示

识别 P 波与 QRS 波形态、P 波与 QRS 波的时间关系极其重要,是正确诊断心律失常关键一步。

(1)心房波分析:包括 P 波和 f(F)波,即正常的窦性 P 波、房性异位 P'波和交界区、心室逆行除极心房的 P⁻波,心房颤动的 f 波、心房扑动的 F 波。

1)P 波直立:窦性 P 波一般形态相同,但有时在生理或病理情况下窦性 P 波形态可出现一过性动态改变。当 P 波频率为 160bpm 时,很难从心电图上区别窦性还是房性心动过速,此时,按压颈动脉窦或眼球有助鉴别,阵发性房性心动过速房率不变或突然转为窦性心律;窦性心动过速则逐渐减慢,停止压迫后又逐渐恢复到原有速率。如为窦性 P 波,还应依频率、节律进一步明确:窦性心动过速、过缓、不齐、停搏、窦房阻滞等。在分析窦性 P 波长间歇中应注意识别未下传房性早搏引起的长间歇(注意 ST 段和 T 波是否有变形)。如为房性 P'波,应进一步依形态、频率、节律明确:是房性早搏(心动过速)、还是房性逸搏(心律)、是单源还是多源。

2)逆行 P⁻波:起源多为心房下部、房室交界区或心室。P⁻位于 QRS 前,多起源于室上性。PR > 0.12 秒多起源于心房(房室传导),PR < 0.12 秒,多起源于交界区(PR 间期代表逆传心房与前传心室的时差)。

3)P⁻波位于 QRS 之后:多起源于交界区或心室(室房逆传,房室折返性心动过速时可为旁路逆传)。但少数情况下逆行 P⁻波位于 QRS 前亦可为室房逆传,如快-慢型房室结折返性心动过速、持续性反复性交界性心动过速(PJRT);逆行 P⁻波位于 QRS 之后,亦可见起源于心房下部的房性心动过速(伴生理性 III 度房室阻滞),必要时应做电生理检查。明确其起源后,还应进一步依频率和节律明确其属性。

4)P 波消失、出现 f(F)波:f 波大小、形态、间距不等,频率在 350 ~ 600bpm;RR 间期绝对不等。F 波大小、形态、间距相同,频率常在 250 ~ 400bpm,心室频率和节律取决于房室传导比例。但 f 波需和干扰伪差波鉴别。

5)心房波消失:即无P波也无f(F)波,临床常见窦性停搏、Ⅲ度窦房阻滞、心房静止。①隐藏的P波。P波重叠于QRS波群的特点:可使QRS波群的形态增高、变低、初始出现假“q波”、“δ波”,终末出现假“s波”、“γ'波”等。如有食管导联更易发现(食管导联P波明显)。临床常见于房室结折返性心动过速、等频干扰性房室脱节(P重在QRS中时)、交界性逸搏心律时。②P波重于T波的特点:可使T波变为尖耸、双峰、切迹、双向、低平、甚至倒置等异于常态的改变。临床常见于窦性心动过速、室上性阵发性心动过速、房早二联律、I度房室阻滞、2:1房室阻滞等。如不注意分析T波的变形常易漏诊,同时还应注意与T波切迹鉴别。③P波间歇重在QRS-T的特点:间歇使QRS和T波变形。临床常见室性心动过速房室分离的患者。此时注意QRS和T波的变形,再结合在可见P波测量PP间期,则有助房室分离的诊断。

6)伪f波消失:部分长期慢性心房颤动病例,由于心房肌纤维化,f波过于纤细,使体表记录不到f波。此时应结合多年慢性心房颤动病史,心电图上RR间期绝对不等与心房波消失相鉴别。可做食管导联记录到f波可证实心房颤动的存在。

(2)心室波群(QRS波群)分析:QRS波群宽大畸形心室激动可起源于心室,亦可起源于室上。

1)起源于心室:多为心室异位搏动,亦可为人工心室起搏(其前有起搏信号)。

2)起源于室上:常见伴束支阻滞(室内差异传导)、伴预激波群、伴弥漫性室内阻滞(药物、高钾及左室肥大)。分析P波与QRS波群关系的目的是确定房室传导及室内传导情况。如有传导阻滞,进一步分析阻滞部位和程度。

(三)食管电生理检查

有利于观察P波,有利于观察P波出现的位置和规律。

(四)动态心电图(Holter)

可以了解临床症状与心律失常的关系,心律失常的性质,有利于了解体力活动、情绪波动与心律失常的关系,有利于了解心律失常的昼夜分布特征。协助评价抗心律失常药物和心律复律除颤器的疗效。

(五)心脏电生理检查

心脏电生理检查可以明确诊断同时给予相应的治疗,判断分析心律失常的预后。

缓慢型心律失常

(一) 临床表现

1. 症状 乏力、易疲倦活动后气促、黑矇、头晕、头昏、记忆力下降、阿-斯综合征等。
2. 体征 心动过缓,可有心律不齐,大炮音等。

(二) 窦性心动过缓诊断要点

1. P波的方向 呈直立型, $P_{I,II}$ 直立, P_{aVR} 倒置, $P_{III,aVF}$ 一般也是直立的。
2. PR间期 在每个P波之后都继有QRS波群,PR间期0.12~20秒,而且在每个心搏是恒定的。
3. P波频率 <60 次/分,但很少 <40 次/分 可能伴有窦性心律不齐,结性逸搏等。

(三) 窦性停搏

①符合窦性心律;②PP规律出现而出现长间歇;③延长的PP间期不是基本PP间期的整倍数。

(四) 窦房阻滞

1. II度I型窦房阻滞 ①符合窦性心律;②PP间期进行性缩短、直至延长;③延长的PP间期 $<$ 基本PP间期的2倍。
2. II度II型窦房阻滞 ①符合窦性心律;②PP间期长短不等;③延长的PP间期=基本PP间期的整倍数。

(五) 病态窦房结综合征

1. 临床表现

特别提示

①窦性心动过缓;②窦性停搏;③窦房阻滞;④房性心动过速(慢-快综合征);⑤房室传导阻滞。

2. 病窦的诊断

根据临床表现或下述电生理检查可以明确诊断。

(1)阿托品试验:正常人注射阿托品后心率增加至90次/分以上,

或比自身对照心率增加 20% ~ 50% 以上,而病窦者达不到上述标准。

(2)固有窦房结心率测定:普萘洛尔(0.2mg/kg)静脉注射,10 分钟后,再给阿托品(0.04mg/kg),随后查 ECG 测得心率。正常值:117.2 - (0.57 × 年龄)。

(3)Holter:最长 RR > 2500ms

(4)食管电生理检测窦房结恢复时间(SNRT) > 2000ms。

窦房传导时间(SACT) > 160ms。

(六)房室传导阻滞

1. I 度房室传导阻滞诊断要点

特别提示

PR 间期持续超过 0.21 秒;小儿按年龄和心率,PR 间期超过正常最高值。

2. II 度房室传导阻滞诊断要点

(1)II 度 I 型(莫氏 I 型或文氏)房室传导阻滞:①PR 间期逐渐延长,直至发生心室漏搏;②RR 间期逐渐缩短;③长的 PP 间期短于两个短 PP 间期之和;④QRS 波群时间、形态一般正常(除非合并室内传导异常);⑤房室传导比例一般 > 2:1,比如 3:2,4:3 等。

(2)II 度 II 型(莫氏 II 型)房室传导阻滞:①在心室漏搏之前,PR 间期恒定;②RR 间期无明显变化;③长的 PP 间期为短 PP 间期的整数倍;④房室传导比例一般为 2:1,3:1 等。

3. III 度房室传导阻滞诊断要点

(1)P 波与 QRS 波群无固定的时间关系,P 波频率快于 QRS 频率,PP 间隔与 RR 间隔各有其固定规律,PR 间期无固定关系。

(2)心房多在窦房结控制之下,故常可见到窦性 P 波,也可能为心房纤颤或心房扑动等。

(3)QRS 波群时间、形态与频率,取决于心室节律点的位置——如心室节律点位于希氏束分叉以上,QRS 波群时间、形态正常,心室率 35 ~ 50 次/分;当心室节律点位于希氏束之下,QRS 波群呈宽大畸形,心室率 35 次/分以下。

(七)缓慢型心律失常的处理

病因治疗

(1)单纯窦性心动过缓者,可用阿托品 1 ~ 2mg 治疗,II 度 I 型房室传导阻滞除病因治疗外,不需作其他处理。

(2)病窦综合征和Ⅱ度Ⅱ型房室传导阻滞以上者可临时应用阿托品1~2mg或异丙肾上腺素0.5~1.0mg,有条件的可安装临时心脏起搏器,反复发作者应尽早安装永久性人工心脏起搏器。

(八)临时心脏起搏器

包括有创性的经静脉右心室起搏和无创性的经皮体外起搏两种类型。

1. 临时心脏起搏器适应证

(1)症状性Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞,心室逸搏频率,特别是急性心肌缺血或重症心肌炎时。

(2)心脏术后Ⅱ、Ⅲ度房室传导阻滞。

(3)对药物治疗无效或不宜用药物复律或电复律的快速性心律失常,如心动过缓诱发或药物诱发的尖端扭转性室速,持续性的室上速或室速。

(4)急性前壁心梗合并Ⅲ度房室传导阻滞,Ⅱ度Ⅱ型房室传导阻滞或新近发生的双束支阻滞,即使无心动过缓的症状,也应立即预防性安装临时起搏器。

(5)急性下壁心梗伴有症状性的Ⅲ度、Ⅱ度房室传导阻滞。

(6)重度心动过缓或虽无心动过缓但心电图示双束支阻滞、不完全三束支阻滞,将要接受全身麻醉及大手术者,应预防性安装临时起搏器。

2. 临时起搏器的安放 经皮体外起搏是一种快速、无创的起搏方法,两大电极片分别放置在胸部心前区及与之相对应的背部,主要缺点起搏需要较高能量,可产生骨骼肌刺激和疼痛。右心室内起搏时电极应放置在右室心尖部,起搏电流一般应小于1mA,起搏输出电压通常为阈值的2~3倍,心室起搏感知阈值一般设为2~5mV。

3. 临时起搏器放置后的护理 心电监护,观察起搏与感知功能是否正常,固定,护理,换敷料,避免使用抗凝剂,防治感染。

(九)永久心脏起搏器

适应证

(1)完全性房室传导阻滞或高度房室传导阻滞,特别是由双束支或三分支阻滞引起者;

(2)心房扑动或心房颤动伴有高度或完全性房室传导阻滞,心室率 <40 次/分者;

(3)窦房结功能障碍,有症状,药物治疗有困难者;

- (4) 颈动脉窦过敏症, 心率过缓有晕厥发作者;
- (5) 经临时起搏治疗, 自身窦性心律 3 周以上不能恢复者。

快速型心律失常

(一) 室上性快速型心律失常

1. 窦性心动过速 ①符合窦性心律;②HR > 100 次/分。
2. 房性心律失常

(1) 房性期前收缩:①提早出现的 P'波, 形态与窦性 P 波不同, 偶可呈逆行型;②P'R 间期一般正常, 也可延长(房室干扰现象), 偶可短于 0.12 秒;③早期的 P'波有时下传受阻, P'波后无 QRS 波群, 称为受阻型的房性早搏;④早期的 P'波后继的 QRS 波群时间、形态正常, 或呈室内差异性传导;⑤代偿期多不完全性。

(2) 房速(AT)

1) 阵发性房性心动过速诊断要点:①房性早搏连续出现在 3 次以上, P 波形态与窦性 P 波不同, 偶可呈逆行型;②P 波频率 160 ~ 220 次/分, 节律规整;儿童超过 180 次/分, 婴幼儿超过 230 次/分;③P 波与 R 波之比例可为 1:1, 也可能为 2:1, 3:1 等, 有时可呈文氏型传导阻滞;④PR 间期 > 0.12 秒时间、形态正常, 或呈室内差异性传导;⑤有突然发作与突然停止的病史;⑥既可见于心脏病患者, 也可见于健康人;⑦压迫颈动脉窦可能使发作停止或无效。

2) 多源性房性心动过速诊断要点:①P 波形态不一, 与窦性 P 波明显不同;②PP 间期不整, PR 间期不一致;③P 波频率一般 > 100 次/分;④每一个 P 波之后都继有 QRS 波群, 时间、形态正常;⑤多见于冠心病与肺心病患者, 罕见于健康人。

(3) 房扑(AFL):①各导联 P 波消失, 而代之以 F 波;②F 波呈波浪形或锯齿状, 形态大小一致, FF 间隔规整;③F 波的频率一般为 250 ~ 350 次/分;小儿常在 300 次/分以上;④F:R 比例多为 2:1, 故心室率一般在 140 ~ 160 次/分;⑤QRS 波群时间、形态一般正常, 也可呈室内差异性传导, 特别是在房室传导比例为 2:1 与 4:1 交替出现时, 出现于长短周期的心搏易呈室内差异性传导。

(4) 心房颤动(AF):①各导联 P 波消失, 而代之以 f 波;②f 波大小不一, 形态不同、间隔不整, f 波的频率为 450 ~ 600 次/分;③RR 间期绝对不整;④心室率一般增快, 但通常 < 160 次/分, 应用洋地黄之后或慢性心房纤颤, 心室率可变慢;⑤长期的心房颤动, f 波可变得纤细而不易

辨认;⑥心房纤颤的 QRS 波群时间、形态一般正常,但因心室周期波动较大,出现于长短周期的心搏可呈室内差异性传导;⑦心房纤颤应用洋地黄过量时,可诱发非阵发性交界性心动过速及完全性房室传导阻滞,此时心室律可变为规整。

特别提示

其不同点在于:前者心室率 70 ~ 100 次/分, QRS 时间、形态正常;后者的心室率 40 ~ 60 次/分, QRS 波群呈宽大畸形。

3. 交界性逸搏与逸搏心律

(1) 长的 RR 间期之后出现时间、形态正常或大致正常的 QRS 波群。

(2) 逸搏之后可能出现窦性 P 波,但 PR 间期 < 0.12 秒,窦性 P 波也可能位于逸搏的 ST 段或 T 波之上。

(3) 逆行性 P'波可能位于 QRS 波群之前(P'R 间期 < 0.12 秒),其后(RP'间期 < 0.20 秒),或埋没于 QRS 波群之中而不易辨认。

(4) 逸搏周期大约为 1 ~ 1.5 秒,各逸搏周期基本相等,差距不超过 0.08 秒。小儿逸搏周期较短:1 岁以内超过 0.65 ~ 0.85 秒;1 ~ 6 岁 0.75 ~ 1.3 秒;6 岁以上与成人相同。

(5) 连续出现的逸搏形成逸搏心律,心室率 40 次/分左右,小儿 1 岁以内 80 ~ 100 次/分,1 ~ 6 岁 50 ~ 80 次/分,6 岁以上 40 ~ 60 次/分。

(6) 交界性逸搏心律的 QRS 波群可与窦性 P 波形成干扰性房室脱节。

4. 房室结折返性心动过速 (AVNRT) 及房室折返性心动过速 (AVRT)

(1) QRS 波群时间、形态正常,心室率 160 ~ 220 次/分,看不清明显的心房活动。

(2) 突发突止。

(3) 压迫颈动脉窦可能使发作停止。

5. 处理

(1) 窦性心动过速、房早、房性心动过速等主要针对病因治疗及改善基础状态。可适当应用 β -受体阻滞剂:美多心安 3 ~ 5mg,静注,注意可致窦性心动过缓、房室传导阻滞、低血压、心力衰竭及诱发哮喘。艾司洛尔,负荷量 0.5mg/kg,1 分钟内静注,继之以 0.05mg/(kg · min) 静滴 4 分钟,在 5 分钟末未获得有效反应,重复上述负荷量继以 0.1mg/(kg · min) 滴注 4 分钟。

(2)房室结折返性心动过速(AVNRT)及房室折返性心动过速(AVRT)。

1)药物治疗

腺苷:腺苷 3mg,静注,2秒;2分钟不终止,6mg,静注,剂量还可加大至 12mg。副作用:颜面潮红、头痛、恶心、呕吐、胸闷、窦性停搏、房室传导阻滞。

维拉帕米(异搏定):5~10mg/5~10min(iv),1~5分钟终止 PS-VT。注意低血压,心率减慢,诱发心力衰竭等。

普罗帕酮:1~2mg/kg 静注,速度 10mg/min,单次最大剂量 <140mg。有心肌缺血、心力衰竭和室内传导障碍者慎用。

胺碘酮:150mg/10min,静注,10~15分钟后重复一次,随后 1~1.5mg/min 静滴 6小时,24小时一般 <1.2g。副作用:低血压、心动过缓。

2)非药物治疗:手法刺激迷走神经;有血流动力学障碍时同步电复律;食管心房调搏;导管消融。

(3)心房颤动的治疗:纠正病因和诱因;复律和维持窦律;控制心室率;预防血栓栓塞并发症。心房颤动的治疗还应进一步寻求根治手段,如导管消融治疗、外科迷宫术等。

(二)室性心律失常

1. 室性期前收缩诊断要点

(1)提早出现的 QRS 波群呈宽大畸形,时限成人 >0.12秒,小儿 >0.10秒。

(2)早搏之前无与其相关的 P 波;

(3)逆行性 P'波可能位于 QRS 波群之后,RP' >0.20秒;

(4)早搏的 QRS 波群形态在同一导联相同,且配对时间相等,为单源性室性早搏;如早搏的 QRS 波群形态为固定的 2~3 种类型,且配对时间不等,则属于多源性室性早搏,多见于器质性心脏病患者。

(5)代偿期呈完全性。

2. 室性心动过速诊断要点

(1)室性早搏连续出现在 3 次以上;

(2)QRS 波群宽大畸形,心室率 80~180 次/分;

(3)逆行性 P 波可位于 QRS 波群之后,RP 间期 >0.20 秒;

(4)心房可能仍在窦房结控制之下,窦性 P 波与室性心律形成干扰性房室脱节;也可形成心室夺获或心室融合波。

3. 心室扑动 各导联无 P 波,QRS-T 波群无法分辨,代之以正弦

型的大扑动波;频率 200 ~ 250 次/分。

4. 心室颤动 QRS - T 波群消失,而代之以快速而不均匀的、波幅大小不一的颤动波,速率在 250 ~ 500 次/分。

5. 室性心律失常分类及相应处理策略 根据室性心动过速的预后意义和有无导致明显相关症状与血流动力学障碍来分类。

(1) 良性室性心动过速:无器质性心脏病的室早或非持续性室速不增加猝死的危险。

可供选择的治疗方法:①无症状者,不使用抗心律失常药物;②解除心理紧张;③有相关症状者,考虑用 β - 受体阻滞剂、普罗帕酮、美西律、莫雷西嗪,一般不用奎尼丁、索他洛尔、胺碘酮。

(2) 特发性室速(IVT):一般无器质性心脏病(注意排除致心律失常性右室心肌病),分为右室流出道 IVT 和左室 IVT。

药物选择(多数患者自愿服药):左室 IVT,维拉帕米;右室流出道 IVT, β - 受体阻滞剂、维拉帕米、普罗帕酮、胺碘酮。射频消融根治术治疗 IVT 成功率高达 92%,药物治疗无效应立即考虑。

(3) 有预后意义室速:指器质性心脏病患者的室性早搏或非持续性室速。①避免使用 I 类抗心律失常药物(CAST 试验结果)。②针对基础心脏病和纠正诱因进行治疗,在此基础上应用 β - 受体阻滞剂有助于改善预后。③上述措施效果不佳且心律失常发作频繁者可按持续性室速考虑用 β - 受体阻滞剂、胺碘酮。

(4) 恶性室速:指有血流动力学后果的持续性室速和室颤,这些患者大多数有明确的器质性心脏病(如冠心病、心肌病、心力衰竭等)。

特别提示

具体定义为:频率在 230 次/分以上的单形性室速;心室率逐渐加快的室速,有发展成心室扑动或(和)心室颤动的趋势;室速血流动力学障碍,出现休克或左心力衰竭;多形性室速,发作时伴晕厥;特发性心室扑动或(和)心室颤动。

恶性室性心律失常根据 QRS 波形态和血流动力学状况分三种临床类型:血流动力学稳定的持续性单形性室速;多形性室速:QT 间期正常多形性室速,QT 间期延长多形性室速(Tdp);心室颤动/无脉室速。

1) 单形性 VT 处理程序(图 2 - 1)

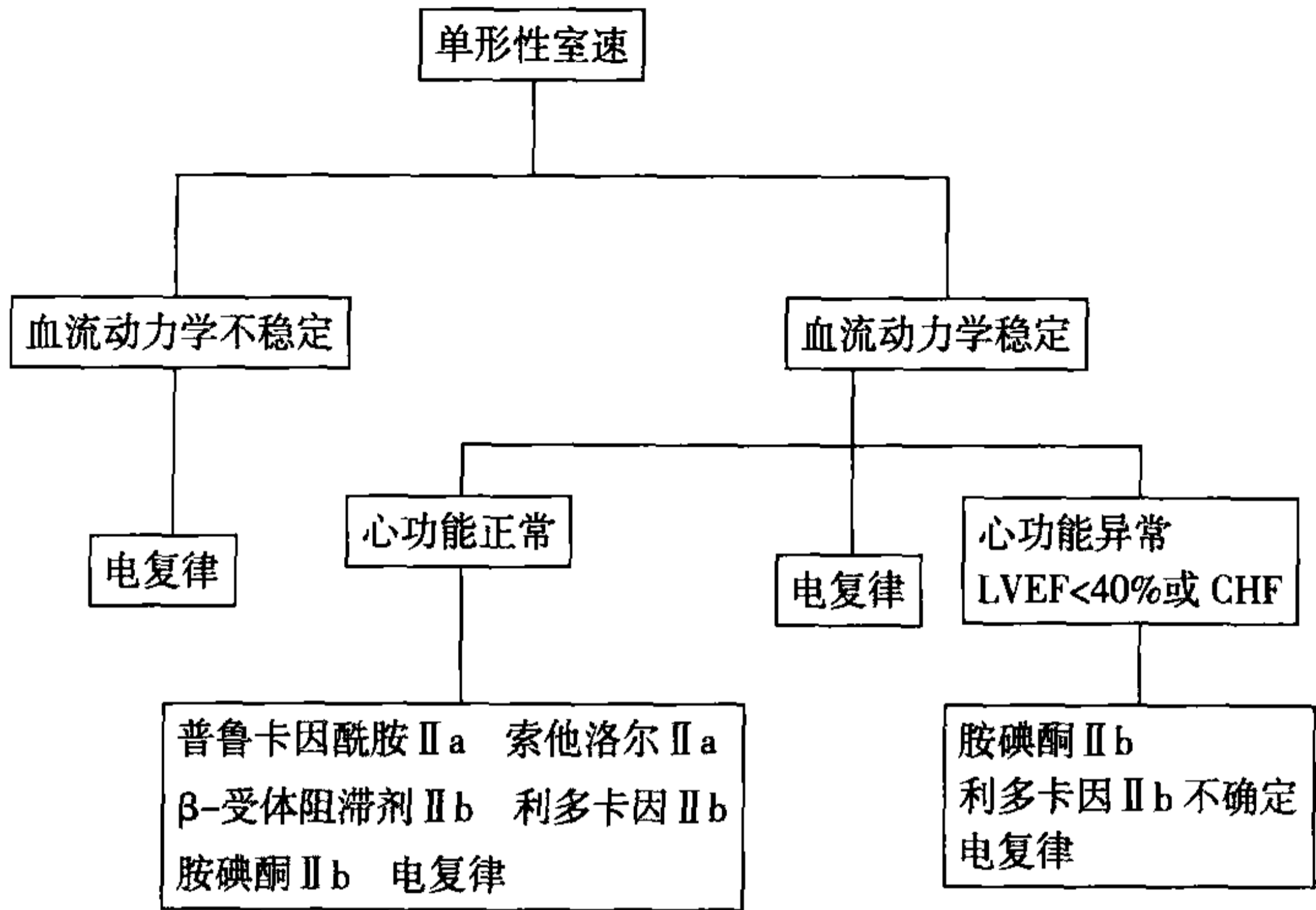


图 2-1 单形性 VT 处理程序

2) 多形性室速处理程序(图 2-2)

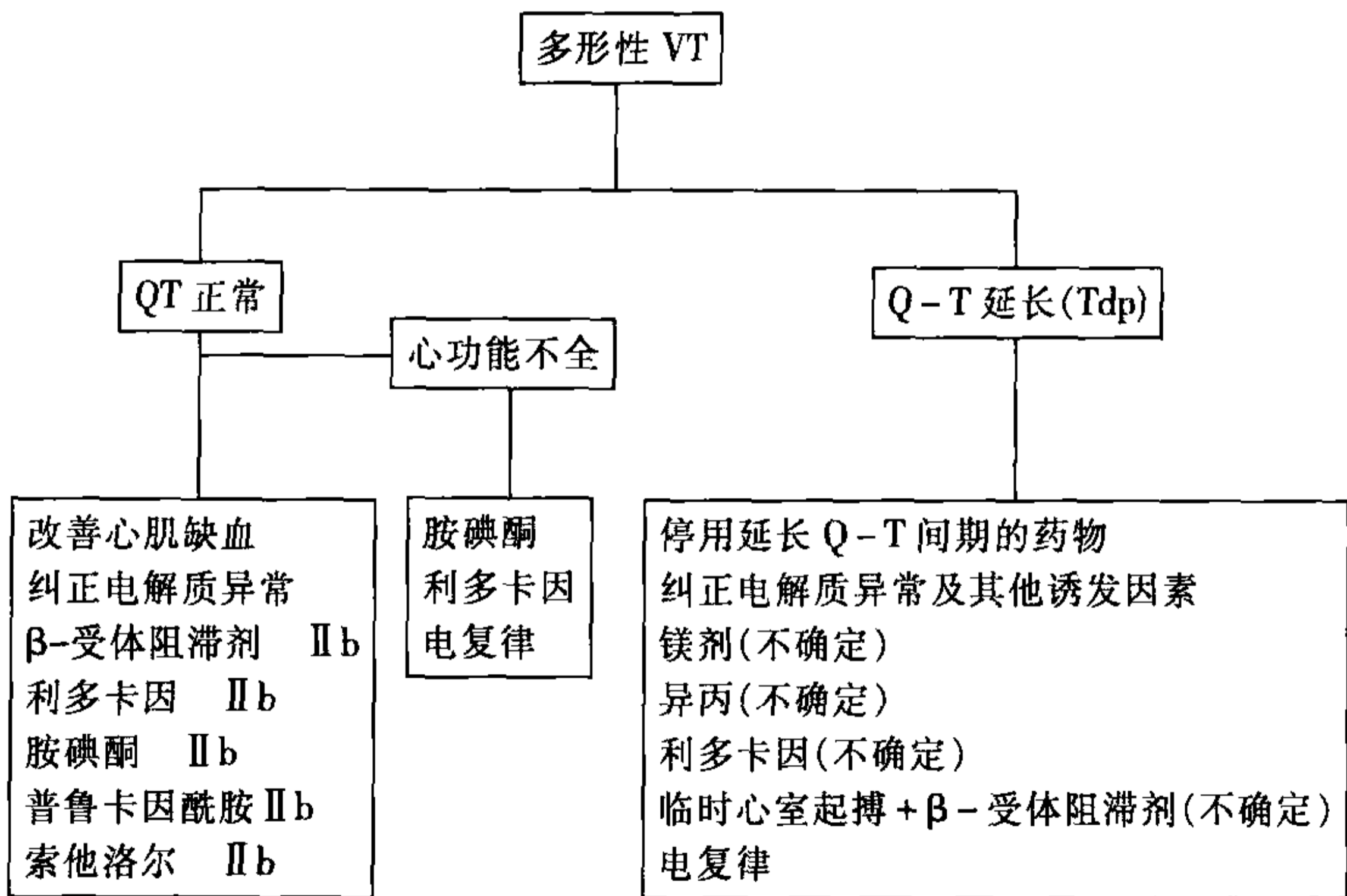


图 2-2 多形性室速处理程序

3) 心室颤动/无脉室速处理程序(图 2-3)

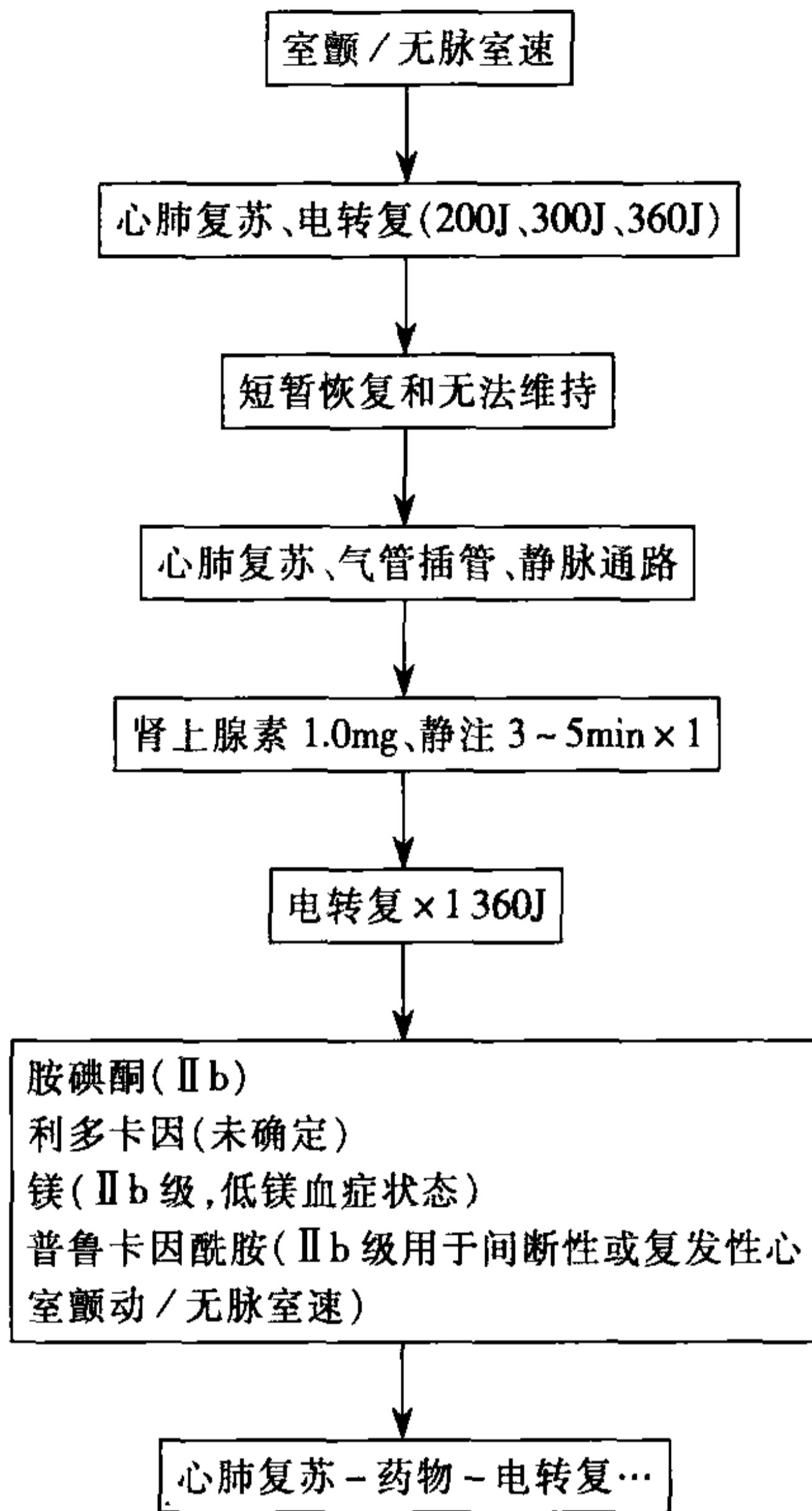


图 2-3 心室颤动/无脉室速处理程序

(曾玉杰)

第五节 心跳骤停与心肺复苏

常见病因

急性冠状动脉供血不足或急性心肌梗死,急性心肌炎,严重的水、钾、钠、氯、钙等电解质紊乱与酸碱平衡失调,尤其是低钾或高钾血症,药物中毒或过敏,电击、雷击或溺水,心血管或气管内的介入性检查治

疗、麻醉和手术意外等。

临床表现

心音和脉搏消失,血压测不出,数秒钟后意识丧失,继之呼吸停止,瞳孔散大,面色苍白兼有青紫,继之全身抽搐形成急性心源性脑缺氧综合征,即阿-斯综合征。短阵心脏骤停常于几秒或几十秒内发作停止,心跳与呼吸重新出现,意识随即恢复。

分型

(一)心室颤动

心室肌发生不协调的、极不规则的快速、连续颤动,心电图上 QRS 波群消失,代之以不规则的室颤波,频率 350 ~ 500 次/分。

(二)慢而无效的室性自身节律(即心脏电-机械分离)

心室肌断续出现慢而极微弱且常不完整的“收缩”,心电图显示宽大畸形、振幅较低、频率在 20 ~ 30 次/分以下的 QRS 波群,虽有完整的 QRS - T 波群,但心脏已丧失排血功能。

(三)心室停搏

心房、心室肌完全失去电活动能力,心电图上无 QRS 波群。

治疗

(一)心肺复苏

1. 胸外心脏按压

特别提示

立即在患者心前区胸骨体上急速叩击 2 ~ 3 次;若无效,立即进行胸外心脏按压,频率为 100 次/分。以能触及股或颈动脉搏动且瞳孔不散大为有效标准;若无效或已出现广泛性肋骨骨折、气胸等,应尽快改为开胸心脏按压。

2. 人工呼吸 在胸外心脏按压的同时应立即进行口对口或口对

鼻的人工呼吸,频率 10~12 次/分;若 2 人操作,则心脏按压与人工呼吸的次数可按 5~6:1 的比例进行;若 1 人兼作心、肺复苏,则以 30:2 的按压/通气比值进行人工呼吸和胸部按压。宜尽早做气管插管或气管切开,进行简易气囊或机械性通气。

3. 心室颤动的紧急处理

特别提示

经上述第一阶段建立人工循环和呼吸后 2~3 分钟心跳仍未恢复者,多数不能自动复律,此时应迅速气管插管机械通气,建立静脉通路,行心电图检查和心电监护。若心电图示心室颤动或心室扑动,应立即行胸外直流电复律,双相波除颤能量为 100~200J;单相波能量 200~360J。一次未能复律者可加大能量再次除颤;若已开胸按摩,则可用 25~100J,作心外膜直接除颤;若室颤波细小,可先用肾上腺素 1mg,静注或心内注射,使室颤波幅增高,频率增快后再除颤,易于成功。此期间内可重复胺碘酮 150mg 或利多卡因 50~100mg 或溴苄胺 250mg 或普鲁卡因 150~300mg 静注。在无除颤器时,可反复用上述药物除颤。在心跳未恢复前,应坚持人工心脏按压。

4. 心脏停搏的紧急处理

特别提示

首选阿托品 1mg,肾上腺素 1mg,或异丙基肾上腺素 0.5~1mg,静注,无效者应立即行床边心脏起搏,最好是经静脉心内膜起搏。

5. 纠正酸中毒 心肺复苏时或自主循环恢复后,不推荐常规使用碳酸氢钠。主要用于合并代谢性酸中毒、高钾血症、三环类抗抑郁药物过量所致的患者。首次剂量为 1mmol/kg 静脉滴注。同时做血气分析,指导用药,对于低血钾者,补碱量宜小,或部分以 0.3ml 氨丁三醇(三羟甲基氨基甲烷)代替。

(二) 脑复苏

1. 诱导低温 以冰帽冰枕最常用,必要时全身降温,一般以 33℃ 为宜,持续 12~24 小时,脑损害严重者可能需维持 2~5 天。

2. 脱水 常用 20% 甘露醇或 25% 山梨醇 125~250ml,可与速尿 20mg 或甘油果糖交替使用,同时可与糖皮质激素合用,如地塞米松

10mg 静注,2~4次/天。原有心功能不全者应尽量避免使用甘露醇或山梨醇。

3. 冬眠疗法 对复苏时间长、有阵发性或持续性肢体抽搐者,可采用冬眠疗法,氢化麦角碱(海得琴)0.6mg、异丙嗪(非那根)50mg 稀释至100~150ml 静滴,或安定10mg 静注。有呼吸不规则时禁用度冷丁,血压偏低或血容量不足者慎用氯丙嗪(冬眠灵)。

4. 高压氧治疗 脑缺氧、脑水肿持续时间较长,意识恢复较慢者可酌情使用高压氧治疗。

5. 促进脑细胞代谢药物 可选择性使用脑活素10~30ml 静滴,一日1次;胞二磷胆碱0.5~0.75g 静滴,一日1次。

(三)心肺脑复苏后的处理

心脏复跳后,应检查有无肋骨骨折、气胸及脏器损伤等并发症,并查明导致心脏骤停的原因,有针对性地采取处理措施。

1. 巩固与维持心律 对以低血钾为原发病者,应立即补钾,严重低钾者,应在严密心电监护下用5%葡萄糖液将氯化钾稀释成0.5%~0.7%浓度静滴,随时监测血清钾。对高钾血症导致的心脏骤停,应通过补充碳酸氢钠或克分子乳酸钠、极化液及利尿等降低血钾,严重者应行透析。急性心肌炎引起高度房室传导阻滞或窦房结功能不全所致的反复心脏停搏,可试用地塞米松5~10mg、阿托品0.5~1mg 静注,异丙肾上腺素1~2mg 加入5%葡萄糖液500ml 中静滴,无效者改用心内膜临时起搏,防止心室颤动及心脏停搏的反复发生,对反复发生心室颤动者,应在纠正低钾、补充镁的同时静注利多卡因1~4mg/min,疗效不佳者改用或联用溴苄胺250mg 静注或肌注,每6~8小时1次。

2. 改善心功能,纠正低血压 复苏后的早期低血压多数是由于心功能不全所致,应在适当补充血容量的基础上应用多巴胺,剂量2~10 μ g/(kg·min),必要时与阿拉明联用。心功能不全或中心静脉压增高时,可用西地兰0.2~0.4mg、速尿20~40mg 静注。有条件者应作血流动力学监测。

3. 纠正代谢性酸中毒 根据血气分析结果调整补碱量,所需5%碳酸氢钠(ml)=0.3×体重(kg)×(23-实测二氧化碳结合力mmol/L)。

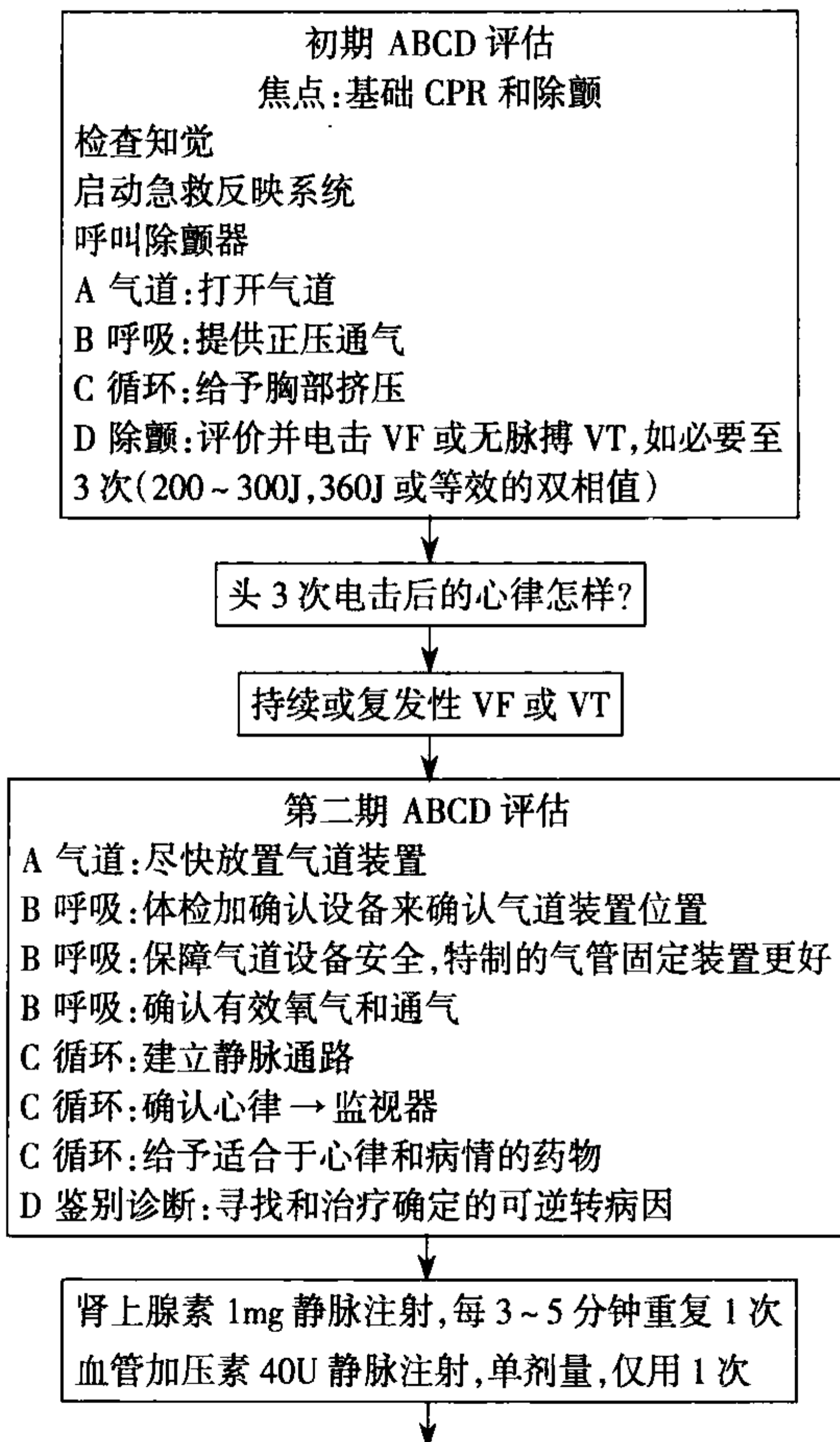
4. 维持呼吸功能 正确合理使用呼吸机,注意调整各项参数。对自主呼吸延迟恢复者,应适量应用呼吸兴奋剂,如山梗菜碱3~6mg 或尼可刹米0.375g 肌注或静注,保持呼吸道通畅,定时吸痰,常规应用抗

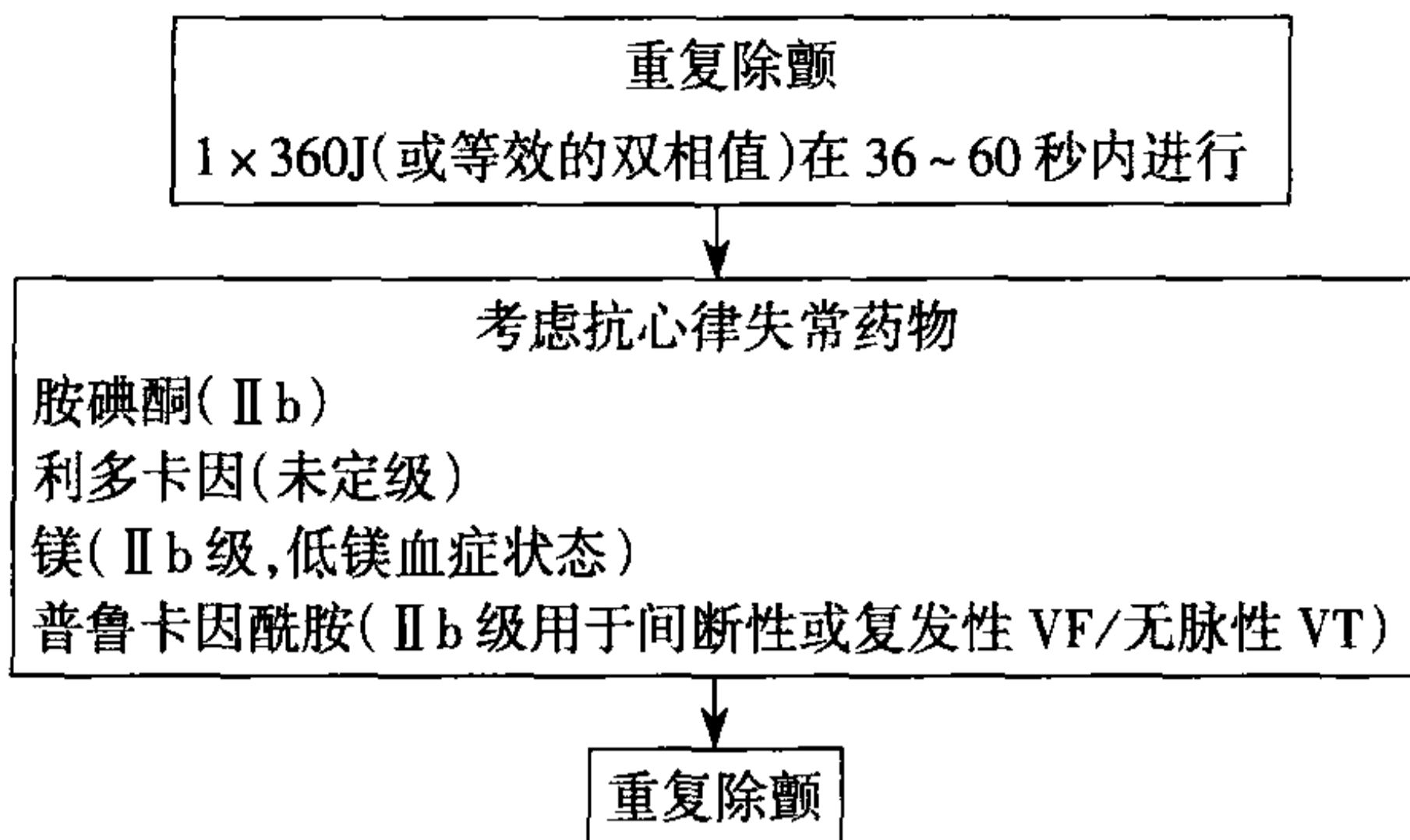
生素防治感染。

5. 防治急性肾功能衰竭 在血容量充足的条件下应适当利尿,如速尿 20~40mg 静注或肌注,持续少尿或无尿 48 小时,或血尿素氮 21.4~28.6mmol/L,或血肌酐 44.2mmol/L 以上者应作血液或腹膜透析。

6. 加强营养支持,防治感染 不能进食者应行全静脉营养,包括高渗葡萄糖、复合氨基酸、脂肪乳和各种维生素,每天补充总热量 8.38~12.55kJ,有指征者应尽早拔除各种导管。防止感染可用青霉素一日 480 万~960 万 U,有感染证据者,亦可选用第二、三代头孢菌素类抗生素,或与氨基糖苷类抗生素联用。

(曾玉杰)





第六节 先天性心血管病

房间隔缺损(Atrial Septal Defect, ASD)

房间隔缺损通常分三种:

1. 继发孔缺损 最常见,卵圆窝的隔膜未形成,约占70%
2. 原发孔缺损 心内膜垫缺损,常合并二尖瓣发育不良,约占15%。
3. 静脉窦缺损 在卵圆窝上方的膈未形成,常合并肺静脉回流异常,约占15%。

(一) 临床表现

女性占多数。患者大多无症状或有易疲劳感、运动时呼吸困难、心悸等现象。如有严重肺动脉病变(在20岁以上患者约占5%~10%),会出现呼吸困难和劳累感变重、发绀现象(右至左分流)、咯血或异常栓塞及脑脓肿。继发孔缺损的感染性心内膜炎很少见。

(二) 体格检查

- (1) 胸前可触及右心室抬举。
- (2) 有 Eisenmenger's 综合征时,会有发绀现象,而且可能有杵状指。
- (3) S₂ 亢进呈固定性分裂,不受呼吸及体位影响。
- (4) 收缩中期喷射性杂音。
- (5) 有肺动脉高压时, P₂ 会增强,且会有肺动脉反流的杂音(Graham-Steel 杂音)。

(三) 实验室检查

1. 胸部 X 线片 右房、右室增大、肺动脉段突出、肺血管影增加。

2. 心电图 典型病例可见右束支传导阻滞,有时可有 P-R 间期延长。

3. 超声心动图 右房、右室增大,肺动脉增宽。剑突下心脏四腔图可显示房间隔缺损的部位及大小。彩色多普勒可显示分流方向,并可测定左右心室排血量,从而计算出 Q_p/Q_s 比值。

4. 心导管 合并有左至右分流时,右心房血液含氧量异常上升。合并有右至左分流时,左心房血液含氧量异常下降,且可能有肺动脉压升高。在原发孔缺损患者,左心室造影可见鹅颈现象。

(四) 治疗

手术指标为 $Q_p/Q_s \geq 1.5$, $R_p/R_s \leq 0.75$,但肺动脉压及肺阻力有上升现象。原发孔缺损比继发孔缺损易早期出现严重肺动脉病变,并且需要预防感染性心内膜炎,如果已出现严重肺动脉病变使 $Q_p/Q_s < 1.5$, $R_p/R_s > 0.75$ 或是右向左分流,则不能手术,只能治疗心力衰竭,等待心肺移植。心导管术植入补片安全有效,目前适用于较小至中度的 ASD (食管超声检查直径 $< 2.2\text{cm}$,心导管球囊扩张后的直径 $< 3\text{cm}$)。可大大缩减住院时间。

室间隔缺损 (Ventricular Septal Defect, VSD)

室间隔缺损可分四大类型:

1. 嵴上型 缺损在肺动脉瓣下,常合并有主动脉瓣关闭不全,较少见,约占 5%。

2. 嵴下型或膜部缺损 为最常见的类型,占 80% 左右。

3. 房室通道型

4. 肌型缺损 小型室间隔缺损为 $0.5\text{cm}^2/\text{m}^2$ 以下的 VSD,通常不会有血流动力学问题,但易发生细菌性心内膜炎。中型室间隔缺损 ($0.5 \sim 1.0\text{cm}^2/\text{m}^2$) 肺动脉压升高。大型室间隔缺损 ($> 1.0\text{cm}^2/\text{m}^2$) 和单心室相同,早期就有心力衰竭。嵴上型 VSD 易使主动脉瓣膜脱垂而造成主动脉瓣反流。

(一) 临床表现

男性占多数,小型 VSD 通常无症状。大部分在常规检查中发现心脏杂音,中型及大型 VSD 会出现疲劳感及运动耐力下降。患者通常在发生主动脉瓣反流、感染性心内膜炎及肺动脉高压后才就诊。

(二) 体格检查

(1) 在胸骨左缘可闻及全收缩期杂音,伴震颤。大型室间隔缺损在

心尖部有时可听到舒张期杂音。合并肺动脉高压时, P_2 会增强, 且可能有 Graham-Steel 杂音。

(2) 有时可听到主动脉瓣关闭不全的杂音。

(3) 肺动脉病变严重时, 会出现发绀、杵状指。

(三) 实验室检查

1. 胸部 X 线片

(1) 小型 VSD 通常心脏大小正常。

(2) 大型 VSD 肺动脉血流增加, 近端肺动脉扩大, 但末端肺动脉变小。左心房及左心室变大。但发生严重肺动脉病变后, 分流减少, 左心室会恢复正常大小。

2. 心电图

(1) 小型 VSD 大都为正常心电图。

(2) 大型 VSD 可看到左心房及左心室肥大。

(3) 有肺动脉高压及右心室流出道梗阻时, 右心室也会肥大, 电轴右偏。

3. 超声心动图

(1) 可见到左心房、左心室扩大。

(2) 有短轴左心室出口的彩色多普勒可区别嵴上型及嵴下型。

4. 心导管 右心室血液可出现含氧量上升, 左心室造影可区别 VSD 的类型。

(四) 治疗

小型 VSD 有可能在儿童期自然愈合。并发症有主动脉瓣反流、感染性心内膜炎、肺炎、肺动脉高压、心力衰竭等。小型 VSD 需要预防心内膜炎。分流在 $Q_p/Q_s \geq 1.5$ 或 $R_p/R_s \leq 0.75$ 需手术治疗。嵴上型 VSD 因主动脉瓣脱垂, 有人主张早期手术。

动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA)

(一) 临床表现

女性占多数(约 3:1), 早产婴儿易出现。心力衰竭的表现有: 呼吸困难, 但随着肺动脉压上升, 分流减少后, 症状消失。等到肺动脉高压时出现咯血、呼吸困难、疲劳感等。

(二) 体格检查

(1) 在胸骨左缘第2或第3肋间可听到连续性机械样杂音,在收缩末期最大声。

(2) 可摸到震颤,心尖部可听到舒张期杂音。

(3) 发生 Eisenmenger's 综合征时,可见下肢发绀,上肢正常。

(三) 实验室检查

1. 胸部 X 线片

(1) 主动脉弓扩大,左心房、左心室扩大,肺动脉血流增加,偶尔可见钙化的 PDA。

(2) 肺动脉高压。

2. 心电图

(1) 大部分正常,10%~20%有 PR 间期延长。

(2) 左心室肥大,如有肺动脉高压则双心室肥大。

3. 超声心动图 左心房及左心室扩大,在肺动脉分叉处可看到分流现象。

4. 心导管 肺动脉含氧量增加,主动脉造影肺动脉可显影,如有右向左分流,主动脉含氧量会减少。

(四) 治疗

预防感染性心内膜炎非常重要。在 Eisenmenger's 综合征未发生前手术为其基本治疗。通过心导管在 PDA 处植入贴片为一新的治疗方法,直径 5mm 以下可作弹簧圈封堵,直径 5~10mm 可作 Amplatzer 导管封堵。

法洛三联症(TOF)

法洛三联症包括心室间隔缺损、肺动脉口狭窄、主动脉右位(主动脉骑跨于缺损的室间隔上)、右心室肥大。法洛三联症常合并右位主动脉弓、房间隔缺损及冠状动脉异常。

(一) 临床表现

法洛三联症占成人发绀性先天性心脏病的绝大多数,主要是自幼出现的进行性青紫和呼吸困难,易疲乏,劳累后常取蹲踞位休息。严重缺氧时可引起晕厥,长期右心压力增高及缺氧可发生心功能不全。患者除明显发绀外,常伴有杵状指(趾),心脏听诊肺动脉瓣第二心音减弱以至消失,胸骨左缘常可闻及收缩期喷射性杂音。脑血管意外、感染

性心内膜炎、肺部感染为本病常见的并发症。

(二) 实验室检查

1. 胸部 X 线片

(1) 右心室肥大、肺动脉变小、肺动脉血流量下降、呈靴形心。

(2) 有些患者出现右侧大动脉弓(25%)。

2. 心电图 右心室肥大,右心房扩大,可合并右束支传导阻滞。

3. 其他检查

(1) 血色素(Hb)及血细胞比容(Hct)上升。

(2) 手术前行血小板及凝血因子的检查。

4. 超声心动图 可很容易发现横跨的主动脉和室间隔缺损。

5. 心导管

(1) 确定诊断评价右心室出口阻塞程度及其位置。

(2) 检测冠状动脉有无异常。

(三) 治疗

1. 内科治疗 预防感染性心内膜炎。严重多血症(Hct > 70%),应作放血。注意缺铁性贫血及脱水,发绀可用胸膝位、氧气、吗啡及普萘洛尔。

2. 外科治疗 理想是在儿童时作手术。

(王 勇 吴文静)

第七节 高血压病

高血压的定义和分类

高血压是以体循环动脉血压增高为主要临床表现的临床综合征。1997年美国的JNC-VI和1999年WHO/ISH指导原则委员会对高血压所下的定义是:

特别提示

未接受抗高血压药物治疗者,其收缩压 ≥ 140 mmHg,和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。我国卫生部和《中国高血压防治指南》也建议将血压值 $\geq 140/90$ mmHg定为高血压(表2-1)。

约 90% 的高血压者, 血压增高原因不明, 称为原发性高血压, 或称为高血压病。其余 10% 高血压者, 其血压增高与某种疾病有关, 称为继发性高血压。这些可以引起血压增高的疾病包括: 肾实质疾病、肾血管疾病、嗜铬细胞瘤、库欣综合征、原发性醛固酮增多症、主动脉缩窄以及肾上腺 - 肾脏轴一些原因不明的可引起钠潴留的常染色体显性或隐性遗传病。

高血压是我国最常见的心血管疾病之一, 根据 1991 年全国流行病学调查结果, 在 15 岁以上的成年人中, 高血压的发病率为 11.88%。根据最近卫生部统计结果, 我国高血压患者约 1.6 亿人。许多疾病, 如动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中、心力衰竭、肾功能不全等都和高血压直接相关。根据 Framingham 研究, 高血压者和正常血压者相比, 脑卒中增高 4 倍, 心力衰竭增高 6 倍。

表 2-1 血压水平的定义和分类

类别	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
正常血压	<120	<80
正常高值	120 ~ 139	80 ~ 89
高血压	≥140	≥90
1 级高血压	140 ~ 159	90 ~ 99
2 级高血压	160 ~ 179	100 ~ 109
3 级高血压	≥180	≥110
单纯收缩期高血压	≥140	<90

特别提示

注: 若患者的收缩压和舒张压分属不同级别, 则以较高的分级为准。

单纯收缩期高血压也可以按照收缩压水平分为 3 级。

将 120 ~ 139/80 ~ 89mmHg 定为正常高值是根据我国流行病学数据分析的结果, 倡导健康的生活方式, 及早预防。

高血压的诊断

特别提示

高血压的诊断包括以下三个方面: ①确定高血压值; ②明确有无继发性高血压; ③明确靶器官损害情况及有无相关的心血管危险因素。

(一) 家族史和临床病史

高血压有一定的家族遗传倾向, 所以询问家族史十分重要。除了

高血压的家族史外,其他相关疾病如糖尿病、冠心病、脑卒中等家族史也要询问。

高血压的临床病史包括:高血压起病时间、病程、血压增高的程度,伴随的症状,药物治疗情况及治疗的效果,是否已经有心、脑、肾、眼底、大血管等靶器官损害的症状等。

(二) 体格检查

仔细的体格检查有助于发现继发性高血压的线索及靶器官损害的情况。体格检查包括:正确测量四肢血压,测量体重指数,测量腰围,检查眼底,观察有无 Cushing 面容、神经纤维瘤性皮肤斑、甲状腺功能亢进性突眼征、下肢水肿,听诊颈动脉、胸主动脉、腹部动脉、股动脉有无杂音,甲状腺触诊,四肢脉搏搏动情况。全面的心肺检查,检查腹部有无肾脏肿大、肿块,神经系统检查等。

(三) 实验室检查

1. 常规检查

(1) 血液生化(血清钾、空腹血糖、血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、肌酐、尿酸)。

(2) 血常规:血红蛋白、血细胞比容。

(3) 尿常规:尿蛋白、尿糖和尿沉渣镜检,糖尿病和慢性肾病者应至少每月查一次尿蛋白。

(4) 心电图。

2. 推荐检查项目

(1) 超声心动图、颈动脉和股动脉超声波检查。

(2) 餐后血糖(空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或 110mg/dl 时)。

(3) C-反应蛋白(高敏)。

(4) 尿微量白蛋白(糖尿病患者必查)。

(5) 尿蛋白定量(尿蛋白阳性者检查此项目)。

(6) 眼底检查。

(7) 胸片。

(8) 怀疑继发性高血压者,根据需要分别进行以下检查:①血浆肾素活性、血尿酸固酮、血儿茶酚胺等。②肾动脉造影。③肾和肾上腺超声、CT 或 MRI。

(四) 血压的测量

1. 诊所血压 诊所血压是临床诊断高血压和分级的标准方法,具

体测量方法如下:

(1)选择经过校准的水银柱血压计或符合国际标准(BHS和AAMI)的电子血压计进行测量。袖带大小应适合患者上臂臂围,肥胖或臂围大者应使用大号袖带,臂围小者应使用小号袖带,儿童应使用儿童专用袖带。臂围大者用小号袖带,可使血压测量结果偏高。

(2)被测者至少安静休息5分钟,测坐位右上肢血压,如果怀疑有外周血管病,首次就诊时应测左、右上肢血压,取较高一侧的血压值作为患者血压。特殊情况下可测卧位或立位血压。一般情况下卧位血压低于坐位血压及立位血压。老年人、糖尿病患者及出现体位性低血压情况者,应加测立位血压。

(3)被测的手臂放在与心脏同一水平,缚紧袖带,袖带下缘应在肘上2.5cm,将听诊器胸件置于肘窝肱动脉处。

(4)将袖带充气至估计血压以上30mmHg,然后放气。在放气过程中听取柯氏(Korotkoff)音,柯氏音第I时相(开始出现)和第V时相(消失)时的水银柱高度分别定为该患者的收缩压和舒张压。<12岁儿童、妊娠妇女、严重贫血、甲状腺功能亢进、主动脉瓣关闭不全及柯氏音不消失者,以柯氏音第IV时相(变音)定义为舒张压(此时可能会高估实际的舒张压)。

(5)应相隔2分钟重复测量,取2次读数的平均值记录。如果2次读数相差5mmHg以上,应再次测量,取两次最接近的读数的平均值记录。

2. 自测血压 患者自己在家测量血压对于评估血压水平及严重程度,是否“白大衣高血压”,评估降压疗效,改善治疗依从性,增加患者主动参与治疗都有价值。推荐使用经国际标准(BHS和AAMI)检测的上臂式全自动或半自动电子血压计,患者也可学习用标准的水银柱血压计。自测血压的正常上限参考值为135/85mmHg。

3. 动态血压测量 动态血压主要用于以下几种情况:

- (1)怀疑白大衣高血压;
- (2)顽固的难治性高血压,作为调整治疗方案的根据;
- (3)发作性高血压或低血压;
- (4)评价降压治疗的疗效;
- (5)评估血压升高的严重程度及对预后的意义;
- (6)评估昼、夜心血管调节机制;
- (7)降压新药及治疗方案的疗效评估。

动态血压正常值国内推荐以下参考标准:24 小时平均血压 < 130/80mmHg, 白昼血压平均值 < 135/80mmHg, 夜间平均值 < 125/75mmHg, 正常情况下夜间血压值比白昼血压值低 10% ~ 20% (即所谓血压波动的“杓型”曲线)。

目前, 诊所血压测量仍是高血压诊断的主要依据, 动态血压测量不能取代诊所血压测量。

(五) 高血压的危险分层

根据血压水平、靶器官损害情况、合并存在的其他危险因素及临床情况, 可以将高血压患者进行危险分层。危险分层可以帮助临床医师决定治疗方针和策略, 判断高血压患者的预后(表 2-2, 2-3)。

表 2-2 影响高血压患者预后的因素

心血管病的危险因素	靶器官损害(TOD)	并存的临床情况(ACC)
SBP 和 DBP 水平(1~3 级)	左心室肥厚(心电、超声、X 线任一项证据)	脑血管病: 缺血性卒中
男性 > 55 岁	颈动脉超声	脑出血
女性 > 65 岁	IMT ≥ 0.9mm, 其他	TIA
吸烟	血管超声有动脉	心脏疾病:
血脂异常	壁增厚及动脉粥样硬化斑块	心肌梗死
TC ≥ 5.7mmol/L (220mg/dl)	血清肌酐轻度升高	心绞痛
或 LDL-C > 3.3mmol/L (130mg/dl)	男 115 ~ 133 μmol/L (1.3 ~ 1.5mg/dl)	冠脉血运重建
或 HDL-C < 1.0mmol/L (40mg/dl)	女 107 ~ 124 μmol/L (1.2 ~ 1.4mg/dl)	心力衰竭
早发心血管病家族史 (一级亲属发病年龄 < 50 岁)	微量白蛋白尿	肾脏疾病:
腹型肥胖	30 ~ 300mg/24h 白蛋白/肌酐比	糖尿病肾病
WC 男 ≥ 85cm	男 ≥ 22mg/g (2.5mg/mmol)	肾功能受损: 血清肌酐
女 ≥ 80cm	女 ≥ 31mg/g (3.5mg/mmol)	男 > 133 μmol/L (1.5mg/dl)
(或 BMI ≥ 28kg/m ²)		女 > 124 μmol/L (1.4mg/dl)
hs CRP ≥ 1mg/dl		蛋白尿 (> 300mg/24h)
		肾衰竭
		血肌酐 > 177 μmol/L (2.0mg/dl)
		糖尿病
		空腹血糖 ≥ 7.0mmol/L

续表

心血管病的危险因素	靶器官损害(TOD)	并存的临床情况(ACC)
		($\geq 126\text{mg/dl}$)
		餐后血糖 $\geq 11\text{mmol/L}$
		($\geq 200\text{mg/dl}$)
		外周血管病
		视网膜病变
		出血或渗出
		视盘水肿

表 2-3 高血压患者的危险分层

	血压(mmHg)		
	1级(SBP140~159 和/或DBP90~99)	2级(SBP160~179 和/或DBP100~109)	3级(SBP ≥ 180 和/或DBP ≥ 110)
I 无其他危险因素	低危	中危	高危
II 1~2个危险因素	中危	中危	高危
III ≥ 3 个危险因素或 器官损害或糖尿病	高危	高危	高危
IV 有并存的临床情况	高危	高危	高危

注:并存的临床情况包括冠心病、脑卒中、心力衰竭等心血管疾病及肾病。10年发病绝对危险 $< 15\%$ 为低危, $15\% \sim 20\%$ 为中危, $20\% \sim 30\%$ 为高危。

高血压的治疗

(一) 高血压治疗的目标

特别提示

治疗高血压的主要目的是最大限度地降低心脑血管病的死亡和病残总危险。这就要求在治疗高血压的同时,全面干预合并存在的所有可逆性危险因素(如吸烟、高胆固醇血症或糖尿病等),并适当处理同时存在的各种临床情况。要达到这一目的,就要求平稳降压,长期维持。收缩压/舒张压应降至 $140/90\text{mmHg}$ 以下,老年患者的收缩压可降至 150mmHg 以下,有糖尿病或肾病的高血压患者,降压目标是 $< 130/80\text{mmHg}$ 。

(二) 高血压治疗策略

1. 非药物治疗

(1) 所有高血压患者都应提倡健康的生活方式, 消除不利于心理和身体健康的行为和习惯, 具体内容包括: 减重、合理膳食、限盐、多吃蔬菜水果、戒烟、限酒、适度运动、保持情绪稳定和心态平衡。

(2) 减重: 减少热量, 膳食平衡, 增加运动, BMI 保持在 $20 \sim 24 \text{kg/m}^2$ 。

(3) 限盐: 每日食盐量 $\leq 6 \text{g}$ 。

(4) 减少膳食脂肪: 总脂肪 $<$ 总热量的 30% , 饱和脂肪 $< 10\%$, 少吃甜食。

2. 高血压药物治疗策略

(1) 高危患者应立即开始对高血压及其并存的危险因素和临床情况进行药物治疗。

(2) 中危患者可以观察患者病情数周, 由临床医师决定何时开始药物治疗。

(3) 低危患者可以观察患者相当一段时间, 然后决定是否开始药物治疗。

(三) 高血压的药物治疗

1. 高血压药物治疗的原则

特别提示

(1) 开始采用较小的有效剂量, 以尽量减少药物的不良反应, 如疗效不满意, 可逐步增加剂量。

(2) 应尽量采用能每日服药一次, 即可 24 小时控制血压的长效药物或制剂 (降压 T/P 比值应 $> 50\%$)。每日服药一次, 可增加患者的顺应性, 有利于提高血压控制率。

(3) 为了提高降压疗效, 减少不良反应, 可联合应用小剂量不同作用机制的降压药, 使疗效互补, 不良反应抵消。2 级以上的高血压为了降压达标, 常需联合用药。

2. 常用的降压药物 目前我国常用的降压药主要有五类: 利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI), 血管紧张素受体阻滞剂 (ARB)、钙拮抗剂 (CCB) (表 2-4)。

3. 降压药物的选择(表 2-5)

表 2-4 常用降压药物

药物	剂量及用法	主要不良反应	药物	剂量及用法	主要不良反应
1. 利尿剂			6. ARB		
(1) 噻嗪类利尿剂			氯沙坦	50 ~ 100mg qd	血钾升高, 血管神经性水肿
氢氯噻嗪	12.5 ~ 25mg qd	低钾、低钠、血尿酸升高	缬沙坦	80 ~ 160mg qd	
氯噻酮	12.5 ~ 75mg qd		厄贝沙坦	150 ~ 300mg qd	
呋达帕胺	1.25 ~ 2.5mg qd		坎地沙坦	8 ~ 32mg qd	
(2) 襻利尿剂			替米沙坦	20 ~ 80mg qd	
呋塞米	10 ~ 40mg bid	低钾、低钠、血尿酸升高	奥美沙坦	20mg qd	
(3) 保钾利尿剂			7. CCB		
阿米洛利	5 ~ 10mg qd	高钾	(1) 二氢吡啶类		
氨苯蝶啶	25 ~ 100mg qd		氨氯地平	2.5 ~ 10mg qd	水肿、头痛、潮红
(4) 醛固酮受体拮抗剂			非洛地平(缓释片)	5 ~ 20mg qd	
螺内酯	25 ~ 50mg qd	高钾、男性乳房发育	尼卡地平(缓释片)	40mg bid	
2. β受体阻滞剂			硝苯地平(缓释片)	10 ~ 20mg bid	
普萘洛尔	10 ~ 30mg tid		硝苯地平(控释片)	30 ~ 60mg qd	
美托洛尔	25 ~ 50mg bid	支气管痉挛, 心动过缓	尼群地平	10 ~ 30mg bid	
阿替洛尔	12.5 ~ 25mg bid		尼索地平	10 ~ 40mg qd	
比索洛尔	2.5 ~ 10mg qd		拉西地平	4 ~ 8mg qd	
3. α受体阻滞剂			乐卡地平	10 ~ 20mg qd	
多沙唑嗪	1 ~ 16mg qd		(2) 非二氢吡啶类		
特拉唑嗪	1 ~ 10mg bid	体位性低血压	维拉帕米(缓释片)	240mg qd	房室传导阻滞, 心功能阻滞
哌唑嗪	1 ~ 8mg tid		地尔硫草	90 ~ 360mg qd	
乌拉地尔	30 ~ 60mg bid		8. 交感神经及中枢作用药物		
4. α、β受体阻滞剂			利血平	0.05 ~ 0.25mg qd	鼻充血, 抑郁, 心动过缓, 消化性溃疡
拉贝洛尔	100 ~ 300mg bid		可乐定	0.075 ~ 0.4mg bid	低血压
卡维地洛	6.25 ~ 25mg bid		甲基多巴	100 ~ 300mg tid	肝功损害, 免疫失调
阿罗洛尔	5 ~ 10mg bid		莫索尼定	0.2 ~ 0.4mg qd	镇静
5. ACEI			9. 直接血管扩张药		
卡托普利	12.5 ~ 50mg bid	咳嗽, 血钾升高, 血管神经性水肿	米诺地尔	2.5 ~ 40mg bid	狼疮综合征
依那普利	2.5 ~ 20mg bid		胍屈嗪	12.5 ~ 50mg bid	
苯那普利	2.5 ~ 20mg bid				
赖诺普利	5 ~ 40mg qd				
雷米普利	1.25 ~ 20mg qd				
福辛普利	10 ~ 40mg qd				
西拉普利	2.5 ~ 5mg qd				
培哌普利	4 ~ 8mg qd				
喹多普利	10 ~ 40mg qd				
群多普利	0.5 ~ 4mg qd				
地拉普利	7.5 ~ 30mg Bid				
咪达普利	2.5 ~ 10mg qd				

表 2-5 主要降压药选用的临床参考

降压药类别	首选	强制性禁忌证	可能禁忌证
1. 利尿剂(噻嗪类)	心力衰竭,老年高血压,单纯收缩期高血压	痛风	妊娠
2. 利尿剂(袢利尿剂)	肾功能不全,心力衰竭		
3. 抗醛固酮利尿剂	心力衰竭,心梗后	肾功能衰竭,高血钾	
4. β 受体阻滞剂	心绞痛,心梗后,快速心律失常,心力衰竭,妊娠	II、III度房室阻滞,哮喘,慢性阻塞性肺病	周围血管病,糖耐量低减,经常运动者
5. CCB(DHP)	老年性高血压,周围血管病,妊娠,单纯收缩期高血压,心绞痛		快速心律失常,心力衰竭
6. CCB(NDHP)	心绞痛,室上性心动过速	II、III度房室阻滞,心力衰竭	
7. ACEI	心力衰竭,心梗后,非糖尿病肾病,1型糖尿病肾病,蛋白尿	妊娠,高血钾,双肾动脉狭窄	
8. ARB	2型糖尿病肾病,蛋白尿,左室肥大,ACEI所致咳嗽	妊娠,高血钾,双肾动脉狭窄	
9. α 受体阻滞剂	前列腺增生,高血脂	体位性低血压	心力衰竭

4. 降压药的联合应用 大多数高血压患者为了控制血压达标,必须用两种以上降压药。2级以上高血压患者,常常一开始就要用两种降压药,才能有效地控制血压。联合用药时,所选用的药物剂量不宜过大,其治疗作用应相加,其不良反应可以互相抵消,或至少不重叠或相加。现有的临床试验结果支持以下类别降压药组合:

特别提示

- (1)利尿剂 + β 受体阻滞剂
- (2)利尿剂 + ACEI 或 ARB;
- (3)CCB(DHP) + β 受体阻滞剂;
- (4)CCB + ACEI 或 ARB;
- (5)CCB + 利尿剂;

其中 CCB + ACEI 或 ARB 和利尿剂 + ACEI 或 ARB 是目前证据最多、疗效较好的联合。CCB + β 受体阻滞剂对高血压合并冠心病心绞痛的患者疗效较好,利尿剂 + β 受体阻滞剂对糖脂代谢有不利的影响,故不宜用于已有糖脂代谢异常的患者。

5. 特殊人群的降压治疗

(1) 老年人: 同样应当降压, 但剂量应缓慢增加, 以免发生不良反应。五类降压药对老年人均可获益。老年人在降压同时, 尤要注意合并存在的危险因素, 靶器官损害以及心脑血管病。老年人将 SBP 降至 140mmHg 可能较困难, 常需两种以上降压药联合应用。中国的高血压指南将老年人降压靶目标定为 150mmHg。舒张压降至 70mmHg 以下可能影响冠状动脉灌注。

(2) 黑人: 常有低肾素、高血容量、高血管阻力, 所以黑人高血压常首选利尿剂, 单独使用或合用 CCB。

(3) 肥胖: 减肥可能有助于提高所有降压药物的疗效。

(4) 糖尿病: 要求将血压降至 130/80mmHg 以下, 因此常须联合用药。

ACEI 对 1 型糖尿病, ARB 对 2 型糖尿病防止肾损害有益。

(5) 慢性肾病: 要求将血压降至 130/80mmHg 以下。ACEI 和 ARB 有利于延缓肾病进展。血肌酐水平增高 (1.3 ~ 3.0mg/dl) 者, 使用 ACEI 和 ARB 时应监测肾功能, 如血肌酐升高 30% 以上, 应酌情减量或停药。基线血肌酐水平 > 3mg/dl 者, 慎用 ACEI 和 ARB。有慢性肾病者, 不宜用噻嗪类利尿剂, 以免加重肾损害, 如有需要, 可考虑用袢利尿剂。

(6) 脑卒中: 有证据显示有 TIA 或脑卒中史者, 可因降压治疗获益 (PATS、PROGRESS), 降压目标值也是 140/90mmHg 以下。但是对急性脑卒中, 可能需要将收缩压维持在 160 ~ 170mmHg, 以保证脑灌注。

(7) 冠心病: 降压目标值为 130/80mmHg 以下。稳定性心绞痛时首选 β 受体阻滞剂或长效 CCB, 急性冠脉综合征时首选 β 受体阻滞剂或 ACEI, 心肌梗死后患者首选 ACEI、 β 受体阻滞剂, 急性冠脉综合征时慎用 CCB。

(8) 心力衰竭: ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂、利尿剂等均可选用。CCB 可能对心力衰竭有不利影响, 不宜选用。

(9) 妊娠: 如果 DBP > 100mmHg, 即应开始治疗。妊娠期不推荐减重和较剧烈的运动。应戒烟酒。药物治疗推荐甲基多巴作为一线降压药。肼屈嗪和拉贝洛尔也是安全的。ACEI 和 ARB 已证明对胎儿有害。其他降压药理论上对胎儿也有不利影响, 但尚无确切证据, 使用时应权衡利弊。如怀疑有先兆子痫或子痫, 应请产科会诊。

6. 经静脉降压治疗

(1) 经静脉降压治疗的适应证: 高血压急症 (hypertensive emergencies) 时需要经静脉降压治疗。高血压急症是指血压严重升高 (> 180/

120mmHg)伴进行性靶器官功能不全(如:高血压脑病、颅内出血、急性心肌梗死、急性左心力衰竭伴肺水肿、不稳定性心绞痛、主动脉夹层动脉瘤、子痫/先兆子痫等)。高血压亚急症(hypertensive urgencies)时,虽然血压严重升高(180/120mmHg)但不伴有靶器官功能不全,此时可用口服降压药,不一定要用经静脉降压治疗。

(2)常用静脉降压药

1)硝普钠:起始剂量 $0.25\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,维持剂量 $0.5\sim 10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注。

2)硝酸甘油: $5\sim 250\mu\text{g}/\text{min}$ 静脉滴注。

3)艾司洛尔:第1分钟 $500\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,维持 $50\sim 300\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注。

4)尼卡地平:起始 $5\text{mg}/\text{h}$,可以每15分钟增加 $1.0\sim 2.5\text{mg}/\text{h}$ 静脉滴注,直至 $15\text{mg}/\text{h}$ 。

5)乌拉地尔:首剂 $10\sim 50\text{mg}$ 静脉注射,以后 $2\sim 5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注,根据血压及病情调整剂量。

6)地尔硫草:开始剂量 $5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,通常剂量 $5\sim 40\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉滴注。

特别提示

舌下含服硝苯地平可在30分钟内使血压过度下降,过大的血压波动可使脑卒中、心肌梗死等不良事件增多,因此在高血压急症处理时应避免舌下含服硝苯地平。

(柯元南 吴文静)

第八节 冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease)指冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或阻塞,或(和)因冠状动脉功能性改变(痉挛)导致心肌缺血缺氧或坏死而产生的一组临床症候群,统称冠状动脉性心脏病(coronary heart disease),简称冠心病,亦称缺血性心脏病(ischemic heart disease)。非冠状动脉本身的病变所导致的心肌缺血不属于冠心病的范畴。

冠心病临床分型

1. 无症状心肌缺血

2. 心绞痛

- (1) 劳力型心绞痛。
- (2) 初发劳力型心绞痛。
- (3) 恶化劳力型心绞痛。
- (4) 自发型心绞痛:包括静息型和卧位型心绞痛。
- (5) 心肌梗死后心绞痛。
- (6) 变异型心绞痛。

其中劳力型心绞痛为稳定型心绞痛,其余均为不稳定型心绞痛。

3. 心肌梗死 急性心肌梗死包括:ST 段抬高型心肌梗死和非 ST 段抬高型心肌梗死。

急性心肌梗死可转为陈旧性心肌梗死。

4. 缺血性心肌病 又称为心力衰竭和心律失常型冠心病。

5. 猝死

特别提示

不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)及 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)合称为急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。

诊断

(一) 病史

病史对诊断冠心病相当重要。

1. 心绞痛的诊断主要依靠症状 典型的心绞痛通过症状分析诊断即可成立。询问时应注意掌握胸痛发作的四大要素:

(1) 诱因:运动、饱食、寒冷、情绪激动。

(2) 性质:压迫、紧缩感、窒息感等多见,可有濒死、恐惧感。很多患者强调的只是“不适”而不是“疼痛”。

(3) 部位:胸骨后,向左肩、左上肢放射。有的表现为上腹疼痛,喉头疼痛或紧缩感,牙齿及下颌等部位疼痛。下颌以上、肚脐以下或局限于左侧胸壁很小区域的疼痛,一般不是心绞痛。

(4) 持续时间:一般为 3~5 分钟,休息或服药后(硝酸甘油等)缓解。如超过 30 分钟不能缓解多发展为心肌梗死。

2. 心绞痛严重度分级及危险度分级 见表 2-6, 2-7。

表 2-6 加拿大心血管学会心绞痛分级 (CCSC)

I 级	一般体力活动不引起心绞痛,例如行走和上楼。费力、快速或长时间用力才引起的心绞痛
II 级	日常体力活动稍受限制,即以一般速度在一般的条件下平地步行 200 ~ 400m 以上距离,或上一层以上楼梯时受限
III 级	日常体力活动明显受限制,即以一般速度在一般的条件下平地步行 100 ~ 400m 距离,或上一层楼梯时受限
IV 级	不能无症状地进行任何体力活动,休息时即可以出现心绞痛综合征

表 2-7 不稳定型心绞痛患者发生死亡或非致死性 MI 的近期危险度

高度危险	中度危险	低度危险
至少具有以下任一项特征:	无高度危险因素但是具有以下任一项特征:	无高度或中度危险因素,但是具有以下任一项特征:
静息时胸痛发作时间延长 (>20min)	持续的静息型心绞痛 (>20min) 已缓解,但是伴有中度或高度 CAD 的可能性	心绞痛的频度、严重度和持续时间增加
与心肌缺血相关的肺水肿	静息型心绞痛 (>20min, 或经含服硝酸甘油而缓解)	心绞痛的阈值降低
静息型心绞痛合并心电图 ST 段动态性改变 $\geq 1\text{mm}$	夜间发生心绞痛	近 2 周 ~ 2 个月新发作的心绞痛
心绞痛伴有新出现加重的二尖瓣关闭不全杂音	伴有 T 波动态演变的心绞痛	心电图可以正常或与前相比无变化
心绞痛伴有第 3 心音或新出现/加重的肺部啰音心绞痛伴低血压	近 2 周新近发作 CCSC III 级或 IV 级心绞痛伴有中度或高度 CAD 的可能性在心电图多组导联(前壁、下壁、侧壁)出现病理性 Q 波或静息时 ST 段压低 $\leq 1\text{mm}$, 年龄 >65 岁	

注:中、高度危险的患者近期有冠状动脉斑块破裂。

3. 确定冠心病危险因素 吸烟、高脂血症、糖尿病、高血压及早发冠心病的家族史等。脑血管或外周血管疾病也有助于冠心病的诊断。

4. 排除其他原因的胸痛(表 2-8)

表 2-8 胸痛其他原因

非缺血性心血管疾病	肺	胃肠道	胸壁	精神性疾病
主动脉夹层	肺栓塞	食管炎	肋软骨炎	过度换气
心包炎	气胸	食管痉挛	纤维组织炎	惊吓性疾病
	肺炎	食管反流	肋骨骨折	原发性焦虑
	胸膜炎	胆绞痛	胸锁骨关节炎	
		胆囊炎	带状疱疹	抑郁症
		胆管炎		躯体型精神病
		消化性溃疡		思维型精神病
		胰腺炎		(例如:混合型妄想)

(二) 体格检查

稳定型心绞痛患者体检通常是正常的。但是,当心绞痛发作期间出现 S_3 、 S_4 或奔马律、二尖瓣反流性杂音、 S_2 反常分裂或双肺底啰音随胸痛缓解而消失的喘息,均提示冠心病。仔细检查可以明确冠心病易患因素,也可以提示其他类型的心绞痛,如:心脏瓣膜病或肥厚型心肌病等。

(三) 静息心电图

50% 以上的慢性稳定型心绞痛患者静息心电图是正常的。但是,所有提示存在心绞痛的患者,均应记录 12 导联静息心电图。胸痛发作时,心电图异常发现率较高。

(四) 负荷心电图

本项检查并非每个患者都可以做。

运动心电图的绝对禁忌证有:急性心肌梗死(少于 2 天),药物治疗未稳定的不稳定型心绞痛,有症状或引起血流动力学改变的未控制的心律失常,有症状的重度主动脉缩窄,未控制的心力衰竭,急性肺栓塞或梗死,急性心肌炎或心包炎,急性夹层动脉瘤破裂。

相对禁忌证有:中度的心脏瓣膜狭窄疾病,SBP > 200mmHg 和(或) DBP > 110mmHg,心动过速或心动过缓,肥厚型心肌病,高度房室传导阻滞。

当患者出现下列症状时应停止运动:胸痛,ST压低 $\geq 3\text{mm}$ 或抬高 $\geq 1\text{mm}$;SBP下降 $\geq 10\text{mmHg}$ 或BP $\geq 250/115\text{mmHg}$,室性心动过速,严重呼吸困难,共济失调,眩晕,疲乏,皮肤发绀或苍白,患者要求停止。

如何判断运动心电图:分成下列两部分,只要其中一部分为阳性反应,则表示心肌缺血。

1. BP 收缩期血压运动时反而比休息时下降 20mmHg 以上者,表明发生低血压。

2. ST段改变 若为下斜形或水平形ST段压低,则J点后 80ms (心率 ≥ 130 次/分时,J点后 60ms)ST段压低 $\geq 1\text{mm}$ 阳性,若为上斜形压低,则J点后 80ms ST段压低 $\geq 1.5\text{mm}$ 才算阳性。

运动心电图检查若为阴性,但未达预计最大心率($220 - \text{年龄}$)的 85% 者,称为不确定的运动试验。运动心电图检查冠状动脉疾病的敏感性为 $65\% \sim 75\%$,特异性为 $75\% \sim 85\%$ 。下列情况会出现运动试验假阳性:高血压、心肥大、贫血、高血钾、严重缺氧、使用洋地黄、过度通气、二尖瓣脱垂、室内传导阻滞、预激综合征、主动脉瓣反流/二尖瓣反流、室上性快速心律失常。

(五) 多层螺旋 CT (multislice spiral computed tomography, MSCT)

对于直径 $\geq 1.5\text{mm}$ 的冠状动脉,多层螺旋CT显示冠状动脉狭窄($\geq 50\%$)的敏感度为 $83\% \sim 87\%$,特异度为 $95\% \sim 97\%$,阳性预测值为 $71\% \sim 82\%$,阴性预测值为 $95\% \sim 98\%$ 。

(六) ^{201}Tl 铊心肌灌注成像

一般有静息、负荷两种方法。比较延迟图像和即刻图像会出现几种情况:

1. 延迟图像有缺损,即刻图像也有缺损 说明有固定的缺损,代表瘢痕形成。

2. 延迟图像有缺损,即刻图像有吸收 存在可逆性缺损或再分布,代表缺血或存活心肌。

3. 延迟图像有吸收,即刻图像却缺损 有再分布,常见于刚接受过溶栓治疗或介入治疗的心肌梗死患者,因为有再灌注时,血流增加,铊清除增快。

肺摄取 ^{201}Tl 增加时代表负荷导致的左室功能不全,严重的冠心病,

与预后有很大关系,²⁰¹铊心肌灌注成像诊断冠状动脉疾病的敏感性为83%~98%,特异性为53%~90%。下列情况提示高危:多处灌注缺损,大的严重的灌注缺损,肺摄取增加,运动后一过性左室腔扩张。

(七)24小时 Holter 监测

判断缺血性心脏疾病时,有所谓1×1×1原则:即ST段水平或下斜形压低大于1mm,持续1分钟以上,每次发作相距至少1分钟以上,称为缺血性发作。

(八)多巴胺负荷超声心动图

使用多巴胺使心跳加快,心肌收缩力增加,以致氧需求量增加,进而诱发心肌缺血。在低剂量时,缺氧但仍存活的心肌会有收缩力增加的现象。但当剂量增大时,缺氧的部分即出现收缩力减弱。所以借助剂量由低而高,可清楚地看到缺氧部分收缩力由强而弱。至于已是瘢痕的心肌,其收缩力不会随剂量而变动。

下列情况提示高危:严重的可逆性室壁运动异常,严重的可逆性心室腔扩张,静息左室收缩功能减弱(LVEF≤0.35)。

(九)超声心动图检查与放射性核素心腔造影

目的在于测量心室壁运动,特别是左室射血分数,在冠状动脉疾病治疗的效果评价上非常重要。

(十)冠状动脉血管造影

可表现病变解剖学上的位置及程度,若加上血管内超声(IVUS),更可了解血管壁上的变化。病变血管≥50%狭窄判为有病理意义,≥70%为严重狭窄,可影响相应心肌的血液供应。

治疗

主要是指稳定型心绞痛的治疗,不稳定型心绞痛的治疗见后。

(一)药物治疗

特别提示

稳定型心绞痛的治疗目的:①预防心肌梗死和猝死;
②减轻症状和缺血发作。

1. 预防心肌梗死和猝死

(1) 抗血小板: 所有急性或慢性缺血性心脏病患者, 无论有无症状, 只要没有禁忌证, 就应当常规每天应用阿司匹林 75 ~ 150mg。

(2) 降脂治疗: 积极降脂治疗并达到相应标准(详见有关章节)。

2. 抗心绞痛和抗缺血治疗 减轻缺血和心绞痛最有效的药物是 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和硝酸酯类。首先选用 β 受体阻滞剂, 治疗稳定型心绞痛患者时, 静息心律应达到 55 ~ 60 次/分; 严重的患者, 可将心律减慢到 50 次/分以下。

如有禁忌或发生严重副作用或效果不佳, 改用钙离子拮抗剂, 或改用长效硝酸酯类。

如果患者有静息或夜间心绞痛或变异型心绞痛病史提示血管痉挛, 应首选长效硝酸酯类或钙离子拮抗剂开始治疗。

联合用药效果好、副作用小。 β 受体阻滞剂与维拉帕米或地尔硫草应用时, 可能发生严重的心动过缓或房室传导阻滞应当慎重(表 2-9 ~ 2-11)。

表 2-9 缺血性心脏病 β 受体阻滞剂的常规剂量

药物	β -受体选择性	使用方法
普萘洛尔	无	20 ~ 80mg/d bid
美托洛尔	β_1	50 ~ 100mg/d bid
阿替洛尔	β_1	75 ~ 100mg/d qd
纳多洛尔	无	40 ~ 80mg/d qd
噻吗洛尔	无	2.5 ~ 10mg/d bid
蔡比洛尔	β_1	5mg/d qd
比索洛尔	β_1	2.5 ~ 10mg/d
艾司洛尔	β_1	500 μ g/kg 负荷 50 ~ 100 μ g/(kg · min) 负荷
拉贝洛尔	无	200 ~ 600mg/d bid
吲哚洛尔	无	2.5 ~ 7.5mg/d tid

表 2-10 缺血性心脏病钙离子拮抗剂的常规用量

药物	药效持续时间	常用剂量
二氢吡啶类		
硝苯地平(缓释·控释)	长效	30 ~ 180mg/d qd
氨氯地平	长效	5 ~ 10mg/d qd
非洛地平(缓释)	长效	5 ~ 10mg/d qd
伊拉地平	短效	2.5 ~ 10mg/d bid

药物	药效持续时间	常用剂量
尼卡地平	短效	20 ~ 40mg tid
非二氢吡啶类		
地尔硫草		
速释	速效	30 ~ 80mg qid
缓释	长效	120 ~ 360mg/d qd
维拉帕米		
速释	速效	80 ~ 160mg tid
缓释	长效	120 ~ 480mg/d qd

表 2-11 缺血性心脏病硝酸酯制剂的常规用量

制剂	剂量	起效时间(min)	持续时间
舌下硝酸甘油	0.3 ~ 0.6mg prn	2 ~ 5	1 ~ 7min
硝酸甘油喷雾剂	0.4mg prn	2 ~ 5	1 ~ 7min
口服二硝酸异山梨酯	5 ~ 40mg tid	30 ~ 60	4 ~ 8h
口服单硝酸异山梨酯	10 ~ 20mg bid	30 ~ 60	6 ~ 8h
口服缓释单硝酸异山梨酯	30 ~ 120mg qd	30 ~ 60	12 ~ 18h
2% 硝酸甘油软膏	0.5 ~ 2.0tid	20 ~ 60	3 ~ 8h
经皮硝酸甘油贴膜	5 ~ 15mg qd	>60	12h
静脉硝酸甘油	5 ~ 200 μ g/min	<2	输液过程中

(二) 介入治疗

1. 介入治疗一般适应证 稳定型心绞痛经药物治疗效果不好或不稳定型心绞痛具有:①心肌缺血的客观证据;②左室功能正常或轻度减退;③单支或多支冠状动脉局限狭窄大于 50%。

2. 介入治疗的禁忌证

- (1) 狭窄小于 50%;
- (2) 左主干狭窄 > 50% 并多支非局限病变;
- (3) 严重左心功能不全。

(三) 外科治疗

冠状动脉搭桥术适应证

- (1) 左主干严重狭窄 (> 50%);
- (2) 左主干等危症:左前降支和回旋支近段重度狭窄 (> 75%);
- (3) 三支病变,特别是当左室功能不全时(LVEF < 50%)。

(四) 纠正危险因素

戒烟,低脂饮食,减轻体重。对糖尿病、高血压、高血脂等应积极予以治疗。适度运动。

(曾玉杰 吴文静)

第九节 急性心肌梗死

急性心肌梗死根据心电图有无 ST 段抬高,可以分为 ST 段抬高型心肌梗死和非 ST 段抬高型心肌梗死两种类型。

诊断

(一) ST 段抬高型心肌梗死

下列情况,出现两种或三种即可诊断:①缺血性胸痛;②心电图动态改变;③心肌标记物动态改变。

1. 缺血性胸痛 呈持续性,一般超过 30 分钟,休息和含服硝酸甘油不能缓解。

2. 心电图动态改变

(1)超急性期:出现高尖 T 波或原倒置的 T 波突然直立。这是血管闭塞后心外膜下心肌损伤的特征性改变,持续 10 余分钟至数小时。

(2)急性期:ST 段抬高至 ST 段回到等电位线,是心肌损伤的表现,发病数小时至数日内出现,并可见异常 Q 波。

(3)演变期:从 ST 段回落到等电位线开始至倒置 T 波恢复正常或 T 波恒定不变,约在发病数日至数周出现。

(4)陈旧期:发病后数月至数年,倒置的 T 波恢复正常或持续不变,多数遗留有异常 Q 波或 QS 波。

(5)左束支传导阻滞,W-P-W 综合征,起搏心律或陈旧心肌梗死的患者出现 ST 段抬高性心肌梗死时,心电图无明显变化。但是新发生的左束支传导阻滞可视为心肌梗死的心电图变化。

(6)急性右心室梗死往往和下壁心肌梗死同时存在,心电图变化主要表现在 $V_{3R} \sim V_{5R}$ 的 ST 段抬高。急性正后壁心肌梗死 $V_1 \sim V_5$ 导联呈高 R 波和 ST 段压低(镜像改变),此时应加做 $V_7 \sim V_9$ 导联心电图可

以进一步明确。

3. 血清心肌标记物

(1) 肌钙蛋白 I (cTnI) 或肌钙蛋白 T (cTnT): 起病 3 ~ 4 小时后升高, cTnI 在 11 ~ 24 小时达高峰, 7 ~ 10 天恢复正常; cTnT 在 24 ~ 48 小时达高峰, 10 ~ 14 天恢复正常。敏感性和特异性均很高, 但持续时间长, 对判断是否有新的梗死不利。

(2) 肌红蛋白: 起病后 2 小时升高, 12 小时达高峰, 24 ~ 48 小时恢复正常。出现早, 敏感性高, 有早期辅助诊断作用。

(3) CK - MB 和 CK: 起病后 4 小时升高, 16 ~ 24 小时达高峰, 3 ~ 4 天恢复正常, 有较高的特异性, 对早期 (< 4 小时) 诊断有重要价值, 其升高程度能较准确地反映梗死范围, 其高峰时间是否提前有助于判断溶栓治疗是否成功。

(4) LDH: 发病 6 ~ 12 小时升高, 2 ~ 3 天达高峰, 持续 1 ~ 2 周才恢复正常, 对就诊较晚的患者有一定诊断价值, 特异性也较低, 如: 肺栓塞、肝病、肾病、骨骼肌疾病等均升高。

(二) 非 ST 段抬高型心肌梗死

非 ST 段抬高型心肌梗死与不稳定型心绞痛在发病机制方面很相似, 治疗方面因而也很相似。所不同的是非 ST 段抬高型心肌梗死有局灶性或(和)心内膜下心肌梗死。

特别提示

不稳定型心绞痛出现 cTnI 或 cTnT 和(或) CK - MB 阳性时, 即可诊断为非 ST 段抬高型心肌梗死。

鉴别诊断

见表 2 - 12。

表 2 - 12 心肌梗死的鉴别诊断

诊断	心电图表现	确诊方法
心包炎	急性期除 aVR 外, 各导联 ST 弓背向下抬高, 慢性期 T 波倒置, 无异常 Q 波出现	超声心动图
心肌炎	ST - T 改变, 有时 Q 波出现	心肌标记物
主动脉夹层	无 ST - T 改变, 或非特异性的 ST - T 改变, 累及冠脉时可有典型的心肌梗死改变	经食管超声心动图、CT、MRI 或主动脉造影

诊断	心电图表现	确诊方法
气胸	新出现的胸前导联 R 波递增不良,急性 QRS 电轴偏移	胸片
肺栓塞	I 导联 S 波加深,Ⅲ导联 Q 波显著 T 波倒置,胸导联过渡区左移,右胸导联 T 波倒置	肺通气 - 灌注扫描, D-二聚体,螺旋 CT
急性胆囊炎	下壁 ST 段抬高	腹部 B 超或放射性核素扫描

治疗

(一) 治疗策略

(1) 心肌梗死患者,如果心电图连续 2 个或 2 个以上导联 ST 段抬高 $>1\text{mm}$,且无禁忌证者应进行再灌注治疗(溶栓治疗、急诊 PCI 或急诊旁路手术)。

(2) 如果 ST 段压低和(或)T 波倒置,应考虑不稳定型心绞痛或非 ST 段抬高型心肌梗死,需进一步观察心电图动态改变,并行心脏标志物检查。溶栓对无 ST 段抬高的急性心肌梗死患者可能有害。

(二) 基本治疗(除非有绝对禁忌,否则均应给予)(表 2-13)

表 2-13 药物治疗

药物	禁忌证	剂量	附注
氧气			除非低氧血症,不建议用超过 6 小时
止痛药		前壁心梗用吗啡(1 ~ 5mg iv st,每 5 ~ 10 分钟再重复一次),下壁心梗用哌替啶,因哌替啶具有迷走神经松弛作用	吗啡会造成 BP 下降和心率下降,此时可将腿抬高、补液、给予阿托品。使用止痛剂应注意呼吸抑制作用
抗血小板药物		阿司匹林 160 ~ 300mg(嚼服),7 天后 100mg qd 氯吡格雷负荷 300mg,以后 75mg qd	只给 100mg,需 2 天才会有抗血小板作用。而给 160mg,约 20 分钟就有抗血小板作用。如对阿司匹林过敏,可用噻氯吡啶、氯吡格雷代替

续表

药物	禁忌证	剂量	附注
硝酸酯类药物	显著心动过缓或心动过速,右室梗死慎用	5~10 μ g/min ivgtt,若需要每5~10分钟增加5~20 μ g/min,最大剂量200 μ g/min	不要在急性期使用长效口服硝酸酯类药物(如硝酸异山梨酯),出现以下情况,停止用药:①症状消失。②血压正常者血压下降<10%。③高血压患者血压下降<30%或SBP不可<90mmHg。④HR:绝对不可>110次/分。BP下降太多的处理:腿抬高、补液、多巴胺
β 受体阻滞剂	HR<60次/分,SBP<100mmHg,中重度心力衰竭,外周低灌注征象,房室传导阻滞,PR>0.22,I度、II度、III度AVB,严重COPD	应选择不具有内源性拟交感神经活性的 β 受体阻滞剂	
ACEI		如无禁忌(SBP<100mmHg,双侧肾动脉狭窄),应在24小时内应用,6周后再加以评估是否继续使用	
低分子量肝素		1mg/kg,皮下注射,bid,连用5~7天	

(三) ST段抬高型心肌梗死再灌注治疗

ST段抬高型心梗应早期接受血管再通术,包括溶栓、急诊介入治疗或外科搭桥治疗。

1. 溶栓治疗(详见第十六节心血管疾病的溶栓、抗栓治疗)

(1)适应证:①持续性胸痛 \geq 半小时,含服硝酸甘油症状不缓解。②心电图ST段抬高至少在两个相邻的导联>0.2mV(胸导)或0.1mV(肢导);或提示AMI病史伴左束支传导阻滞的。③自胸痛开始计时,发病时间<12小时。④若患者来院时已是发病后12~24小时,心电图ST段抬高明显,伴有严重胸痛者并经过选择的患者仍可溶栓。⑤年龄<75岁。

(2)禁忌证:①活动性内脏出血。②疑似主动脉夹层。③BP>180/110mmHg。④既往出血性脑卒中。⑤较长时间的心肺复苏。⑥近

期头部外伤。⑦出血性视网膜病变。⑧妊娠。

(3)使用方法

1)链激酶:150万U静脉滴注,60分钟内滴完,对链激酶过敏和既往使用过的禁用。

2)尿激酶:150万U静脉滴注,60分钟内滴完。

3)rt-PA:100mg在90分钟内静脉给予,先静脉注入15mg,继而30分钟内静脉滴注50mg,其后60分钟内再滴注35mg。用rt-PA前先用肝素5000U静脉注射,用药后继续以肝素每小时700~1000U持续静脉滴注共48小时,以后改为皮下注射7500U每12小时一次,连用3~5天。肝素/低分子量肝素无论是否接受再灌注治疗,均至少使用肝素48小时治疗(APTT,1.5~2倍)。

(4)溶栓后冠状动脉再通判定标准

1)临床判断:①胸痛2小时内基本消失;②心电图抬高的ST段于2小时内回降>50%;③2小时内出现再灌注心律失常,前壁心梗出现加速性室性自主心律,下壁心梗出现心动过缓;④血清CK-MB酶峰值提前出现(14小时内)。

以上具备2条以上(①和③组合除外)才可以考虑溶栓成功。

2)冠状动脉造影判断:根据造影结果及闭塞远端血管前向血流灌注状态分为4级。

3)TIMI分级:

0级:闭塞远端血管无前向血流灌注。

1级:病变远端血管有前向血流灌注,但不能充盈远端血管床。

2级:经3个以上心动周期后病变远端血管才完全充盈。

3级:在3个心动周期内造影剂完全充盈病变远端血管。

通常2和3级代表治疗成功。但现在一致认为只有3级才是真正治疗成功。

2. 急诊介入治疗

(1)适应证

1)一般认为:医院需要具备的条件是PCI手术广泛开展,具备能在发病90分钟内完成球囊扩张;手术室需要具备的条件是每年行200例以上PCI手术,其中至少36例为治疗STEMI的急诊PCI手术;同时要求手术室具备心脏外科手术能力;术者需要具备的条件是个人每年行75例以上PCI手术。当以上医疗条件具备时,在症状出现12小时内,STEMI(包括真后壁心肌梗死)或心肌梗死合并新发(或可疑新发)左束支传导阻滞患者应该行直接PCI手术。

2)特别考虑:①直接PCI应尽快进行,要求从接诊患者(或患者进

院)到完成球囊扩张时间控制在90分钟内。②设定A为预计的入院至球囊扩张时间,B为入院至开始注射溶栓剂的时间;在症状出现3小时内的前提下,如果 $A - B < 1$ 小时,一般认为适合行PCI手术;如果 $A - B > 1$ 小时,一般认为适合溶栓治疗(使用纤维蛋白特异性溶栓剂)。③症状出现3小时以上时,一般认为适合直接PCI手术,同时要求患者入院到完成球囊扩张时间尽量短,必须控制在90分钟内。④在心梗后发生36小时内发生休克,并且患者年龄小于75岁伴ST段抬高或左束支传导阻滞患者,此类患者在休克发生的18小时内需要血运重建。除非患者不愿意或有禁忌证不支持此项治疗。⑤严重慢性心力衰竭和(或)肺水肿(Killip 3级)患者,在症状出现12小时内应该给予直接PCI手术治疗。要求从接触患者到完成球囊扩张的时间尽量短(目标90分钟内)。

(2) 禁忌证

1)行直接PCI时,如果患者没有血流动力学障碍,对于非梗死血管不做PCI。

2)STEMI发病超过12小时的无症状患者,如果血流动力学和电生理状态稳定,则不应进行直接PCI。

3. 急诊冠状动脉搭桥术 当PCI失败合并持续缺血症状、血流动力学不稳定、药物治疗无效、合并机械性并发症(室间隔缺损、二尖瓣反流)时,为I类适应证;有心源性休克,为IIa类适应证。所有的机械性并发症,均应立即手术。因为此类患者变化很快,初期稳定者也可能急转直下,所以紧急手术是必要的。此外,梗死后室壁瘤合并顽固性室性心律失常,无论是否合并心力衰竭,亦应手术。然而,这些合并症即使是紧急手术,死亡率仍然很高。

(四) 非ST段抬高型心梗与不稳定型心绞痛

两者在发病机制、治疗等方面很相似。

特别提示

治疗目的:即刻缓解缺血;

预防严重不良后果(即死亡或心肌梗死/再梗死)。

1. 一般治疗 住院卧床休息,在严密监护下进行积极治疗。胸痛持续存在的和(或)血流动力学不稳定的患者,应在CCU至少观察24小时。

2. 抗缺血治疗

(1)硝酸酯类:发作频繁的静脉用药,不频繁的可口服长效硝酸酯类药。

(2)硫酸吗啡:对用硝酸酯类药后,症状不能缓解的可考虑用静脉注射硫酸吗啡 1 ~ 5mg。

(3) β -受体阻滞剂:如无禁忌证,应尽早开始使用。

(4)钙离子拮抗剂:对于冠状动脉痉挛的患者可以使用。

3. 抗血小板治疗 阿司匹林:160 ~ 300mg/d;氯吡格雷 300mg 负荷量后,改为 75mg,qd。血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂可显著减低该类介入治疗的患者的死亡率和致死性心血管事件发生率。

4. 抗凝治疗 肝素或低分子量肝素(enoxaparin, dalteparin, fraxiparin)和抗血小板治疗联合运用是治疗不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高型心梗的一项重要进展(表 2 - 14)。但不建议对非 ST 段抬高心梗患者行溶栓治疗。

表 2 - 14 临床常用抗血栓治疗

口服抗血小板治疗	
阿司匹林	开始剂量 162 ~ 325mg, 然后 75 ~ 160mg/d
氯吡格雷	75mg/d, 需要快速起效时, 使用负荷剂量 300 ~ 600mg
噻氯匹定	250mg, 一日 2 次。需要快速起效时, 使用负荷剂量 500mg。 治疗期间, 监测血小板和白细胞计数
抗凝治疗	
法安明	120IU/kg 皮下注射, 12h1 次。最大剂量:10000IU, 一日 2 次
依诺肝素	1mg/kg, 12h1 次, 首剂可以一次静脉注射 30mg
普通肝素	60 ~ 70IU/kg 一次静脉注射(最大剂量 5000IU)后, 静脉滴注 12 ~ 15IU/(kg · h)(最大剂量 1000IU), 将 APTT 控制在对照值的 1.5 ~ 2.5 倍
静脉抗血小板治疗	
阿昔单抗	0.25mg/kg 一次静脉注射后, 静脉滴注 0.125 μ g/(kg · min)(最大剂量 10 μ g/min)12 ~ 24h
依替巴肽	180 μ g/kg 一次静脉注射后, 2.0 μ g/(kg · min) 静脉滴注 72 ~ 96h
替罗非班	0.4 μ g/(kg · min) 静脉滴注 30min, 0.1 μ g/(kg · min) 静脉滴注 48 ~ 96h

5. 有创治疗 当患者持续出现或反复出现心肌缺血症状, 无论是自发或继发性, 有无心电图变化, 或出现休克、严重肺充血、持续性低血压, 都是早期做冠状动脉造影的 I 类适应证。若解剖情况合适, 可直接做介入治疗, 和(或)置入主动脉气囊反搏(intraortic balloon pump coun-

terpulsation, IABP), 或选择外科手术治疗。

(五) 并发症

1. 心力衰竭 心肌大面积坏死, 机械性损伤(如心脏破裂、乳头肌功能失调)或右室梗死均可导致。当心肌梗死面积占左心室的 20% 时即可引起心力衰竭, 超过 40% 将导致心源性休克。心力衰竭是住院期间死亡的主要原因。临床上 Killip 分级与死亡率有关, 对临床运用有指导意义(表 2-15)。

表 2-15 急性心肌梗死心功能 Killip 分级

Killip 分级	死亡率
I 级: 无明显心力衰竭	4%
II 级: 肺部啰音 < 50% 肺野	10%
III 级: 急性肺水肿, 全肺大、小干湿啰音	20% ~ 25%
IV 级: 心源性休克	70%

面对这种患者应先放 Swan-Ganz 导管。一方面作为治疗参考, 另一方面可监测血流动力学状况。根据 Swan-Ganz 导管所得数据将这类患者分为三组, 处理方法见表 2-16。

表 2-16 三组患者治疗比较

CVP	PCWP (mmHg)	SBP (mmHg)	心指数[1/ (min · m ²)]	判断	治疗
正常 或 ↑	> 15	> 100	< 2.5	左心力衰竭	1. 减少后负荷 可用硝酸酯类或硝普钠 2. 增加心输出量 多巴酚丁胺 3. 血压 多巴胺 4. IABP
-	> 15	< 90	< 2.5	心源性休克	1. 升高血压 去甲肾上腺素维持血压 80 ~ 90mmHg, 而后改成多巴胺或合用其他变力药物 2. IABP 在多巴胺剂量调至 10mg/(kg · min) 仍无法维持血压时考虑
↑	正常或 ↑	< 100		右室梗死	补液直到 LVEDP 达到 20mmHg

注: CVP—中心静脉压; PCWP—肺毛细血管楔压; SBP—收缩压。

若经上述处理仍无法稳定生命体征, 应考虑植入 IABP 及急诊冠状动脉造影以决定是否行 CABG 或 PCI。

2. 心律失常 急性心肌梗死发生后 4 小时之内有心律失常者高达 93%，其中大约 20% 是室速或室颤，是急性心肌梗死早期死亡的主要原因。

(1) 室性心律失常

1) 室性早搏: 频发、多源或舒张早期室性早搏易引起室性心动过速或室颤, 应积极治疗, 常用药物: β 受体阻滞剂、胺碘酮、利多卡因。

2) 室颤: 非同步电复律(单相波 200 ~ 360J, 双相波 100 ~ 200J)。

3) 室性心动过速: 血流动力学稳定的患者, 胺碘酮 10 ~ 15 分钟内静脉推注 150mg, 继之以 1.0mg/min 剂量持续静脉点滴。血流动力学不稳定的或药物治疗无效的, 应尽早行同步电转复。

(2) 室上性心律失常: 心房扑动、心房颤动多见。如无心力衰竭可给 β 受体阻滞剂、维拉帕米、地尔硫草等, 以控制过快的心室率。室上性心动过速持续超过 2 小时并且心室率超过 120 次/分, 或引起心力衰竭、休克或缺血加重, 应予同步电复律。

(3) 缓慢性心律失常: 窦性心动过缓、房室传导阻滞早期(≤ 6 小时), 因副交感神经张力增加, 可用阿托品治疗。晚期(≥ 6 小时): 因 ATP 代谢物(即腺苷)增加造成, 应给予氨茶碱。药物治疗无效的 II 度 II 型房室传导阻滞、III 度房室传导阻滞、双束支传导阻滞、心率低于 40 次/分, 可植入临时起搏器。

3. 梗死后心绞痛 处理与不稳定型心绞痛相同, 若药物治疗效果不佳时, 应考虑 IABP、PCI 或 CABG。

4. 心包炎 因出现时间不同分为两种, 见表 2-17。

表 2-17 早期心包炎与 Dressler's 综合征

	早期心包炎	Dressler's 综合征
时间	AMI 之后 4 天内, 很少持续超过 2 ~ 3 天	2 周 ~ 2 个月, 甚至到 2 年
特点	卧位或深吸气会加重胸痛	不适, 发热, 心包摩擦音, WBC \uparrow , ESR \uparrow
治疗		首选阿司匹林
预后		二者皆与死亡率无关

(六) 二级预防

应针对患者的危险因素进行二级预防。对高血压、血脂异常、糖尿病进行积极治疗, 戒烟、控制体重等。

(曾玉杰 吴文静)

第十节 心导管检查和心脏病的介入治疗

心脏病的介入检查和治疗包括以下几项。

心导管及动脉造影

(一) 适应证

1. 冠状动脉疾病,包括心肌梗死
2. 瓣膜性心脏病
3. 先天性心脏病
4. 主动脉夹层动脉瘤
5. 心肌病
6. 心脏移植

(二) 禁忌证

1. 绝对禁忌 心导管室设备不足或人员技术不熟练。
2. 相对禁忌 ①严重心力衰竭;②近期脑中风(少于1个月);③感染;④电解质不平衡;⑤妊娠;⑥贫血或急性胃肠出血;⑦未能控制的血液病;⑧不合作患者。

(三) 增加危险性的因素

1. 左主干疾病
2. 三支病变
3. 重度主动脉疾病
4. 血容量不足
5. 左心室功能不全($EF < 35\%$)
6. 糖尿病
7. 高龄
8. 急性心肌梗死
9. 主动脉夹层动脉瘤
10. 不稳定型心绞痛
11. 脑中风
12. 重度肺动脉高压

(四) 术前准备

- (1) 向患者解释手术过程、手术风险和获益,签署知情同意书。
- (2) 患者的肾功能、电解质、出血时间、凝血酶原时间、血色素、须在正常范围内或偏离不大。心电图、胸片及其他实验室检查皆需完成。
- (3) 备皮。
- (4) 开辟静脉通路。
- (5) 禁食 4 小时以上(确定下午做者,早餐后禁食即可)。

(五) 术后患者管理要点

- (1) 患者伤口经压迫止血后回病房需平卧 24 小时(股动脉穿刺),桡动脉穿刺者可不必平卧。注意伤口处的皮肤颜色及肿胀,有无再出血,远端动脉搏动情况。
- (2) 随时注意血压、心率、尿量。回到病房 12 小时内至少每 3 小时记录 1 次。
- (3) 怀疑动脉栓塞时,需紧急请外科会诊。
- (4) 止痛剂视情况需要时给予。

经皮冠状动脉腔内成形术、冠状动脉内支架植入术

(一) 患者选择

- (1) 对于有心绞痛的患者,尽管在最好的药物控制下仍有胸痛或客观缺氧的证据。
- (2) 患者的选择需由临床及冠状动脉造影图像加以区别。
ACC/AHA 冠状动脉病变分型见表 2-18。

表 2-18 ACC/AHA 冠状动脉病变分型

A 型病变(成功率高, >85%, 风险低)	
局限性(长度 <10mm)	无或有轻度钙化
中心性	未完全闭塞
容易到达	非开口处病变
管壁光滑	未累及大分支
无血栓	非成角病变(<45°)
管状狭窄(长度 10~20mm)	中、重度钙化
偏心性	完全闭塞(<3 个月)

续表

B 型病变(中等程度成功率,60%~85%;中等危险性)	
近端血管中度迂曲	开口处病变
管壁不规则	分叉处病变,需导丝保护
冠脉内血栓	成角病变($>45^\circ$,但 $<90^\circ$)
C 型病变(低成功率, $<60%$;高危险性)	
弥漫性(长度 $>20\text{mm}$)	有重要边支不能保护
近端血管严重迂曲	易碎的退化静脉桥病变
完全闭塞(>3 个月)	严重成角病变($>90^\circ$)

(二) 术前准备事项

(1) 非侵入性心肌缺血检查如运动心电图、核医学检查、多巴酚丁胺负荷超声心动图要先做,以决定先扩张哪条冠状动脉。

(2) 冠状动脉造影确定冠状动脉狭窄的程度,用来决定成功扩张的机会,冠状动脉造影可与冠状动脉扩张术一起做或分两个阶段做。

(3) 术前准备与心导管术前准备相同。

(4) 需备压积红细胞 6 袋,并通知心外科医生,因扩张术的并发症如急性血管闭塞,有时需做急诊 CABG。

(三) 术后注意事项

需视患者症状追踪心电图及心肌标记物的变化。

(四) 出院用药与随访

(1) 出院用药应包括阿司匹林,及先前的抗心绞痛药物如钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂或硝酸甘油。

特别提示

(2) 对于植入金属裸支架患者,服用阿司匹林 162~325mg,每日 1 次至少一个月,然后 75~162mg,每日 1 次维持,氯吡格雷 75mg,每日 1 次至少 1 个月,最好持续用药 12 个月。对于植入药物洗脱支架患者,如果没有高出血风险,氯吡格雷 75mg,每日 1 次至少 12 个月;植入雷帕霉素支架患者,阿司匹林 162~325mg,每日 1 次至少 3 个月,然后 75~162mg,每日 1 次维持;植入紫杉醇支架患者,阿司匹林 162~325mg,每日 1 次至少 6 个月,然后 75~162mg,每日 1 次维持。

(3) PCI 后 2~6 个月需回来随访,可安排运动心电图、核医学及多巴酚丁胺负荷超声心动图,若有变化,应建议心导管检查,以确定有无再狭窄。

经皮球囊二尖瓣成形术(PBMV)

(一) 病例选择

- (1) 有症状的二尖瓣狭窄且伴随 2 级以下的二尖瓣关闭不全。
- (2) 3 级以上的主动脉关闭不全并非禁忌。
- (3) 根据超声心动图评分及临床症状将患者分为好、一般、差(表 2-19)。

表 2-19 适合行经皮球囊二尖瓣成形术的病例

好	超声心动图积分 < 8 窦性心律 年轻 体格检查发现开瓣音
中	超声心动图积分 9~11 房颤或正常窦性心律
差	超声心动图积分 ≥ 12 房颤 年龄 > 70
禁忌证	重度瓣下纤维化/钙化 超声心动图发现左房血栓 近期栓塞病史 严重的相关冠状动脉疾病,经不起冠状动脉造影,可通过 CABG 治疗 相关的二尖瓣反流 ++ 或更多 其他经不起外科手术的瓣膜病或冠状动脉疾病

(二) 术前准备事项

- (1) 确定没有禁忌证。
- (2) 经胸前及食管超声订出超声心动图积分,见表 2-20。
- (3) 经胸前超声了解二尖瓣钙化、纤维化的情况,这有助于判定扩张能否成功。
- (4) 术前准备同心导管检查,需备血、通知心外科医生。

表 2-20 二尖瓣狭窄的超声心动图分级

瓣叶增厚

- 1 级:瓣叶增厚接近正常(4~5mm)
- 2 级:瓣叶中部正常,边缘部明显增厚(5~8mm)
- 3 级:整个瓣均匀增厚(5~8mm)
- 4 级:整个瓣叶组织明显增厚(8~10mm)

瓣叶活动度

- 1 级:仅瓣尖粘连活动受限,其他部位活动较好
- 2 级:瓣叶基部及中部活动下降
- 3 级:舒张期主要是基部前向运动
- 4 级:舒张期瓣叶没有或仅有极轻微的前向运动

瓣叶钙化

- 1 级:瓣叶单区域回声增强
- 2 级:瓣叶边缘散在回声增强
- 3 级:回声增强延及瓣叶中部
- 4 级:瓣叶组织大部分广泛回声增强

瓣下病变

- 1 级:邻近瓣叶腱索轻微增厚
- 2 级:腱索增厚累及近端 1/3
- 3 级:腱索增厚缩短累及近端 1/3
- 4 级:腱索广泛增厚缩短累及乳头肌

(三) 术后注意事项

(1) 注意有无心包压塞或脑中风。

(2) 回病房后,若二尖瓣关闭不全的杂音变大,心跳加快,可能因二尖瓣膜破裂而造成肺水肿,可给予血管扩张剂、利尿剂加以控制,并考虑有无手术必要。

(3) 其他与心导管检查后患者相同。

(4) 可用超声心动图追踪术后二尖瓣情况如反流是否增加、二尖瓣面积。

(四) 出院随访

(1) 超声随访术后二尖瓣面积,有狭窄可重新手术。

(2) PBMV 经房间隔所作小孔,大部分会在 3~6 个月自然关闭,少部分仍保有小量分流,肺血流量/体循环血流量($Q_p/Q_s < 1.5$),一般没

有影响。

射频消融

(一) 适应证

- (1) 心内传导系统异常的检查如窦房结、房室结、His 束。
- (2) 区分室上性及室性心动过速及其治疗。
- (3) 寻找效果好的抗心律失常药物。
- (4) 评估有症状的心动过缓或晕厥的原因。

(二) 术前准备事项

- (1) 最好有患者发作时的 12 导联心电图, 如 WPW 旁路可由 12 导联心电图判定其大概位置。
- (2) 余同做心导管前的准备。

(三) 术后注意事项

- (1) 注意观察动静脉穿刺处。
- (2) 注意有无心包压塞。
- (3) 余同心导管检查后的患者。

永久起搏器

(一) 适应证

必须先排除各种可逆因素, 如药物、缺血、电解质紊乱。

- (1) 伴有临床症状的任何水平的完全或高度房室传导阻滞。
- (2) 束支 - 分支水平阻滞, 间歇发生 II 度 II 型房室阻滞, 有症状者; 在观察过程中阻滞程度进展、H - V 间期 $> 100\text{ms}$ 者, 虽无症状, 也是植入起搏器的适应证。

(3) 病窦综合征或房室传导阻滞, 心室率经常低于 50 次/分, 有明确的临床症状, 或间歇发生心室率 < 40 次/分; 或有长达 3 秒的 R - R 间隔, 虽无症状, 也应考虑植入起搏器。

(4) 由于颈动脉窦过敏引起的心率减慢, 心率或 RR 间期达到上述标准, 伴有明确症状者, 起搏器治疗有效; 但血管反应所致的血压降低, 起搏器不能防治。

(5)有窦房结功能障碍及(或)房室传导阻滞的患者,因其他情况必须采用具有减慢心率的药物治疗时,为了保证适当的心室率,应植入起搏器。

(二)术前准备事项

确定患者没有感染活动、无出血倾向。

(三)起搏方式的选择

起搏方式的选择尽量以维持心房-心室顺序激活的模式为宜。房室结正常者选AAI,异常者选DDD。当然还要视患者的活动量、经济能力及年龄而定。

(四)随访

- (1)需卧床休息3~5天,告诉患者与装起搏器同侧的手不可抬高。
- (2)若有感染而无法以药物或外科手术治疗,应换另一边装。
- (3)术后3天要做心电图或用心电图监测确定电极尚在原位。
- (4)因电池寿命有限,发现比原来设定心跳减少10%以上时要入院做检查,在病房可用磁性方法或遥测方法找出毛病。

心内膜心肌活检

(一)适应证

1. 绝对适应证 心脏移植随访。
2. 相对适应证 病毒性心肌炎;继发性心肌病(淀粉样变、血色病);原发性心肌病(扩张型、肥厚型、限制型)。

(二)术前准备事项

与做心导管相同,常在心导管检查后做。

(三)术后注意事项

- (1)注意有无心包压塞:任何气促或血压下降均不可掉以轻心。
- (2)急性心包压塞不一定积液很多,但患者躁动,气促很明显,超声心动图可用于诊断。
- (3)立即通知心外科及CCU准备做心包穿刺。

外周血管球囊扩张术及支架置放术

(一) 患者选择

根据血管的部位和症状而定,一般而言以 70% 的狭窄和 30mmHg 的压力差作为处置的标准。

(二) 术前准备事项

同心导管检查。

(三) 术后注意事项

大致同冠状动脉扩张,有支架置放的患者必须给予口服氯吡格雷。其他注意事项包括:

(1) 颈动脉置放支架的患者,30% ~ 50% 会发生显著低血压,必须住院观察 1 天。

(2) 肾动脉狭窄患者于支架放置后血压常急剧下降,必须谨慎使用降压药。

(四) 随访

如有症状再发,做超声心动图评估再狭窄。

(王 勇 吴文静)

第十一节 心脏瓣膜病

心脏瓣膜病是由于多种原因引起单个或多个瓣膜结构异常,导致瓣膜狭窄和(或)关闭不全。心室或主、肺动脉根部扩张亦可致继发性瓣膜关闭不全。

二尖瓣狭窄(mitral stenosis, MS)

大多为风湿性心脏病(RHD)造成。2/3 为女性。所有风湿性心脏病中以 MS 为主的占 40%。正常人二尖瓣口面积(MVA)为 4 ~ 6cm²; 小于 1.5cm² 时左房压增加,小于 1.2cm² 时左房压升高依次后传引起

肺静脉、肺毛细血管和肺动脉压被动升高,多致肺淤血;小于 1.0cm^2 时轻度活动便有症状,能存活最小二尖瓣面积约 $0.3\sim 0.4\text{cm}^2$ 。

(一) 临床症状与体征

1. 症状 可有呼吸困难、咳嗽、咯血、声嘶及血栓栓塞等。

2. 临床体征

(1)“二尖瓣面容”;

(2)心尖区第一心音亢进和开瓣音,提示前叶柔顺活动,如钙化僵硬,则第一心音减弱和(或)开瓣音消失;

(3)开瓣音在第二心音后发生越早提示左房压较高和狭窄严重;

(4)心尖区有低调的隆隆样舒张中晚期杂音,常伴舒张期震颤,以左侧卧位、呼吸末及活动后杂音更明显;

(5)肺动脉高压时,胸骨左下缘可扪及右室收缩期抬举样搏动,肺动脉区第二心音亢进;

(6)于胸骨左上缘可闻及短收缩期喷射样杂音和递减型高调哈气性舒张早期杂音(Graham - Steel 杂音);

(7)当右室扩大伴三尖瓣关闭不全时,胸骨左缘第4、5肋间有全收缩期吹风样杂音。

(二) 并发症

有心律失常(心房颤动多见)、急性肺水肿、血栓栓塞、右室衰竭、感染性心内膜炎及肺部感染等。

(三) 诊断与鉴别诊断

中青年患者心尖区隆隆样舒张期杂音伴X线或心电图示左房增大,一般可诊断风湿性二尖瓣狭窄,确诊有赖于超声心动图。心尖区舒张期隆隆样杂音尚见于下列情况,应与鉴别:通过二尖瓣口的血流增加;Austin-Flint杂音;左房黏液瘤。

(四) 治疗

1. 内科治疗

(1)预防风湿热治疗感染性心内膜炎。

(2)产生心力衰竭时除传统治疗外(如利尿剂、洋地黄等),应特别注意心室率。因二尖瓣狭窄在心跳特别快时因舒张期充盈时间缩短,这也是患者常因突发快速心房颤动时产生肺水肿的原因。如洋地黄不足以将心室率降至理想范围亦可加上 β 受体阻滞剂或地尔硫草等药

物。产生心房颤动的患者、已有栓塞病史及伴有左房血栓的患者应终生服用抗凝剂,通常有心房颤动表示二尖瓣狭窄严重程度严重。

2. 介入和手术治疗 药物控制下心功能(NYHA)仍未达Ⅱ级以上症状者,可考虑经皮球囊二尖瓣成形术(PBMV)或外科手术。PBMV术前须做食管超声检查以排除左心房血栓,一般认为此为禁忌证。其他PTMV的禁忌证如严重的瓣膜下纤维化或钙化,伴随严重的冠状动脉心脏病且仅能做CABG者,其他瓣膜病已需手术者,及超过中度以上的二尖瓣关闭不全。

二尖瓣关闭不全(mitral regurgitation, MR)

二尖瓣关闭不全分急性和慢性。急性二尖瓣关闭不全的原因有腱索断裂或感染性心内膜炎等。慢性二尖瓣关闭不全的病因有二尖瓣脱垂综合征、风湿性心脏病、感染性心内膜炎、冠心病或胶原病等。

(一)病理生理

心脏收缩时血液自左室流回左房,致左房和左室容量负荷骤增,左室急性扩张能力有限,总的左室心搏量增加不足以代偿反流量,故前向的心输出量减少,严重可致休克。急性期左房压急剧增加导致肺淤血,甚至急性肺水肿、肺动脉高压及左心力衰竭。

(二)临床症状与体征

轻度二尖瓣关闭不全仅有轻微的劳力性呼吸困难,严重者很快出现急性左心力衰竭,甚至发生急性肺水肿或心源性休克。收缩期杂音是其最突出的体征,为全收缩期常呈吹风样,并向腋下、左肩胛下传导。

(三)诊断与鉴别诊断

慢性者心尖区有典型杂音伴左室增大,急性者如突发呼吸困难,心尖部有收缩期杂音,X线心影不大而肺淤血明显而有病因者,确诊有赖于超声心动图。需与三尖瓣关闭不全及室间隔缺损相鉴别。

(四)治疗

目的为减少反流,增加前向的心输出量,及减少肺淤血。无症状者不需要药物治疗。有症状者以血管扩张剂为首选药物,如ACEI和肼苯达嗪等。尽量维持窦性心律,若发生心房颤动则以洋地黄或 β 受体阻

滞剂控制心室率;应用利尿剂减轻肺淤血症状。

对急性的二尖瓣关闭不全,在血压正常的患者硝普钠可以作为首选药物,剂量 $0.5 \sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。氰化物中毒症状有头痛、呕吐、意识不清或昏迷,肾功能不全尤应注意。硝酸酯类:不能耐受硝普钠者可用,特别是有冠状动脉疾病者,剂量由 $5 \mu\text{g}/\text{min}$ 开始,可至 $200 \mu\text{g}/\text{min}$ 。多巴胺:剂量不超过 $10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。如有血压偏低则需并用强心剂或主动脉球囊反搏(IABP)。

外科手术:手术时机以心力衰竭症状及左心室功能决定。

特别提示

例如症状是心功能(NYHA)Ⅲ级以上就需要手术治疗。而重度反流且症状轻微者何时手术?一般认为超声检查LVEF小于0.6或LVESD $\geq 40\text{mm}$ 应考虑手术。

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)

(一)病因

主动脉瓣狭窄可由于风心病、先天性瓣膜狭窄、退行性病变或大的赘生物阻塞瓣口等原因引起。

(二)临床表现

1. 症状 成人主动脉瓣狭窄的自然病史潜伏期较长,可无症状,一般出现症状晚,最常见于60岁以后,一旦出现未缓解则预后很差。

(1)呼吸困难;

(2)心绞痛;

(3)晕厥或接近晕厥,多发生于直立、运动中或运动后即刻,少数在休息时发生,由于突然脑缺血引起。

2. 体征

(1)心脏听诊:典型收缩期喷射性杂音在 S_1 稍后或紧随喷射音开始,止于 S_2 前,为吹风样、粗糙、递增-递减型,在胸骨右缘第2或左缘第3肋间最响,向颈动脉、胸骨左下缘和心尖区传导,常伴震颤。

(2)其他:动脉脉搏出现细迟脉,可触及颈动脉震颤。

3. 诊断和鉴别诊断

(1)诊断:典型的杂音可以诊断,确认有赖于超声心动图。

(2)鉴别诊断:需与梗阻性肥厚型心肌病及先天性主动脉瓣上狭窄相鉴别,多有赖于超声心动图。

4. 治疗

(1) 内科治疗:传统内科治疗皆不能改善预后,因此一旦有症状便应手术。

(2) 人工瓣膜置换术:只要患者有晕厥、心绞痛和劳累有气急等状况之一,就应考虑手术。

(3) 经皮球囊主动脉瓣成形术(PTAV):年轻人的先天性 AS 可以考虑 PTAV;成人的退化或风湿性 AS 则 PTAV 无效。

主动脉瓣关闭不全(aortic regurgitation, AR)

(一) 病因

- (1) 瓣膜疾病;
- (2) 主动脉根部疾病;
- (3) 急性主动脉瓣关闭不全。

(二) 临床表现

1. 症状

(1) 急性:轻者无症状,重者出现左心力衰竭和低血压症状。

(2) 慢性:可多年无症状。最先主诉与心搏量增多有关,如心悸、心前区不适、头部强烈搏动感。晚期可出现左心力衰竭表现,常有体位性头昏,晕厥罕见,心绞痛少见。

2. 体征

(1) 急性:严重的急性患者病情重,心动过速常见,外周血管剧烈收缩,发绀,有时肺充血和肺水肿。周围血管征不常见。心尖搏动可正常。收缩压、舒张压和脉压正常或舒张压稍低,脉压稍增大。心脏听诊可有 S_1 或消失, P_2 亢进, S_3 常见。主动脉瓣舒张期杂音较慢性者短而调低,由于左心室舒张压上升使之与主动脉压差很快下降所致。如出现 Austin-Flint 杂音多为舒张中期杂音。

(2) 慢性:心脏杂音的特点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,坐位并前倾和深呼气时易听到:第一心音减弱,心底部可听及收缩期喷射音。

周围血管征有点头征及水冲脉等。

(三) 并发症

有感染性心内膜炎及室性心律失常。

(四) 诊断与鉴别诊断

典型的主动脉瓣关闭不全的舒张期杂音伴周围血管征可诊断,超声心动图可确诊。与 Graham-Steel 杂音区别,其见于严重肺动脉高压及伴肺动脉扩张所致肺动脉瓣关闭不全等。

(五) 治疗

治疗以控制血流动力学稳定后外科手术为宜,慢性主动脉瓣关闭不全的内科治疗主要为血管扩张剂、利尿剂、洋地黄等。急性者住院死亡率即高达 50% ~ 90%。慢性之重度 AR5 年存活率为 75%,10 年为 50%,但若有心力衰竭则只有 4 年或 2 年的存活期,目前知道 LVESD 大于 60mm 或 LVEF < 25% 手术之死亡率较高且左室功能术后恢复机会较少。手术死亡率约 2% ~ 6%,紧急手术则死亡率增至 10%,80% 的患者有症状的改善;25% ~ 50% 的患者 LVEF 会有进步。

三尖瓣关闭不全 (tricuspid incompetence TI)

(一) 病因、病理

三尖瓣反流通常继发于肺动脉压增高或右室流出道梗阻引起的右心室扩张合并右心室压力增高。较罕见的病因是右侧感染性心内膜炎和右室梗死引起右室乳头肌功能不全。

(二) 症状、体征和诊断

除了心输出量减少的症状外,重度三尖瓣反流的唯一特异性症状是右室压力增高传导到颈静脉,引起颈静脉反流波,并可触及颈静脉搏动。肝淤血可引起右上腹不适。右房增大时常可发生心房扑动和颤动,使心输出量进一步减少,并可突然诱发重度心力衰竭。轻度三尖瓣反流和肺动脉高压引起的全收缩期杂音是高音调的,而重度的和原发性三尖瓣反流的杂音是中等频率的。收缩期杂音在吸气时增强 (Carvallo 征),通常杂音在第 4、5 肋间靠近胸骨处和上腹部最易听到。但如果右心室占据了原心尖部位,则杂音在心尖部位最清楚。

ECG 示不同程度的右室负荷过重,取决于三尖瓣反流的严重程度和是否继发于肺动脉高压。P 波高尖和 V_1 导联出现 QR 波,是右房增大、负荷过重和右室肥厚的典型表现。X 线检查见心影向右增大,并示上腔静脉增宽和右房增大;而右室增大使心影向左增大。Doppler 和二

维超声心动图能确诊三尖瓣反流。心导管检查和右心室造影能直接显示三尖瓣反流。

(三) 治疗

通常患者能耐受三尖瓣反流许多年,即使反流较重。继发于左心瓣膜病变的肺动脉高压与右室压力增高,经手术治疗病变后,可以好转。在做二尖瓣手术时常同时做三尖瓣瓣环成形术以解除三尖瓣反流,可预防术后发生心输出量减少等并发症引起的死亡。

三尖瓣狭窄 (tricuspid stenosis, TS)

(一) 病因、病理

三尖瓣狭窄几乎总是风湿性的,常同时伴有显著的二尖瓣狭窄,但有些患者以三尖瓣狭窄为主。

(二) 症状、体征和诊断

三尖瓣狭窄患者除了有颈静脉巨大“a”波引起的颈部震动样不适外,主要症状是心输出量降低引起的乏力和肝脏肿大引起的右上腹不适。窦性心律时在胸骨左缘第4肋间或上腹部可听到收缩期前杂音,吸气时杂音增强。舒张期杂音在第一心音前的渐增音势消失。除非有心房颤动,通常没有像二尖瓣狭窄那样的舒张中期隆隆样杂音。ECG示右房负荷过重,在下壁导联和 V_1 导联P波高尖。X线片示右房增大和上腔静脉增宽。心导管检查可显示跨三尖瓣压力阶差。超声心动图示右房增大和二尖瓣的EF斜率下降缓慢。

(三) 治疗

1. 药物治疗 应用利尿剂,控制心房颤动的心室率。
2. 外科治疗 对三尖瓣跨瓣压差大于5mmHg或瓣口面积小于 2.0cm^2 者应行手术治疗。需做三尖瓣交界分离术的重度三尖瓣狭窄是很少见的。

(李宪伦)

第十二节 感染性心内膜炎

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是指微生物感染心内膜或邻近的大动脉内膜伴赘生物形成。按病程进展、有无人工瓣膜和是否静脉药瘾者分为急性、亚急性、自体瓣膜、人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎。

病因与病原微生物

(一) 病原微生物

1. 自体瓣膜心内膜炎 急性者主要由金黄色葡萄球菌引起。亚急性者,草绿色链球菌最常见。真菌、立克次体、衣原体和螺旋体为少见的致病微生物。

2. 人工瓣膜心内膜炎(prosthetic valve endocarditis, PVE) 发生于人工瓣膜置换术后 60 天内者为早期 PVE, 60 天以后发生者为晚期 PVE。早期者,致病菌约 1/2 为葡萄球菌(主要为表皮葡萄球菌);晚期以草绿色链球菌为主。

3. 静脉药瘾者心内膜炎 致病菌主要为金黄色葡萄球菌。

(二) 基础病因

风湿性及退行性心脏瓣膜病、先天性心脏病(PDA、VSD、二叶型主动脉瓣、法洛四联症、主动脉缩窄)、伴反流的二尖瓣脱垂、肥厚梗阻型心肌病及长期中心静脉插管、留置漂浮导管等。本病在压差小的部位(如 ASD、大 VSD)或血流缓慢时(AF、HF)少见。瓣膜狭窄者亦较反流者少见。静脉药瘾者 IE 大多累及正常瓣膜,三尖瓣受累占 50% 以上。

临床表现

(一) 症状

中低度不规则热($<39^{\circ}\text{C}$)、盗汗、疲乏、体重减低、关节疼痛,常伴进行性贫血。

(二) 体征

1. 心脏杂音 出现新的反流性心脏瓣膜杂音或原有杂音性质、强度发生变化,呈粗糙响亮或乐音样特点。

2. 周围体征 ①锁骨以上皮肤、结合膜、口腔黏膜处淤点;②指和趾甲下裂片状出血;③Roth 斑(视网膜卵圆形出血灶中心具有白色小点);④Osler 结(指和趾垫的红或紫色痛性结节);⑤Janeway 结节(手掌及足底部斑片状出血性皮损、无压痛);⑥病程久者部分出现杵状指(趾)、脾大。

(三) 并发症

1. 心 ①充血性心力衰竭,多见于主动脉瓣受损者。②主动脉瓣周或心肌脓肿,可引起房室和(或)束支传导阻滞等。③冠脉栓塞致急性心肌梗死。

2. 动脉栓塞 左侧 IE 引起体循环栓塞,右侧 IE 可引起肺动脉栓塞,肢体大动脉栓塞主要由真菌性 IE 引起。

3. 细菌性动脉瘤 多见于亚急性者。

4. 转移性脓肿 多见于急性 IE。

5. 神经系统 ①脑栓塞;②细菌性动脉瘤;③脑出血;④脑脓肿、化脓性脑膜炎不常见。

6. 肾 ①肾栓塞和肾梗死;②免疫复合物所致局灶性和弥漫性肾小球肾炎、甚至肾功能衰竭。

诊断

本病的肯定诊断有赖于手术获得心内组织、赘生物、周围栓子的组织学和细菌学的直接证据。临床诊断目前仍主要采用 1981 年 Von Reyn 等提出的标准,内容如下:

(一) 基本可以确诊为感染性心内膜炎

1. 持续性阳性血培养(至少应有 2 次血培养送检,如仅送检二三次,所有标本均须为阳性结果;如 ≥ 4 次血培养送检,则至少 70% 的标本应为阳性结果)伴有以下一项 ①新出现的反流性杂音;②心脏易患因素伴血管现象(微血管炎所致周围征、肾小球肾炎或动脉栓塞表现等)。

2. 阴性或间歇性阳性血培养(指血培养阳性率未达上述持续性阳性血培养的标准)须伴有以下三项 ①发热;②新出现的反流性杂音;③血管现象。

(二) 可能为感染性心内膜炎

(1) 持续性阳性血培养伴有以下一项:①心脏易患因素;②血管现象。

(2) 阴性或间歇性阳性血培养须伴有以下三项:①发热;②心脏易患因素;③血管现象。

(3) 非心脏外原因所致的草绿色链球菌阳性血培养至少2次,并伴有发热者。

另外,超声心动图的阳性结果、特别是摆动的心内赘生物或心肌脓肿,亦支持IE诊断。一般赘生物直径 $\geq 3\text{mm}$ 才能被检出,故未探及者亦不能排除IE,经食管超声可提高诊断敏感性。

特别提示

血培养是最具诊断价值的检查项目,且有助于筛选抗生素。对未经治疗的亚急性IE,应于第一天内至少间隔1小时采血一次,共3次。已用过抗生素者,停药2~7天后重复采血。急性IE,应于3小时内间隔1小时共抽取3个标本后即开始治疗。为提高血培养的阳性率,可选择四肢不同部位血管采血,每次采血量 $\geq 10\text{ml}$,分别做需氧和厌氧培养至少3周,必要时培养基需补充特殊营养或采用特殊培养技术。为避免污染,不要经输液用的静脉导管(或静脉鞘)采血。

在确定有感染的患者,可有正细胞正色素性贫血,血沉增快,中性白细胞增多,免疫球蛋白增加,循环血液中有免疫复合物,类风湿因子阳性,但均缺乏特异性。

鉴别诊断

亚急性IE,应注意与急性风湿热、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IE,应与金黄色葡萄球菌、淋球菌和革兰阴性杆菌所致败血症鉴别。

治疗

(一) 抗生素治疗

治疗原则:①高血药浓度;②长疗程;③首选杀菌抗生素;④联合用

药;⑤早期治疗。

1. 经验性治疗 在分离出致病菌前,对非吸毒者的亚急性病例选用高剂量青霉素 G,必要时加用氨基糖苷类;自身瓣的急性 IE(包括吸毒者的右心 IE)病例应针对金葡菌用药。

2. 已知致病微生物的治疗 应根据药敏实验选择抗生素,疗程 4~6 周,对于耐药或毒力强者至少应达 8 周。多采用静脉给药。治疗方案见表 2-21。

表 2-21 常见致病菌治疗方案

草绿色链球菌、牛链球菌	
<65 岁,无肾功能衰竭或第八对脑神经损害	青霉素 G1000 万~2000 万 U/d,iv,分 4~6 次;加庆大霉素 1mg/kg,每 8h iv 或 im 一次,共 2~4 周
>65 岁,有肾功能衰竭或第八对脑神经损害	青霉素 G,共 4 周
青霉素过敏	头孢唑林,1~2g,iv,每 6~8 小时 1 次,或头孢曲松 2g/d,iv 或 im,共 4 周
青霉素和头孢菌素过敏	万古霉素 15mg/kg(<1g),iv,每 12 小时 1 次,共 4 周
A 族链球菌、肺炎球菌	青霉素 G,200 万 U,每 6 小时 1 次,iv;或头孢唑林 2g,每 8 小时 1 次,iv,共 2~4 周
肠球菌、其他耐青霉素链球菌	氨苄西林 2g,每 4 小时 1 次,iv,加庆大霉素 1mg/kg,每 8 小时 1 次,iv;或万古霉素 15mg/kg(<1g),每 12 小时 1 次,iv,加庆大霉素同上,共 4~6 周
金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌	奈夫西林或苯唑西林 2g,每 4 小时 1 次,iv,共 4~6 周
青霉素过敏	头孢噻吩 2g,每 4 小时 1 次,或头孢唑林 2g,每 6 小时 1 次,iv,共 4~6 周
青霉素和头孢菌素过敏 或耐甲氧西林菌株所致	万古霉素 4~6 周

注:如有严重感染播散,每一方案在开始 3~5 天加用庆大霉素。

对于 PVE 者应在自体瓣膜 IE 的用药基础上,延长疗程为 4~8 周,任一方案均应于开始 2 周加用庆大霉素。

(二) 外科治疗

适应证:①严重瓣膜反流致心力衰竭;②真菌性 IE;③难以控制的感染(持续培养阳性);④虽适当抗生素治疗仍反复发作大动脉栓塞伴超声检查证实有赘生物($\geq 10\text{mm}$);⑤瓣周或心肌脓肿伴心脏传导阻滞;⑥瓣膜破坏、腱索或乳头肌断裂;⑦多数的早期 PVE。

预防

(一) 推荐预防的心脏病

人工瓣膜置换术后、有 IE 病史、体肺循环分流术后、先心病(心内高速分流者:室间隔缺损、法洛四联症、动脉导管未闭等)、风湿性瓣膜病、马方综合征、肥厚型心肌病(主动脉瓣下狭窄)二尖瓣脱垂伴反流等患者。在接受可因出血或明显创伤而致暂时性菌血症的手术或器械操作时,应给予预防措施。

(二) 不推荐预防的低危心脏病

孤立的继发孔房缺、超过6个月的无心内人工补片的心内缺损修补术后、无反流的二尖瓣脱垂、既往冠脉搭桥术、心脏起搏器置入术后等。

(叶小钧)

第十三节 心肌疾病

扩张型心肌病(DCM)

是一种主要累及心肌不明病因的疾病,以心房、心室扩张、心室收缩功能下降为特征的心肌疾病。多数患者病因不明,可能与病毒感染、免疫反应异常及神经激素活性有关。

(一) 病理生理及临床特征

心房、室扩张,不同程度的心肌肥厚是解剖学的重要表现。通常伴有有症状的心力衰竭。由于心房、心室的扩张影响到瓣膜,因此普遍存在三尖瓣和二尖瓣反流,大于50%的患者有房性和室性心律失常,并且是这部分患者中发生猝死的主要因素。

(二) 临床诊断

1. 临床表现 乏力、疲劳、劳力性呼吸困难及心律失常是最常见的临床特征。早期扩张心肌病可无症状,晚期或严重心肌病有端坐呼吸和夜间阵发性呼吸困难,并可出现水肿和严重的心律失常或肺动脉栓塞。

2. 实验室检查

(1)心电图:室性心律失常及房室或室内传导阻滞其中以左束支

传导阻滞最为常见。心电图的其他异常,如心室肥大、ST-T改变和异常Q波亦常见。但是,扩张性心肌病的心电图表现不具特征性。

(2)超声心动图:超声心动图对扩张心肌病早期确诊极有价值,现已取代了其他检查方法。扩张性心肌病的超声特点为:心房和心室扩张,常见左心室弥漫性低动力,左心室的收缩和舒张功能均降低,也有表现为左心室节段性低动力或无动力的。此时应与陈旧性心肌梗死鉴别。二维多普勒超声心动图还可以区分肥厚性或者限制性心肌病、心包性疾病、瓣膜疾病。

(3)心内膜心肌活检:由于创伤较大,并且所提供的信息有限。有些心内膜心肌活检可以提供有价值信息的心肌病,如心肌淀粉样变性、糖原累积病和血色病等,从创伤较小的皮肤、口腔黏膜或直肠黏膜取活检也可提供诊断信息,故这种检查不作为常规方法使用。

3. DCM 的诊断标准

(1)LVEDd > 5.0cm(女)和 > 5.5cm(男)

(2)LVEF < 45% 和(或)Fs < 25%。

(3)LVEDd > 2.7cm/m²,并排除引起心肌损害的其他疾病,如高血压、冠心病、酗酒、心律失常、系统性疾病、心包疾病、先心病、肺心病等。

(三) 治疗

对有症状患者的药物治疗与心力衰竭的治疗是相同的。治疗策略包括控制体内钠水潴留减轻前负荷,使用血管扩张剂减轻后负荷。在无禁忌证的情况下使用β-受体阻滞剂。建议使用流感和肺炎球菌疫苗预防感染。

1. 室性心律失常 扩张性心肌病易发生快速性室性心律失常, NYHA IV级的患者易发生心性猝死,发生进行性泵衰竭的可能性更高。由于抗心律失常药物致心律失常的副作用,在伴有心力衰竭的无症状的迟发的室性早搏和非持续性室速患者中使用抗心律失常药物不能提高生存率,甚至会增加致死率。扩张性心肌病(非缺血性的)会增加心性猝死的发生。早期应用可达龙预防猝死是没有意义的。早期植入体内心脏转复装置(ICD)对预防猝死是否有利的证据不足。对缺乏支持的室速进行电生理检查的价值很有限。较为积极的治疗包括使用β受体阻滞剂,调整电解质平衡,停止使用抗心律失常药物。

2. 心脏同步治疗 在有症状的心力衰竭患者中使用心脏同步治疗是有意义的。

3. 长期口服抗凝药物 在左室功能障碍的患者中使用抗凝药物并未减少风险。在既往有血栓事件发生,心房颤动或发现有左室内血

栓的患者必须使用抗凝药物,并应将 INR 控制在 2.0~3.0 之间。

4. 免疫抑制剂的使用 泼尼松、硫唑嘌呤、环孢素可以在经过组织活检证实有心肌炎存在的患者中谨慎使用,但其效果尚未证实。

5. 外科治疗 早期瓣膜疾病和冠状动脉疾病需通过评估并有确实的指征。冠心病患者中的一部分通过冠状动脉血运重建可减轻缺血并可能改善收缩功能。在进行其他必须的外科手术前或在心脏移植前使用主动脉内球囊反搏或心室辅助装置稳定患者情况是必要的。在有严重的二尖瓣狭窄的患者进行二尖瓣成形术或置换术可减轻症状。当患者的心力衰竭症状在药物治疗无效的情况下,可以进行心脏移植术。

肥厚型心肌病(HCM)

指心室肥厚,左室腔缩小,收缩功能正常或增高,舒张功能损害为特征的心肌疾病。先天性的肥厚型心肌病在早期的发作(一般在10岁之前)与高血压(HTN)有关。多数病例与遗传有关,在肌球蛋白重链基因产生突变并以正染色体优势进行多样的表型传递和外显率。后天的肥厚型心肌病通常发生在有慢性 HTN 的成年患者。

(一) 定义及分类

目前临床分为左室肥厚型和右室肥厚型。左室肥厚型分为

1. 非对称性左室肥厚 ①室间隔肥厚为主可见左室流出道梗阻型及左室流出道无梗阻型。②左室中部肥厚为主型。③心尖部肥厚为主型。④后部室间隔和(或)侧壁肥厚型。

2. 对称性肥厚 又称向心性肥厚,其中室间隔肥厚型占 80%~90%。根据二维超声可分为 I 型,室间隔前部肥厚型; II 型,室间隔弥漫性肥厚型; III 型,室间隔及前侧壁肥厚型; IV 型,后部室间隔,心尖部室间隔及前侧壁肥厚型。

(二) 病理生理改变

典型表现的心肌病是以室间隔心肌肥厚(不对称肥厚)为特点,但也可能是所有心室段平均增厚。该疾病可以分类成左室流出道梗阻和非左室流出道梗阻型。通常表现为心室舒张延迟或顺应性减低,并可能导致肺充血。心肌氧供-氧需失衡造成心肌缺血是第二位的原因。主动脉瓣下心肌肥厚经常造成二尖瓣前叶收缩期前向运动,导致左室流出道受阻。

(三) 临床表现

包括呼吸困难、心绞痛、心律失常、晕厥、猝死。查体可见心浊音界向左扩大,心尖搏动向左下移位;并可在胸骨左缘下段可听到收缩中期或晚期喷射性杂音,部分患者伴收缩期震颤,此杂音可因心脏负荷改变(站立、Valsalva 动作)或心肌收缩力增强而增强,它是由左心室流出道梗阻引起;第二心音可有反常分裂等。

(四) 诊断与鉴别诊断

有肥厚型心肌病家族史和临床症状的应高度怀疑,通过超声心动图可确诊。超声心动图的主要表现是左心室壁或(和)室间隔厚度 $\geq 15\text{mm}$,室间隔和左室游离壁厚度比值常在 1.3 以上。此外,超声心动图还可以显示心肌肥厚的部位、心腔大小及有无左室流出道梗阻。多普勒血流测试在静息状态和激动状态下左室流出道与主动脉压力阶差 $\geq 30\text{mm}$ 等为梗阻性 HCM。超声心动图还可检出二尖瓣前叶收缩期前向运动(SAM 现象),从而可以确定有无左心室流出道狭窄。心尖肥厚型心肌病的二维超声心动图显示左心室腔呈黑桃样形状,有诊断意义。肥厚型心肌病的收缩功能早期是正常的,主要表现为舒张功能异常,至晚期发生心力衰竭时收缩功能才有降低。

肥厚型心肌病的心电图表现主要为左心室肥大和 ST-T 改变,在某些类型如心尖肥厚型心肌病,心电图 I、aVL、 $V_4 \sim V_6$ 导联可见巨 T 倒置,倒置最深处在 V_3 导联,可达 15mm。

通过包括病史和体检,经胸超声心动图,24~48 小时 Holter,运动试验的检查可以对患者进行危险分层。

鉴别诊断:

特别提示

(1) 风湿性心脏病二尖瓣关闭不全:虽均可有收缩期杂音,但超声检查无室间隔肥厚,故可鉴别。

(2) 主动脉瓣狭窄:超声检查可见主动脉瓣开放小于 16mm。

(3) 室间隔缺损:杂音部位相似,但心尖部无杂音,多普勒超声可见分流。

(4) 冠状动脉粥样硬化性心脏病:均可有心绞痛、心电图 ST-T 改变、异常 Q 波,但冠心病多有易患因素,超声检查无室间隔肥厚。

(五) 治疗

减轻症状,预防心内膜炎发生,心律失常,猝死。在对无症状的患者的治疗上是有争议的,尚没有确实的证据证明药物治疗是有益的。所有的肥厚型心肌病的患者均应避免紧张的身体活动,包括许多体育比赛。

(1) β 受体阻滞剂:可以通过减低心肌收缩力和心率来减轻肥厚型心肌病患者的症状。但是,在长期治疗中症状会出现复发。

(2) 钙通道阻滞剂:维拉帕米和地尔硫草作为特殊的钙通道阻滞剂可以改善肥厚型心肌病患者的症状,主要因为其可以增加心室舒张容积。

特别提示

二氢吡啶类钙通道阻滞剂由于其血管扩张作用应避免在左室流出道梗阻的患者应用,药物的使用应从低剂量开始,在给有流出道受阻的患者使用药物时应谨慎的逐步增加药物剂量。在患者症状允许的情况下,药物剂量应在相隔数天至数周后再增加。

(3) 利尿剂:利尿剂可以通过减少肺静脉压力从而改善肺充血症状。

(4) 硝酸盐和血管扩张剂:此类药物因有可增加左室流出道压力差的危险,故应禁止使用。

(5) 房性和室性心律失常在肥厚型心肌病患者中很普遍。患者对室上性和室性快速心律失常的忍耐力较低,应积极的治疗干预;当心律失常造成血流动力学的变化危及安全时应进行心脏复律术。地高辛已确定对在肥厚型心肌病的治疗中是禁止使用的,因为其有潜在的加重梗阻的副作用。心房颤动应尽可能转为窦性心律。地尔硫草、维拉帕米和 β 受体阻滞剂可以在心脏复律前应用,以便控制室率。普鲁卡因酰胺、双异丙吡胺、可达龙可以用于对心房颤动的长期治疗控制心率。非持续性室性心动过速(NSVT)的患者应使用 Holter 以评估是否有增加猝死的风险。总之,通过药物治疗控制上述心律失常的益处尚未确定,而抗心律失常药物的致心律失常的风险则在使用中增加。在肥厚型心肌病伴有高危的心性猝死(SCD)的患者为预防风险而使用介入性电生理检查,目前仍有争议。高危的患者应考虑植入 ICD。

(6) 房室顺序起搏:可改善 HCM 的症状。

(7) 预防心内膜炎:预防心内膜炎是有必要的。

(8) 抗凝治疗:在阵发性和慢性心房纤颤中推荐使用抗凝药物。

(9) 外科与介入治疗:对改善症状有效,但并未显示可以改变 HCM 的病程演变。对频繁发作症状的患者通常可以行室间隔部分切开-切除术,根据情况同时行二尖瓣置换术。酒精室间隔消融术是基于导管介入完成的一种手术,是作为外科室间隔部分切开-切除术的另一种临床选择。与外科的手术成功标准相比,它在减轻梗阻和症状上的效果与外科手术近似。

(10) 由于 HCM 具有常染色体显性遗传特点,所以高危 SCD 患者的直系血缘亲属应进行遗传方面和常规检查。常规检查应包括体格检查和二维多普勒超声检查。

(11) 心脏移植:有心力衰竭症状的终末期 HCM 患者应考虑心脏移植。

限制型心肌病(RCM)

其表现为心肌淀粉样变性或类肉瘤病造成浸润性病理改变。少数病因包括糖原累积症,雷-阿病,心内膜纤维化,高嗜酸细胞症。

(一) 病理生理和诊断

由于心肌浸润性表现导致心室舒张期不正常的充盈和不同程度的收缩功能障碍。多普勒超声分析可以发现心肌变薄同时伴或不伴收缩功能障碍,不正常的舒张充盈图形和心内压增高。ECG 可表现为传导系统异常或低电压,与之相对照的是心室肥厚表现出高电压。心导管检查可发现 RV 和 LV 充盈压增高。右室心内膜组织活检可以确诊该病。但是在区分限制性心肌炎和本病时通常非常困难,因为二者有相似的临床主诉和血流动力学表现,但是这是很罕见的情况,限制型心肌炎可以通过外科治疗缓解。

鉴别诊断:

特别提示

与缩窄性心包炎鉴别较困难,缩窄性心包炎可见 X 线检查心包钙化影,一般心脏不增大,有第二心音分裂,心包叩击音,无杂音。心电图可普遍性 T 波倒置,无心室肥厚、异常 Q 波、束支传导阻滞。两侧心室血流动力学改变相近。

(二) 治疗

1. 常规治疗 不宜劳累,防止感染,治疗以对症为主。包括使用利尿剂减轻肺及其他组织的充血,在左室收缩功能障碍时应用地高辛。患者为心肌淀粉样变性时,地高辛的毒性会显著增加,因此不宜使用。

2. 特殊治疗 主要针对造成疾病的原因进行治疗。心肌血色素沉着症可通过放血或使用螯合剂,从而延缓疾病的进展。目前,任何治疗均不能逆转心脏淀粉样变性的进展过程。

(李宪伦 王嘉莉)

第十四节 心包疾病

急性心包炎

包括急性纤维蛋白性心包炎(干性心包炎),及渗液性心包炎(湿性心包炎)。

(一) 病因

1. 感染 细菌(包括结核杆菌)、病毒等。
2. 肿瘤 原发性、继发性。
3. 自身免疫 风湿热及系统性红斑狼疮等其他胶原组织疾病。
4. 内分泌、代谢 尿毒症、甲状腺功能减退症。
5. 邻近器官疾病 急性心肌梗死、胸膜炎。
6. 病因不明 急性非特异性心包炎。
7. 先天性异常 心包缺损、心包囊肿。
8. 其他 外伤、心脏手术后、放射治疗、药物等。

目前我国仍以结核性最常见,而国外报道则以急性非特异性心包炎为主。

(二) 临床表现

1. 症状

(1)胸痛:常出现于心前区或胸骨后,可放射至肩部、背部、颈部等,吸气、咳嗽和体位改变时疼痛加重,患者常被迫采取坐位前倾姿势以减轻疼痛。

(2)呼吸困难:是心包渗液时最突出的症状。

(3)其他症状:发热、干咳、嘶哑等。

2. 纤维蛋白性心包炎体征 心包摩擦音最具特异性,常见的听诊部位在心前区,以胸骨左缘第3、4肋间最明显,坐位、前倾位更易听到。

3. 渗液性心包炎体征

(1)心浊音界向两侧扩大,呈绝对浊音。

(2)心尖搏动减弱,位于心浊音界左缘的内侧或不能扪及。

(3)心音低而遥远。

(4)Ewart征:即背部左肩胛角下呈浊音、语颤增强和支气管呼吸音。

(5)Rotch征:即胸骨右缘第3~6肋间出现实音。

(6)颈静脉怒张、肝肿大、下肢水肿、腹水等。

4. 心脏压塞征象

(1)颈静脉怒张。

(2)收缩压下降,舒张压不变,脉压减小,可出现休克征象。

(3)奇脉:吸气时收缩压下降1.3kPa(10mmHg)或更多,伴有脉搏减弱或消失。

特别提示

血压突然下降或休克、颈静脉显著怒张、心音低弱、遥远等,称Beck三联征,可作为急性心脏压塞的诊断依据。

(三) 实验室检查

1. 化验检查 感染者常有白细胞计数增加;结核性者血沉明显增快,结核菌素试验阳性。

2. X线检查 心包积液量至少要大于250ml时胸部X线方能显示心影增大。

3. 心电图

(1)常规12导联中(除aVR外)均出现ST段抬高,呈弓背向下。

(2)一至数日后ST段回到基线,出现T波平坦与倒置。

(3)T波改变持续数周至数月,然后逐渐恢复正常。

(4)无病理性Q波。

(5)心包积液时可有QRS波群低电压。

(6)心脏压塞时可见电交替。

4. 超声心动图 是检查心包积液最敏感的方法。

5. 心包穿刺、心包活检 心包液化验及心包组织病理学检查有助

于病因诊断。

(四) 诊断与鉴别诊断

根据临床表现、X线检查、心电图、超声心动图检查可做出伴或不伴有渗液的急性心包炎诊断,再结合心包穿刺、心包活检及其他实验室检查结果进一步明确病因。

鉴别诊断:

1. 急性纤维蛋白性心包炎鉴别诊断

(1)急性心肌梗死(AMI):胸痛与体位变化无关,心包摩擦音出现较晚、常在48小时后(急性心包炎者多在发病12~24小时发生);心电图呈系列特征性改变、出现异常Q波及心肌酶显著成倍增加均支持AMI诊断。

(2)胸膜炎:胸痛多在胸部两侧,胸膜摩擦音与呼吸有关,而心包摩擦音在停止呼吸后依然存在。

(3)夹层动脉瘤:胸痛较重、亦与体位改变无关,一般心电图正常,早期行超声或磁共振检查有助于鉴别诊断。

2. 与心脏扩大或心力衰竭鉴别 心包积液、心包压塞与心脏扩大或心力衰竭都有心界扩大、心音减弱及大小循环淤血表现,应注意鉴别,后者心尖波动与左侧心浊音界相一致,多能在心尖与胸骨左缘听到二尖瓣、三尖瓣相对关闭不全的收缩期杂音(心包压塞者多无杂音),肺部湿啰音明显(系列X线检查中心影快速变化而肺野保持清晰应疑及心包积液),无奇脉,超声检查有助鉴别。

(五) 治疗

(1)病因治疗。

(2)卧床休息,避免剧烈活动,直至胸痛及发热减轻。对症治疗,如用镇痛药。

(3)心包穿刺以解除心脏压塞及缓解症状。

(4)心包切开引流并用抗生素以治疗化脓性心包炎,急性非特异性心包炎反复发作者可行心包切除术。

缩窄性心包炎

最常见病因仍为结核性,心包炎急性期过后,纤维瘢痕组织形成及钙的沉着使心包广泛粘连、增厚、脏层与壁层融合。缩窄的心包致使心脏舒张受限可造成两方面后果:心室舒张期容量减少、心排血量降低及

腔静脉回流障碍、体循环淤血症。此外,吸气时静脉和左心房压力不下降,在某些患者可出现吸气时颈静脉更为扩张(Kussmaul征)。

(一) 诊断与鉴别诊断

1. 诊断 急性渗液性心包炎患者,如心界缩小,而颈静脉怒张、肝大、腹水及下肢水肿依然存在或继续加重,即应考虑有心包缩窄,如测定静脉压进行性增高则可诊断,如胸片上有心包钙化,超声有心包增厚、左室后壁舒张期变平、室间隔异常前移,CT证明有心包增厚即可确诊。50%的患者可听到心包叩击音。

2. 鉴别诊断

(1) 门脉性肝硬化:可有肝大、腹水及下肢水肿,但无颈静脉怒张及静脉压升高。

(2) 充血性心力衰竭:可见心界扩大、多有杂音(如果有二尖瓣或三尖瓣关闭不全杂音则不可能是缩窄性心包炎)与奔马律,经内科治疗后体、肺循环淤血症可明显改善,而缩窄性心包炎者往往效果较差。

(3) 限制型心肌病:其临床表现及血流动力学改变均与本病相似,鉴别诊断较困难,表2-22可供参考。

表2-22 缩窄性心包炎与限制型心肌病鉴别

	缩窄性心包炎	限制型心肌病
急性心包炎史	有	无
病情发展	缓慢	较快
心脏杂音	无	常有
心附加音	心包叩击音	病理性S ₃ 、S ₄
奇脉	常有	常无
心电图	低电压、T低倒	异常Q波、束支阻滞
STI(PEP/LVET)	正常	增加
心脏超声	心包增厚、左室后壁受压	心内膜面不规则
X线胸片	心包钙化(50%)	心内膜钙化
CT	心包增厚、粘连	心包正常
心导管	右室压力曲线呈“平方根”样 RVDP > 1/3RVSP PAWP = RAP	非“平方根”样 RVDP < 1/3RVSP PAWP > RAP(2kPa以上)
心血管造影	心包增厚 左室50%舒张期充盈量比例↑	心包不厚 比例↓
洋地黄治疗	静脉压不变	静脉压可减低

(二) 治疗

最有效的治疗方法是早期施行心包切除术,对疑有结核患者,术前

应给予抗结核药物治疗4周,并在术后继续用药1年。

(叶小钧)

第十五节 周围血管病

多发性大动脉炎

(一) 概念

多发性大动脉炎是指主动脉及其主要分支及肺动脉或冠状动脉的慢性进行性非特异性炎症,以引起不同部位的狭窄或闭塞为主,少数可发生动脉扩张形成动脉瘤。本病常为多发性,病因尚不明确。多见于年轻女性。

(二) 诊断

凡40岁以下,特别是女性,具有下列一种以上表现者应考虑本病:

(1) 脑动脉缺血症状,伴有单侧或双侧颈动脉搏动减弱或消失以及颈部血管杂音者。

(2) 单侧或双侧肢体出现缺血症状,伴有动脉搏动减弱或消失,血压降低或测不出或两侧肢体收缩压差大于10mmHg(1.33kPa)或下肢收缩压较上肢低20mmHg(2.67kPa)者。

(3) 持续性高血压伴腹背部血管杂音。

(4) 无脉病眼底改变者。

无创多普勒技术及血管造影术可明确受累血管并判断狭窄程度。

本病可分为两个阶段:

1. 活动期 可有低热、全身不适、疲乏,病变动脉处疼痛和压痛等。血沉和C-反应蛋白高。

2. 血管闭塞期 根据血管受累部位可分为三型。

(1) 头臂动脉型:病变主要累及主动脉弓和头臂血管。

(2) 主-肾动脉型:病变主要累及胸腹主动脉及其分支,特别是肾动脉。

(3) 广泛(混合)型:具有上述两型的特征,属多发性病变。

上述三型均可合并肺动脉受累。

(三) 鉴别诊断

1. 闭塞性动脉粥样硬化 多于50岁以后发病,有动脉硬化的其他临床表现和危险因素。

2. 肾动脉纤维肌性发育不良 虽常见于女性,但病变多累及肾动脉远端及分支,且缺少大动脉炎的临床表现。

3. 血栓闭塞性脉管炎 多见于有吸烟史的年轻男性,病变主要累及中小动脉。

4. 先天性主动脉缩窄 多见于男性,血管杂音位置高,全身无炎症活动表现。

(四) 治疗

1. 活动期 可应用糖皮质激素和免疫抑制剂。

2. 血管闭塞期 ①血管扩张剂,如妥拉苏林;②抗凝剂或抗血小板治疗;③高血压治疗:对双侧肾动脉狭窄或单功能肾者禁用ACEI类药物;④血管狭窄严重者可进行外科手术或经皮腔内血管成形术。

闭塞性周围动脉粥样硬化

(一) 概念

系指周围的大、中动脉由于阻塞性粥样硬化病变而致肢体血供受阻。常见病因为动脉粥样硬化。主要累及下肢的大、中动脉,上肢较少见。

(二) 诊断

1. 危险因素 50岁以上男性、冠心病、脑动脉粥样硬化、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟。

2. 典型症状 最典型的症状为间歇性跛行,动脉阻塞严重时可出现夜间休息时疼痛。

3. 体征 ①休息或行走至跛行时下肢动脉搏动减弱或消失,特别是两侧肢体的搏动有差异;②腹主动脉、髂动脉、股动脉和腘动脉杂音。

4. 实验室检查 ①多普勒速度计测定踝/肱动脉收缩压指数 <1 ;②动脉造影可确定闭塞的部位、范围及侧支循环情况。

(三) 鉴别诊断

1. 大动脉炎累及腹主动脉-髂动脉

2. 血栓闭塞性脉管炎 主要见于30岁以下有重度吸烟史的男性,

多有雷诺现象史,且上肢常同时受累。

(四) 治疗

1. 内科治疗

- (1) 控制动脉粥样硬化的危险因素(糖尿病、高血压、吸烟等);
- (2) 保护肢体免受各种外伤和刺激;
- (3) 步行锻炼,需注意出现疼痛时必须休息至完全缓解再行走;
- (4) 药物治疗:如己酮可可碱。避免应用使外周血管收缩的药物。

2. 血运重建术 包括旁路移植手术及经皮球囊扩张血管成形术。

雷诺综合征

(一) 概念

是指肢端小动脉痉挛引起手或足部一系列皮肤颜色改变的综合征。女性多见。分为原发性(雷诺病)和继发性(雷诺现象)两类。但亦有作者认为这种区分并不合理,随着时间的推移大多数患者的有关疾病迟早会被诊断出来。

(二) 病因

- (1) 结缔组织疾病、特别是硬皮病,还包括药物诱发性血管炎(麦角、 β 受体阻滞剂等);
- (2) 闭塞性动脉粥样硬化;
- (3) 神经损伤:如胸廓出口综合征;
- (4) 职业性损伤:如气锤工作者;
- (5) 其他:如冷球蛋白血症。

(三) 诊断

(1) 根据在寒冷刺激或精神紧张时典型的三相皮肤颜色的变化(苍白、发绀、潮红顺序发生)即可做出雷诺综合征的诊断,其中皮肤苍白是必须的诊断条件。

(2) 对不典型者,可参考肤色变化的其他特点:①顺序:多为第4、第5、第3、第2指,最后为拇指;②从手指末节开始,逐渐扩展至全指和手掌;③多呈对称性。

(3) 激发实验:将指(趾)浸于4℃左右的冷水中1分钟可诱发雷诺综合征的发作。

(4)对所有患者均应仔细询问病史,注意寻找上述有关基础疾病的证据。

(四)治疗

- (1)积极治疗原发病。
- (2)避免寒冷和精神刺激,强调戒烟。
- (3)重症者可应用缓解动脉痉挛的药物:钙拮抗剂、 α 受体阻滞剂、前列腺素 E 等。

血栓性静脉炎

(一)概念

血栓性静脉炎包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和血栓性浅静脉炎。DVT 多累及下肢静脉,并发肺栓塞可导致死亡。

(二)病因

1. DVT ①静脉血流淤滞,多见于长期卧床、甚至长时间旅行久坐者;②静脉壁损伤;③血液高凝状态。
2. 血栓性浅静脉炎 ①血管壁损伤,最常见的就是静脉输入高渗溶液或刺激性较大的药物;②静脉曲张患者。

(三)诊断与鉴别诊断

1. DVT

(1)症状:轻者可无症状,重者可有患肢的肿、痛。肺栓塞常为 DVT 的首发症状。

(2)体征:①受累静脉的压痛和牵拉痛。②患肢肿胀、皮肤温度升高、浅表静脉扩张等静脉阻塞体征。

(3)诊断:

特别提示

凡术后、产后或因全身性疾病长期卧床的患者,如出现上述症状及体征应高度怀疑 DVT,需行多普勒血管超声检查,必要时作静脉造影以确诊。

鉴别诊断:腓肠肌断裂、腘窝滑膜破裂或囊肿穿破、急性小腿肌炎等。

2. 血栓性浅静脉炎 根据沿表浅静脉通路发红、皮温增高、疼痛,触诊有压痛的索条即可确诊。

(四) 治疗

1. DVT

(1) 住院治疗,急性期必须卧床休息,床脚抬高 30° ;症状缓解后逐步活动,穿用弹力加压长统袜3~6个月;

(2) 肝素抗凝为首选治疗,持续静脉滴注7~10天后改为华法林口服3~4个月。

(3) 溶栓治疗目前尚有争议,常用尿激酶或链激酶;

(4) 对有出血并发症危险的患者可给予右旋糖酐;

(5) 内科治疗无效时,可作静脉血栓摘除术;

(6) 下腔静脉滤网成形术以预防肺栓塞。

2. 血栓性浅静脉炎 一般仅需对症治疗,如抬高患肢、局部热敷、口服抗炎药物等,一般不必应用抗凝剂。

(叶小钧)

第十六节 心血管疾病的溶栓、抗栓治疗

常用抗凝剂

常用抗凝剂包括肝素、低分子量肝素、香豆素类抗凝剂(华法林)等。

(一) 肝素(UFH)

分子量介于3000~30000,含低分子量肝素及高分子量肝素。

1. 药理作用

(1) 抗凝作用:①使抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)构型改变,加速AT-Ⅲ对凝血酶的中和。②中和活化的因子Ⅱa、Xa等。

(2) 对血小板的作用:高分子量肝素引起血小板功能改变,导致出血不良反应。

2. 药代动力学 单次静脉注射平均半衰期60分钟,抗凝作用持续2~6小时,皮下注射3~4小时血浆浓度达高峰,作用维持12小时。

3. 适应证

- (1) 防栓: 预防外科大手术后和有血栓前状态的患者血栓形成;
- (2) 治栓: 血管疾病如深静脉血栓、动脉栓塞、肺栓塞、弥散性血管内凝血(DIC)等, 其他疾病如急进性肾小球肾炎、急性心梗、脑血栓等。

4. 禁忌证

特别提示

- (1) 出血性疾病或有出血倾向者;
- (2) 活动性溃疡病;
- (3) 妊娠和产后、脑外科术后;
- (4) 严重心、肝、肾功能不全或有恶病质者;
- (5) 活动性肺结核、尤其并发空洞者;
- (6) 细菌性心内膜炎患者。

5. 用法

(1) 中小剂量: 外科术后、心梗、脑中风后预防血栓栓塞并发症, 5000U, 每8~12小时1次;

(2) 大剂量: 活动的深静脉血栓、肺栓塞, 负荷量5000~10000U, 维持量500~600U/kg, 24小时维持; 血透时: 首剂50~80U/kg 透析前10分钟静注, 以后500~1000U/h。

(3) 疗程: 不宜过长, 一般5~7天, 不超过10天, 长期抗凝宜过渡到口服抗凝药, 血透用: 透析结束前30分钟停药。

6. 监测 APTT: 维持于正常的1.5~2.5倍, APTT为正常对照的1.5倍时, 血浆肝素水平为0.2~0.4kU/L。

7. 不良反应

(1) 出血: 最常见、最重要并发症, 发生率8%~33%。

(2) 血小板减少: 一过性, 分中度减少和严重减少, 可伴血栓形成, 及时停药可望恢复, LMWH这种并发症较少。

(3) 骨质疏松: 少见。

(4) 血浆AT-Ⅲ水平下降: 可导致肝素抗凝作用逐渐失效, LMWH不引起AT-Ⅲ水平下降。

(5) 过敏反应: 由于制剂不纯所致, 纯化制剂发生率少于1%。

(二) 低分子量肝素

1. 药理作用(LMWH)

(1) 分子量3000~7000;

(2) 抗Xa作用强于抗凝血酶Ⅱa。

(3)皮下注射生物有效性达80%~100%,3~4小时血浓度达高峰,生物半衰期3~5小时。

2. LMWH与UFH的区别

(1)LMWH对凝血酶的作用较UFH弱,对因子Xa的作用较UFH强。

(2)UFH皮下注射生物利用度低,仅15%~20%,需静脉注射,抗Xa作用保持时间短,需6小时注射1次,而LMWH皮下注射90%被吸收,抗Xa作用可持续24小时,一天只需皮下注射2次;

(3)LMWH可释放内源性纤溶酶原活化剂,加强rt-PA和前尿激酶活性;

(4)LMWH并发出血者较UFH少;

(5)长期应用UFH可引起骨质疏松,LMWH未见此种不良反应;

(6)LMWH与血小板第4因子的相互作用小,对内皮细胞亲和力较UFH低;

(7)UFH与鱼精蛋白结合后活力被中和,LMWH与鱼精蛋白结合后仍有抗Xa作用。

3. 适应证 基本同UFH,每日只需皮下注射1~2次,且效果优于UFH。

4. 用法

(1)预防:低分子肝素钙0.1ml/10kg,每日1次,或低分子肝素钠1mg/kg,每日1次。

(2)治疗:低分子肝素钙0.1ml/10kg,每12小时1次,每日2次。

5. 监测 不需实验室监测,可根据体重、疗效、有无出血或血浆抗Xa活性调整剂量。

(三)磺达肝癸钠

1. 药理作用 本药是一种化学合成的戊聚糖化合物,可选择性间接抑制凝血因子Xa。与肝素相比,本药不干扰血小板因子IV或血小板本身,较少引起出血,对大多数患者无需监测。

2. 适应证

(1)用于膝关节成形术、髋关节修复术及全髋关节置换术后预防深静脉血栓形成。

(2)与华法林钠联用于急性深静脉血栓、急性肺栓塞(于院内初始治疗时)。

禁忌证:同肝素和低分子量肝素。

3. 用法

(1)预防术后深静脉血栓形成:膝关节成形术、全髋关节置换术者,

2.5mg 皮下注射,每日1次,持续5~9日;髌关节修复术者,2.5mg 皮下注射,每日1次,持续29~33日。

(2)与华法林钠联用于急性深静脉血栓、急性肺栓塞:体重低于50kg,一次5mg;体重50~100kg,一次7.5mg;体重大于100kg,一次10mg。均每日一次,皮下注射,持续5~9日。连续治疗,直至达口服治疗抗凝作用(INR2~3),并于最初72小时内联用华法林钠治疗。

(四)香豆素类抗凝剂(华法林)

1. 药理作用 抑制肝脏合成维生素K依赖的凝血因子:因子II、VII、IX、X等。华法林口服后90分钟血浆水平达高峰,半衰期42小时,作用时间可长达4~5天。

2. 适应证

- (1)外科术后预防深静脉血栓形成;
- (2)肺栓塞及深静脉血栓形成治疗,可用3~6个月,预防复发;
- (3)预防来自心脏的动脉栓塞(如房颤引起的动脉栓塞)。

3. 禁忌证

(1)出血性疾病,活动性溃疡,手术前、创伤后,严重肝肾功能障碍,重症高血压,细菌性心内膜炎。

(2)妊娠期。

4. 用法

特别提示

起始剂量为每天2~3mg,INR达到治疗水平以前,每天监测一次,治疗头2周,每周监测2次,INR达到稳定后,每周监测一次或更少。长期治疗者,每4周监测一次。由于华法林作用开始和消失都需一定时间,故一般先用肝素开始抗凝。

5. 监测

特别提示

预防高危术后静脉血栓形成:国际标准化比值(INR)1.5~2.5;治疗静脉血栓形成:INR2.0~3.0;心房颤动、心脏瓣膜置换术:INR2.0~3.0。

6. 副作用

(1)出血:最常见的副作用,停药,静脉注射维生素K₁12.5mg可使PT在24小时内恢复正常,对出血严重者可输注凝血酶原复合物200~400U;

(2) 皮肤出血性坏死: 不多见, 常发生于用药第 1 周, 女性多见。停药后消退, 不留后遗症。

(3) 其他: 白细胞减少、发热、肝肾功能受损、口腔溃疡等, 停药, 改肝素或抗血小板药。

7. 影响口服抗凝剂效应的因素

(1) 药物

1) 增强: 减少维生素 K 吸收: 广谱抗生素(头孢菌素、四环素等); 抑制抗凝剂分解、清除: 保泰松、胺碘酮、别嘌醇、红霉素、西咪替丁等; 影响维生素 K 氧化还原循环: 二、三代头孢菌素; 影响抗凝剂与血浆蛋白结合: 双氢克尿塞等; 其他: 异烟肼、酮康唑等。

2) 减弱: 诱导肝酶活性: 巴比妥类、利福平、灰黄霉素; 加快分解、清除: 甲状腺素, 饮酒等。

(2) 疾病: 高热、甲亢加快药物分解代谢。

(3) 遗传: 华法林受体对其亲和力减低, 治疗剂量需增加 5 ~ 20 倍。

抗血小板药

1. 阿司匹林

(1) 作用: 抑制环氧化酶, 阻止血小板聚集和释放反应。

(2) 适应证: 预防血栓形成和栓塞性疾病。

(3) 用法: 长期治疗最佳剂量为 75 ~ 150mg。如需迅速起效, 可首次给予负荷剂量 150 ~ 300mg。

(4) 副作用: 长期服用对消化道有刺激性, 严重可致消化道出血, 溃疡病者慎用。布洛芬可阻断阿司匹林的抗血小板作用, 应避免同时使用。

2. 氯吡格雷

(1) 作用: 不可逆抑制 ADP 诱导的血小板聚集, 对胶原、花生四烯酸引起的血小板聚集也有一定程度抑制作用, 还可抑制血小板黏附。

(2) 适应证: 防治动脉血栓栓塞性疾病(如缺血性心脏病、脑血管病等); 改善慢性闭塞性脉管炎、闭塞性动脉硬化患者的临床症状, 对糖尿病微血管病变也有一定防治作用。

(3) 用法: 首次负荷剂量为 300 ~ 600mg, 以后 75mg, 一日 1 次, 急性冠脉综合征患者应至少服用一年; 停药 7 天左右抗血小板作用和出血时间恢复。

(4) 副作用: 出血(发生率 1.4%)、胃肠道不适、皮疹、头痛、头晕和感觉异常, 少数患者有过敏反应, 中性粒细胞减少或血小板减少。

3. 糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂

(1)作用:能与纤维蛋白原竞争 GP II b/III a 受体上的结合位点,抑制血小板聚集。

(2)适应证:不稳定心绞痛、急性心梗等严重患者,PTCA 后冠脉血管急性再闭塞。

(3)副作用:易导致出血。

(4)药物:①阿昔单抗:0.25mg/kg 静脉推注,并继续以 10 μ g/min 速度滴注。②替罗非班:10 μ g/kg 静脉注射,随后静脉滴注 0.15 μ g/(kg·min),治疗通常持续至术后 18~24 小时,严重肾功能不全者剂量应减半。③依替巴肽:静脉注射 180 μ g/kg,继之每分钟滴注 2 μ g/(kg·min),严重肾功能不全者剂量应减半。

溶栓药物

溶栓药物为纤溶酶原激活剂,通过激活纤溶系统,使血栓中的纤维蛋白溶解。

溶栓药物分类

按对纤维蛋白的选择性分为 ①选择性:组织型纤溶酶原激活剂(t-PA,rt-PA),单链尿激酶纤溶酶原激活剂(scu-PA);②非选择性:尿激酶(UK),链激酶(SK)。

常见心血管病的抗栓及溶栓治疗

(一)急性 ST 段抬高的心肌梗死溶栓治疗

1. 溶栓治疗方法

(1)链激酶(SK)或重组链激酶:静脉溶栓时 30~60 分钟输入 150 万 U,血管再通率为 50% 左右(36%~55%)。配合肝素皮下注射 7500~10000U,或低分子肝素皮下注射,一日 2 次。SK 具有抗原性,5 天~2 年内不宜重复应用。

(2)尿激酶(UK):150 万 U 溶于 100ml 注射用水,30~60 分钟静滴。配合肝素皮下注射 7500~10000U,或低分子肝素皮下注射,一日 2 次。血管再通率为 72.6%

(3)阿替普酶(rt-PA):①全量溶栓,给予 15mg 冲击量静推,

继之 0.75mg/kg 于 30 分钟内输入(不超过 50mg), 0.5mg/kg 于 60 分钟内输入(不超过 35mg), 总量不超过 100mg, 辅以静脉肝素治疗。②半量溶栓, 给予 rt-PA8mg 冲击量静推, 继之 42mg 在 90 分钟内输入。

特别提示

两种方法在用药前均给肝素 5000U 推注, rt-PA 在用药结束后立即开始肝素静脉滴注 1000U/h, 根据 APTT 或 ACT 结果调整肝素剂量, 共输注 48 小时。

(4) 单链尿激酶型纤溶酶原激活剂(cu-PA)尿激酶前体(Pro- μ k): 为选择性溶栓剂, 据报道静脉给药 40~70mg(1 小时内)再通率 75%。

(5) 瑞替普酶: 10mU 瑞替普酶溶于 5~10ml 注射用水, 静脉推注时间大于 2 分钟, 30 分钟重复上述剂量。

2. 急性心肌梗死溶栓治疗的适应证

(1) 持续性胸痛 \geq 半小时, 含服硝酸甘油症状不缓解。

(2) 心电图 ST 段提高至少在两个相邻的导联 $> 0.2\text{mV}$ (胸导) 或 0.1mV (肢导); 或提示 AMI 病史伴左束支传导阻滞的。

(3) 自胸痛开始计时, 发病时间 < 12 小时。

(4) 若患者来院时已是发病后 12~24 小时, 心电图 ST 段抬高明显, 伴有严重胸痛者并经过选择的患者仍可溶栓。

(5) 年龄 < 75 岁。

3. 禁忌证

(1) 绝对禁忌证: ①任何时间曾发生的颅内出血; ②已知的器质性的脑血管病变(比如动静脉畸形); ③已知的恶性颅内肿瘤(原发的或转移的); ④3 个月内的缺血性卒中, 但不包括 3 小时内的急性缺血性卒中; ⑤可疑主动脉夹层; ⑥活动性出血或出血体质(不包括月经); ⑦3 个月内的明显的头面部创伤。

(2) 相对禁忌证: ①有慢性重度未控制的高血压病史; ②就诊重度未控制的高血压(收缩压大于 180mmHg 或舒张压大于 110mmHg); ③3 个月以上的缺血性卒中史, 痴呆及已知的禁忌证中未包括的颅内病变; ④损伤性或超过 10 分钟的心肺复苏, 或 3 周内行过外科大手术; ⑤2~4 周内的内出血; ⑥不能压迫的血管穿刺; ⑦5 天以前应用链激酶或对其有过敏反应时忌用链激酶; ⑧妊娠; ⑨活动性消化道溃疡; ⑩正在应用抗凝剂: INR 越高, 出血的危险越大。

4. 合并用药及注意事项

(1) 阿司匹林: 阿司匹林与 SK 合用降低病死率是单用 SK 的 2 倍,

并可明显降低非致命性再梗死和脑卒中的发生率。立即嚼服阿司匹林 300mg,以后 75 ~ 160mg/d 长期服用。

(2)肝素:用阿替普酶、瑞替普酶溶栓前,给予普通肝素 60U/kg(最大量为 4000U),溶栓后给予每小时 12U/kg(最大量为 1000U/h),将 APTT 调整至 50 ~ 70 秒,持续 48 小时。而用 SK、UK 者则需待 ACT 或 APTT 恢复至对照值 2 倍左右,纤维蛋白原含量上升至 100mg/dl 以上时再开始应用,以免增加出血的危险。滴注肝素期间,每 4 小时应测定 ACT(或 APTT),调节肝素滴速,使之维持在对照值 2 倍左右。应用 SK、UK 溶栓者,肝素的应用不必过分积极,可皮下注射,7500 ~ 10000IU 一日 2 次。

(3)氯吡格雷:药物溶栓联合应用氯吡格雷和阿司匹林,优于单用阿司匹林。首剂 300mg,以后 75mg/d 治疗 1 年。

(4)血小板糖蛋白 II_b/III_a 抑制剂:与溶栓联合没有降低病死率,出血风险增加,不建议联用。

(5)X_a 抑制剂——磺达肝癸钠:为间接 X_a 因子抑制剂,无严重肾功能不全的患者,其血肌酐水平 < 265.2 μmol/L(3mg/dl),肌酐清除率 > 30ml/min,采用尿激酶、链激酶溶栓治疗的、出血危险较高、或以往有过肝素相关性血小板减少病史或疑似的患者首选该药。初始剂量 2.5mg 静脉注射,随后 2.5mg,每天 1 次皮下注射,共 8 天或用药至出院。

5. 溶栓治疗的副作用及并发症

(1)出血:一旦发生大出血应立即输血,另外可静注 6-氨基己酸等抗纤溶药物,必要时可输注纤维蛋白原。如发生脑出血,死亡率很高。一旦出现,给予 10U 冷凝血蛋白,新鲜冻血浆可以提供 V 因子和 VIII 因子,并能增加血容量。使用普通肝素患者,用药 4 小时内可给予血精蛋白(1mg 对抗 100U 普通肝素);如果出血时间异常,可输入 6 ~ 8U 的血小板。

(2)再灌注心律失常:是另一常见重要并发症,大多为良性的,可自行缓解,但部分患者可发生室速、室颤,需电转复治疗。

(3)其他:应用 SK 的患者 9% ~ 17% 可发生一过性低血压。通常见于输注过快时,暂停输注并注升压药可逆转。另外 SK 可引起皮疹、发热等过敏反应,UK 和 rt-PA 则无此副作用。

6. 冠状动脉再通临床指征

特别提示

(1) 直接指征: 冠状动脉造影观察再通情况, 依据 TIMI 分级, 达到 TIMI II、III 级者表明血管再通。

(2) 间接指征: ①抬高最显著导联的 ST 段在溶栓 2 小时内迅速回降 $\geq 50\%$ 。②胸痛明显减轻(80%以上), 2~3 小时基本消失。③出现再灌注心律失常、房室或束支阻滞突然改善或消失、或者下壁心梗出现一过性窦性心动过缓、窦房阻滞伴有或不伴有低血压。④血清 CK-MB 酶峰提前在发病 14 小时以内或 CK16 小时以内。

具备上述 4 项中 2 项或以上者考虑再通, 但第 2 与第 3 项组合不能判定再通。对发病 6~12 小时溶栓者, 第 4 条不适用。

急性心肌梗死及急性心肌梗死溶栓后的患者, 如为外周动脉或静脉血栓栓塞的高危患者, 如前壁心肌梗死、严重左室功能不全、充血性心力衰竭、周围动脉或肺动脉血栓栓塞病史、二维超声发现心室内附壁血栓和心房颤动, 应在肝素的基础上同时应用华法林预防血栓栓塞, 目标 INR 为 2.5(2.0~3.0)。

(二) 瓣膜病

如无出血风险, 所有的瓣膜病都应接受抗栓治疗(阿司匹林或华法林)。瓣膜病(尤其二尖瓣狭窄)如果合并心房颤动或者已经发生了脑栓塞, 或者超声心动图发现左房直径明显增大($> 55\text{mm}$), 应长期口服华法林, 维持 INR 于 2.0~3.0。

(三) 换瓣术后抗栓疗法

所有机械瓣换瓣患者应接受长期(永久)口服抗凝药物治疗, 一般维持 INR 于 2.5~3.5。如果患者同时存在心房颤动或者在口服华法林抗凝过程中仍然发生了血栓栓塞, 应考虑加用阿司匹林。

生物瓣置换发生血栓栓塞的风险明显小于机械瓣, 一般术后抗凝 3 个月即可, 维持 INR 于 2.0~3.0。如果生物瓣置换患者同时合并心房颤动或者手术时发现房内血栓, 应长期口服华法林治疗; 如果既往有血栓栓塞病史, 抗凝治疗的时间应在 3~12 个月。其他情况长期口服阿司匹林即可。

(四) 非瓣膜病性心房颤动

心房颤动患者发生一次栓塞后近期复发的危险很高。建议中、小栓塞性脑梗死于脑卒中后 24 小时 CT 证实无出血,再开始抗凝;而大梗死则需推迟至脑卒中后 7 天 CT 排除延长出血后才开始抗凝治疗。

年龄大于 75 岁的持续心房颤动,应常规口服华法林抗凝治疗,维持 INR 于 1.6~2.5。

年龄在 65~75 岁之间,如果不存在其他危险因素,口服华法林或者阿司匹林都可以。年龄小于 65 岁,又不存在引起血栓栓塞的其他危险因素,口服阿司匹林即可。

低危人群定义为 60 岁以下,没有瓣膜或器质性心脏病,没有高血压、糖尿病、冠心病或甲状腺功能亢进,无需抗凝,口服阿司匹林就可以。

特别提示

强烈推荐有适应证的高危患者长期口服抗凝剂,维持目标 INR 2.5(2.0~3.0),阿司匹林的效果不如抗凝剂。

阵发性心房颤动发生血栓栓塞的风险也是增加的,是否应用华法林应该主要取决于患者是否存在引起血栓栓塞的其他危险因素。

(五) 药物或电复律

对于心房颤动大于 48 小时复律的患者,复律前应抗凝 3 周,维持目标 INR 2.5(2.0~3.0),复律成功后抗凝 4 周。

心房颤动需要紧急电复律的患者,如血流动力学不稳定或者合并冠心病、心房颤动可能复发或超声可疑心房内血栓者,应在复律前尽早同时使用静脉肝素(皮下低分子肝素)和华法林预防血栓栓塞。

(六) 肺栓塞和深静脉血栓形成(急性期溶栓详见相关章节)

在肝素或低分子肝素治疗的基础上,24 小时内同时给予华法林口服,待给肝素 4~5 日以上或连续 2 日 INR > 2.0,停用肝素,维持华法林口服 6 个月以上,维持 INR 于 2.0~3.0。

对于某些高危患者,如反复发生深静脉血栓形成或肺栓塞、特发性深静脉血栓形成、遗传因素导致的深静脉血栓形成(如因子 VL, eiden)和癌症等,用药时间应相应延长,甚至终身抗凝。

(曾玉杰)

第三章

消化系统疾病

第一节 常见症状

急性腹痛

(一) 概述

急性腹痛是常见症状,具有起病急、病情重和变化快的特点。

腹痛按其传入神经及临床表现可分为:①躯体性疼痛;②内脏性疼痛;③牵涉痛。

急性腹痛的病因有:①急性腹膜炎;②腹腔器官急性炎症;③空腔脏器梗阻和扩张;④脏器扭转和破裂;⑤缺血;⑥胸腔疾病牵涉痛;⑦中毒与代谢障碍;⑧变态反应性疾病;⑨神经系统疾病。

(二) 诊断

1. 症状

(1)起病缓急:急骤发病,常见于腹腔脏器穿孔或破裂、肠系膜动脉栓塞、胆道蛔虫;急性发病见于急性胰腺炎、胆囊炎、阑尾炎、胃肠炎、肠梗阻等。

(2)腹痛的部位:腹痛部位常为病变所在。要注意有无腹痛放射或转移,胆道疾病与膈下疾病,可引起右肩或右肩胛下疼痛;阑尾炎可引起转移性右下腹痛。

(3)疼痛的性质、程度:持续性腹痛多为炎症性疾病,如急性胰腺炎、胆囊炎、阑尾炎;阵发性腹痛多为空腔脏器痉挛或梗阻,如肠梗阻、胆绞痛、肾绞痛;持续性腹痛阵发性加重多为炎症和梗阻并存,如胆石症并感染、急性胰腺炎、胆囊炎等。腹痛程度反映病情的轻重,但要注意患者对疼痛的耐受差异,特别是老年人,对疼痛感觉迟钝。

(4)诱发、加剧和缓减疼痛的因素:进食油腻、暴饮暴食、饮酒可诱发急性胰腺炎、胆囊炎、胆石症、胃穿孔。急性腹膜炎腹痛在静卧时减

轻,腹壁加压或体位改变时加重。

(5)伴随症状:①黄疸:提示胆道系统疾病;②发热:见于腹腔脏器感染性疾病、大叶性肺炎等,发热先于腹痛多为内科性疾病,腹痛先于发热多为外科性疾病;③血尿:见于泌尿结石;④休克:见于腹腔内脏器穿孔、破裂或扭转、急性梗阻性化脓性胆管炎、急性胰腺炎、急性心肌梗死、大叶性肺炎等;⑤呕吐:见于急性胃炎、胆绞痛、肾绞痛、肠梗阻等;⑥腹泻:见于急性肠炎、痢疾等;⑦便血:见于肠系膜动脉栓塞、急性出血坏死性肠炎、缺血性肠病等;⑧排气、排便停止:见于肠梗阻;⑨贫血:见于腹腔脏器破裂。

(6)既往史:包括消化性溃疡、胆囊炎、胆石症、腹部手术、毒物接触史等。

(7)月经史(育龄女性)。

2. 体征

(1)注意生命体征、表情、体位、有无黄疸或贫血。

(2)心肺检查。

(3)腹部是检查的重点,应注意是否腹部膨隆,局部还是普遍,是否对称。胃、肠型及蠕动波,常提示幽门梗阻及肠梗阻。

特别提示

腹部压痛,是全腹还是局部压痛,及压痛最明显处。全腹压痛提示病变弥散,如弥漫性腹膜炎;局部压痛常为病变所在,麦氏点压痛提示阑尾炎。腹部肿块见于腹腔脓肿、肠套叠、肠扭转、卵巢囊肿扭转;炎性肿块常伴有压痛;肝浊音界消失常提示胃肠穿孔;腹部移动性浊音提示腹腔有渗液或出血;肠鸣音消失常提示腹膜炎、肠麻痹;肠鸣音亢进见于肠道炎症或机械性肠梗阻。

(4)肛门指诊,必要时妇产科会诊行妇科检查。

3. 辅助检查

(1)实验室检查:重点为三大常规,血尿淀粉酶。

(2)X线检查:主要是腹部透视和平片,注意立位有无膈下游离气体、气液平面。

特别提示

疑穿孔时禁忌钡餐检查,必要时可用碘水剂造影(60%泛影葡胺60~100ml)。

(3) B型超声及其他影像学检查: B超对确定有无腹腔积液、胆系和泌尿系结石、肝脾胰病变等有意义。根据病情可行CT、MRI、血管造影检查。

(4) 腹腔诊断性穿刺: 疑腹腔积液、出血或脓肿者。

(5) 心电图。

(6) 根据病情可行胃镜、ERCP、腹腔镜、结肠镜检查。

(三) 治疗

及时查明原因, 对因治疗。

(1) 禁食、输液、纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱。

(2) 胃肠减压, 针对肠梗阻、急性胰腺炎、胃肠穿孔等患者。

(3) 积极抢救休克。

(4) 抗生素预防和控制感染。

(5) 可酌情给予解痉止痛剂, 除非诊断已经明确, 应禁用麻醉止痛剂, 以免掩盖病情。

(6) 严密观察病情变化, 注意观察生命体征、腹痛情况的变化, 及有关实验室检查。

(7) 伴有下列情况应考虑外科处理: ①休克; ②突发剧烈腹痛, 持续6小时不缓解; ③有广泛明显的腹膜刺激征; ④触到包块; ⑤肝浊音界消失; ⑥高调肠鸣音。

腹水

(一) 概念

腹水是指液体在腹腔内的病理性积聚 $> 200\text{ml}$ 。腹水量增多为全身性疾病的一种表现, 通常 1000ml 以上才会出现明显的症状和体征。常见的病因有肝病、肿瘤和腹膜炎等。

特别提示

腹水常见症状有腹胀、纳差、恶心等, 合并感染时可出现发热、腹痛, 大量腹水常出现腹部压迫感、呼吸困难, 还可并发腹壁疝、胸水(最常见于右侧)。

(二) 诊断

1. 腹水的确定 体检发现移动性浊音是腹水的特征性表现, 表明腹水量达 1000ml 以上, 大量腹水还可出现腹部液波震颤。如腹水量少,

用搔弹音检查“水坑征”。B超或CT/MRI检查能检出少量腹水,引导腹腔穿刺,同时还能发现腹腔其他病变。另外,应注意肠道积气、积液、卵巢肿物、巨大肾盂积水。腹壁脂肪较厚等也可表现为腹部膨隆,应予鉴别。

2. 腹水检查

(1) 腹水外观:蛋白含量较低时为无色或淡黄色清亮透明的液体,随白细胞数增多和蛋白含量增加,腹水变混浊。红细胞计数在 $10 \times 10^9/L$ 时为粉红色,达 $20 \times 10^9/L$ 时为红色,即所谓血性腹水,最常见于原发性肝癌和卵巢癌的腹膜转移,有时亦见于肝硬化和结核性腹膜炎。甘油三酯含量增加可形成乳糜样腹水,胆汁外漏使腹水呈深棕色,恶性黑色素瘤可使腹水呈现黑色。

(2) 腹水常规检测包括比重、蛋白定性定量、细胞计数和分类,并据此将腹水分为渗出液和漏出液。漏出液一般淡黄清亮,比重小于 1.018, Rivalta 反应阴性,蛋白定量低于 $25g/L$,细胞计数小于 $0.1 \times 10^9/L$,多见于肝硬化和心肾功能不全性腹水。渗出液常混浊或脓性,比重大于 1.018, Rivalta 反应阳性,蛋白定量高于 $25g/L$,细胞计数在 $0.5 \times 10^9/L$ 以上,多见于感染和肿瘤所致腹水。

特别提示

血性腹水时的校正方法是每 250 个红细胞减 1 个白细胞。而多形核中性粒细胞(PMN)计数与是否应用利尿剂无关, $PMN > 0.25 \times 10^9/L$,且没有腹腔内感染源存在的证据,则可诊断自发性腹膜炎(SBP)。但是单纯以渗出液和漏出液区分腹水不尽合理,约 2/3 肝硬化患者和几乎所有心源性腹水的蛋白定量 $\geq 25g/L$,而 1/3 恶性肿瘤和几乎所有 SBP 则 $< 25g/L$ 。

(3) 血清 - 腹水蛋白浓度梯度 (serum-ascites albumin gradient, SAAG):即同时检测血清白蛋白与腹水白蛋白之间的差值。门脉高压造成门脉与腹水之间的高静水压梯度需通过 SAAG 产生的渗透压差来平衡,当 $SAAG \geq 11g/L$ 时,诊断门脉高压的准确率达 97%,SAAG 将腹水分为以肝硬化为主的高蛋白浓度梯度腹水和以恶性肿瘤为主的低蛋白浓度梯度腹水(表 3-1)。

(4) 继发性腹膜炎腹水具有 >2 项以下特征:①总蛋白含量 $> 10g/L$;②葡萄糖含量 $< 50mg/dl(2.8mmol/L)$;③腹水 LDH 高于血清正常高限。

(5) 淀粉酶:通常腹水淀粉酶含量仅为血清的一半,而胰性腹水淀粉酶水平可显著升高。

(6) 甘油三酯:乳糜腹水外观多数白色浑浊,乳糜试验阳性,甘油三

酯浓度大于 2.26mmol/L 。真性乳糜腹水需与假性乳糜腹水鉴别,后者 β -脂蛋白增高,乳糜试验阴性,见于肿瘤或炎症。乳糜腹水见于恶性肿瘤、肝硬化、结核、心力衰竭、肾病综合征及布-加综合征、类风湿关节炎、梅毒及糖尿病等。

(7)胆红素:深棕色腹水检测胆红素浓度,超过 6mg/dl 或高于血清浓度,提示胆汁性腹水,见于胆囊穿孔、手术或穿刺造成的胆管损伤。

(8)腹水培养:采用血培养瓶法,能够大大提高细菌培养的阳性率和敏感性。直接涂片查分枝杆菌极少有阳性发现,腹水培养可获半数阳性结果。DNA 探针技术的应用可使微生物的检测达到快速、准确。

(9)腹水革兰染色:只有当细菌浓度达 $10000/\text{ml}$ 以上时才能检出,故大多数 SBP 患者的腹水革兰染色阴性,但对继发性腹膜炎有帮助。

(10)细胞学检查:对恶性腹水做肿瘤脱落细胞检查非常经济、快速、可靠,诊断敏感性为 60% 。

(11)自身抗体对自身免疫病性浆膜炎的检出有帮助。

表 3-1 根据血清-腹水蛋白浓度梯度的腹水分类

SAAG $\geq 11\text{g/L}$	SAAG $< 11\text{g/L}$
肝硬化、门脉高压	恶性肿瘤性腹水
布-加综合征	结核性腹水
心源性腹水	胰源性腹水
黏液性水肿	肾病综合征
	自身免疫病性浆膜炎

3. 腹腔镜 对鉴别诊断困难者(特别是肿瘤和结核),可行腹腔镜检查,直接了解病变部位,同时可腹膜病变活检进行病理学检查。

4. 淋巴显像 包括核素淋巴显像和 X 线淋巴管造影,确定淋巴漏、阻塞的存在及部位,有助于病因诊断,前者是一种无创伤性的方法。对于上述两种方法不能显示肠干及其分支的病变情况,可采用口服 ^{13}C 标记的长链脂肪酸($^{13}\text{C-LCT}$)方法。长链脂肪酸在肠壁上皮细胞分解、吸收、再合成,完全经肠壁淋巴管运输至肠干,所以当肠壁或肠系膜淋巴管受损时,腹水中 $^{13}\text{C-LCT}$ 含量增加,对于肠结核、小肠先天性淋巴管扩张症及小肠淋巴瘤等疾病造成的乳糜腹水具有诊断意义。

(三) 治疗原则

1. 病因治疗

2. 补充营养,限制钠盐摄入 一般应少于 2g/d ($50 \sim 80\text{mmol/d}$ 或

1~2g/d)。

3. 利尿剂应用 当尿钠排出减少时,加用利尿剂。口服安体舒通 100mg/d 加速尿 40mg/d,按此比例应用利尿剂通常可保持血钾正常。监测体重(体重下降 <0.5kg/d)、电解质、肾功能,避免用 NSAIDs。

4. 补充白蛋白,提高血浆渗透压

5. 大量放腹水(large-volume paracentesis) 对难治性腹水和张力性腹水,每周3次大量放腹水(每次放腹水4~6L),同时静脉输入白蛋白6~8g/L(30~40g),可迅速缓解患者症状,对肝硬化患者同样适用。放腹水后用腹带包扎。

消化道出血

(一)概述

消化道出血是内科常见的急重症之一,需要初诊医师判断准确,处理及时。完整的诊断应包括出血部位、出血量及病因,根据情况分别进行处理。

1. 出血部位的判断 常将消化道出血以 Treitz 韧带为界分为上消化道出血和下消化道出血。上消化道出血表现为呕血和便血,颜色与出血量及出血速度有关。小量出血与胃液混合,为咖啡色呕吐物;大量则呕吐鲜血,同时伴暗红色或柏油便。注意呕血要与咯血和服用中药等着色物鉴别。根据便血判断出血部位,但是要注意大便色泽与出血速度及肠蠕动有关。柏油便常为上消化道出血或高位小肠出血,暗红常为低位小肠或右半结肠出血,鲜红色血便常为左半结肠出血,与大便不混或排便后滴鲜血常为直肠或肛门出血。

2. 出血原因的判断

(1)上消化道出血的常见原因有消化性溃疡、急性胃黏膜损害(药物、酒精和应激)、食管胃底静脉曲张、胃癌、贲门黏膜撕裂征等。贲门黏膜撕裂征出血前常有呕吐史。另外还要注意少见的消化系病因及全身性出血性疾病。

(2)下消化道出血的主要病因有结肠癌、息肉、血管病(包括痔和血管畸形)、黏膜下肿物(平滑肌瘤或平滑肌肉瘤等)、Crohn 病、溃疡性结肠炎、白塞病、缺血性肠病、淋巴瘤、放射性肠炎。

3. 出血量的判断 根据消化道失血量、全身情况和血色素水平来估计出血量。

(1)消化道失血量:微量,便潜血阳性;黑便,50~70ml;柏油便,

200ml;呕血,250~300ml。

(2)全身情况:出现头晕、口渴、心慌等全身症状,出血量约>400ml;出现周围循环衰竭,出血量>1000~1500ml,也称上消化道大出血,需要紧急治疗。

(3)24小时后血色素下降1g约失血400ml。注意在出血初期,由于循环血浆容量尚未补充,血色素水平可以变化不大。当上消化道大出血时,由于小肠的吸收及有效循环血量的不足,可出现血BUN升高(通常血BUN/血Cr>25)。

4. 活动性出血的判断 持续呕血或便血,积极补液输血后生命体征不稳定,血色素继续下降,肠鸣音亢进。

(二)上消化道大出血的诊疗流程

强调行急诊胃镜检查,也就是发病24小时内行胃镜检查,同时行内镜下治疗。对于活动性出血且内镜检查阴性者行选择性血管造影。

1. 一般急救措施 积极补充血容量,输血指征:HR>100次/分, BP<90mmHg, Hb<75g/L,尽量维持血色素在90~100g/L。

2. 食管静脉曲张破裂出血的治疗

(1)药物治疗:垂体后叶素0.3~0.4U/min持续静脉内滴注,可同时滴注硝酸甘油,协同降低门脉压力,并减少垂体后叶素造成的心肌缺血及缺血性腹痛。止血后垂体后叶素0.1~0.2U/min维持3~6天。生长抑素包括施他宁250 μ g静注后250 μ g/h,或善宁100 μ g静注后25 μ g/h维持72小时。经插过咽部的鼻管给予5%孟氏液(Monsel solution)50~100ml,有一定效果,但可致胃肠痉挛、恶心、呕吐。

(2)在患者生命体征平稳的情况下行急诊内镜下止血(硬化剂注射、套扎)。

(3)急诊手术视患者肝功能情况、医师的经验而定,手术时间越早,术后恢复越好;出血后处理不及时,常继发肝功能恶化、腹水等,在这种情况下应尽可能保守治疗,择期手术,降低手术风险。

(4)对于肝功能Child C级的患者急诊行TIPS(经颈静脉肝内门体支架分流术),但2年后的长期效果尚待观察。

(5)三腔二囊管压迫必要时使用。

3. 非食管静脉曲张破裂出血的治疗

(1)下鼻胃管:可吸出积血使胃腔回缩止血,并可观察有无活动性出血。口服或灌注止血药有去甲肾上腺素冰盐水(NE8mg+100ml NS);凝血酶(Thrombin)6000~10000U+30~40ml NS,但是内镜检查前给予凝血酶会干扰内镜可见度;立止血(Reptilase)2kU,1~2小时重复

给药。

(2) 药物治疗:包括抑制胃酸,高舒达(法莫替丁)40mg 静注小壶,一日2次,或洛赛克(奥美拉唑)40mg 静注小壶,一日2次;纠正出凝血机制障碍,输新鲜血,成分输血;立止血 1kU 静注或肌注,每6小时1次,维持2~3天,老年患者静脉慎用止血敏、6-氨基己酸等止血药,有引起脑血栓的风险。

(3) 内镜下止血:包括喷洒止血药物、注射、电凝、微波、止血夹等。

(4) 血管栓塞或留置插管持续灌注缩血管剂,怀疑小肠出血行血管栓塞要慎重,有造成肠缺血坏死的可能。

(5) 保守治疗无效者急诊手术。

(三) 下消化道出血的诊疗流程

首先要排除上消化道出血。黑便时先行胃镜检查。

采用垂体后叶素或生长抑素等药物止血,然后明确出血部位和原因。

特别提示

怀疑结肠出血时,在血止后近期或间歇期进行清水加入去甲肾上腺素(100ml 含去甲肾上腺素 8mg)清洁灌肠后进行结肠镜检查,操作时要注意少注气,避免病变部位因张力过大而穿孔。

小肠出血占病变的3%~5%,当有活动性出血时,应该进行的检查包括:

(1) 血管造影(活动性出血 $> 1.0\text{ml}/\text{min}$)及选择性动脉滴注垂体后叶素或栓塞治疗。

(2) ^{99}Tc 标记红细胞核素显像检查(活动性出血 $> 0.5\text{ml}/\text{min}$)。

(3) 吞线检查,是一种简便易行的方法,采用先端带有钢珠的小棉线绳,让患者缓慢吞下,X线定位,然后拉出体外,测量血染部位及胆汁黄染部位与门齿的距离,并分段(10cm)剪下线绳用愈创木方法查隐血。上述二种方法有助于小肠出血的定位,但不能确定病变的性质。

(4) 大便潜血,血常规,定期检查可发现隐匿的出血。

(5) 手术探查+术中内镜。

总之,内镜是最常用最有价值的诊断方法,对于内镜能够达到的部位,如胃、十二指肠上段、回肠末端及结肠,首选内镜检查。除外消化道两端出血后,怀疑小肠出血时,选择血管造影或核素显像。

(赵洪川)

第二节 食管疾病

胃食管反流病

(一) 概念

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃、十二指肠内容物反流入食管引起的烧心、反酸、反胃为主要特征的临床综合征。根据内镜检查结果可分为两种类型:黏膜无明显病变者称非糜烂性胃食管反流病(NERD),症状性反流;有明显糜烂、溃疡等炎症病变者,称反流性食管炎,病理性反流。两者可能为独立性疾病,NERD一般不会向食管炎发展,而食管炎则可能发展成为 Barrett 食管。本病发生是多种因素促成的上消化道动力障碍引起抗反流的防御机制下降和反流物对食管黏膜的攻击增强的结果。

(二) 诊断

1. 临床表现 常以烧心、反酸、反胃、咽下困难或胸骨后疼痛等症状就诊。烧心是指胸骨后或剑下烧灼感,多在餐后1小时出现,卧位、弯腰或腹压增加时症状加重。反胃是指在无恶心和不用力的情况胃内容物涌入口腔,反流物呈酸性者称反酸。反流物侵袭咽部、声带和气管可引起的慢性咽炎、慢性声带炎和气管炎,有明显的慢性咳嗽症状。

2. 相关临床检查

(1) 内镜检查:GERD 患者可不伴有反流性食管炎,内镜检查呈阴性结果,如发现反流性食管炎可确诊本病。并能判断反流性食管炎的程度。

(2) 组织病理检查:主要表现为上皮增生性改变,对诊断意义不大,但有助于排除肿瘤或其他特异性感染性疾病。

(3) 24 小时食管 pH 监测:将 pH 电极放置于下段食管,以了解昼夜胃食管酸反流的情况。正常食管内 pH 为 5.5 ~ 7.0, pH < 4 是酸反流的诊断指标。注意检查前 3 日需停用抑酸剂、促动力剂。对服用质子泵抑制剂(PPI)者,需停药 1 周。检查过程中,需避免 pH 电极发生移位,而出现假阳性或假阴性。

(4) 酸灌注试验:为胸痛的诱发试验,其方法是在食管内灌注

0.1mol/L 的盐酸(6ml/min)。一般为 10 ~ 30 分钟。用生理盐水作为对照。对确诊是否为反流引起的胸痛有诊断价值。目前已少用。

(5)食管胆汁反流监测:将光纤探头放置于食管下段,以分光光度法监测食管反流物内的胆红素含量。主要用于食管 pH 监测阴性的胸痛、烧心的患者。对反流病的诊断起补充作用。

(6)食管测压检查:能显示下食管括约肌压(LES)低下,一过性下食管括约肌松弛(TLESR),食管蠕动收缩波幅低下等,这些是胃食管反流的病理基础。约半数患者测定结果正常。食管测压有助于判断不同原因的食管源性胸痛,也有助于食管 pH 监测的电极定位。

(7)食管 X 线检查:轻症病历敏感性不高。病变较重者可见食管下段黏膜皱襞增粗、不光滑,可见浅龛影或伴有狭窄等,食管蠕动可减弱。有时可显示食管裂孔疝,表现为贲门增宽,胃黏膜疝入食管内,尤其在头低位时。

(8)放射性核素检查:用同位素标记液体,显示在平卧位及腹部加压时有无过多的核素胃食管反流。

(9)诊断性治疗试验:质子泵抑制剂(PPI)有强大迅速的抑酸作用,患者服用后症状迅速缓解,可作为 GERD 患者的诊断手段。

(三)鉴别诊断

从临床表现上应与其他原因的食管炎、消化性溃疡、各种原因的消化不良、胆道疾病以及食管动力疾病相鉴别。同时,应与心源性、各种原因的非心源性胸痛进行鉴别。

(四)治疗

原则是减缓症状,预防和治疗重要的并发症,预防胃食管反流复发。

1. 一般治疗 首先宜改变生活方式:如保持躯干直立,睡眠时抬高床头部 15 ~ 20cm,餐后不平卧,避免过饱;少饮含气或酸性饮料及刺激性食物,少食甜品及低脂饮食能减轻腹胀。肥胖患者可适当减肥以减轻腹压。应停用或慎用某些对食管有影响的药物,如硝酸甘油、钙离子通道阻滞剂、茶碱等。精神心理治疗也不宜忽视,如心情舒畅,减少精神压力等,有利于改善 GERD 症状及减少复发。

2. 药物治疗

(1)抑酸剂:目前认为减少食管黏膜暴露酸性环境的时间,可减轻食管黏膜损害。应用抑酸剂是治疗的重要手段。可选用 H₂ - 受体拮抗剂如西咪替丁(400mg,一日 2 次)或泰胃美(800mg,每晚 1 次)、雷尼替丁(150mg,一日 2 次)、法莫替丁(20mg,一日 2 次)等。质子泵抑制

剂(PPIs)如奥美拉唑(20mg/d)、兰索拉唑(30mg/d)、雷贝拉唑(10mg/d)抑酸作用强大,能加速食管炎愈合及迅速改善反流症状。

(2)促动力剂:反流性食管炎是上胃肠动力性疾病,应用促动力剂可增加LES压、改善食管蠕动功能、促进胃排空,从而减少胃内容物食管反流及其食管暴露时间。莫沙必利(5mg,3次/日)、吗丁啉(10mg/次,3次/日),饭前15~30分钟服用。

(3)黏膜保护剂:能增加黏膜对酸碱的抵抗力,促进上皮损伤的修复,如硫糖铝、铝碳酸镁等,能中和胃酸和吸附胆汁。保护黏膜免受胃酸和胆汁的侵袭。

3. 非药物性治疗 如腹腔镜下的抗反流手术,能加强胃食管抗反流屏障。此外,还有内镜缝合术等,近期已证明有一定的疗效。这些方法可以应用于患者不能长期坚持用药时。巨大的食管裂孔疝,合并明显的反流时,可考虑进行手术治疗。

贲门失弛缓症

(一) 概念

贲门失弛缓症(achalasia)主要是指吞咽时下食管括约肌(LES)松弛障碍。由于LES松弛障碍,导致食管功能性梗阻,临床上有吞咽困难、反食、胸部不适或胸痛。严重食管潴留者,常合并食管炎,少数可继发食管癌。常有体重减轻等。任何年龄均可发病,但多数在30~40岁,5%的患者在成人之前发病,男女发病数接近。

(二) 诊断

1. 临床表现

(1)吞咽困难:时轻时重,轻时,能连续进餐,胸骨后滞留或堵感,进食延长,无反食,不影响进食量。重时,进干、流食均困难,与人共餐时常加重。当食管极度扩大时,常存留大量食物和黏液,吞咽困难反而减轻。

(2)反食:多数患者在进食过程中或进食后不久发生反食,为未消化食物,常有夜间反流。严重者,体重下降明显,甚至出现营养不良。

(3)胸痛:约半数患者有胸痛,可能因:①食物潴留,扩张食管。②LES压明显升高。③食管体部出现高幅的同步性收缩。胸痛常发生在进餐或冷饮后,喝热水常使之减轻。

(4)气道症状:尤其是夜间有反流的患者,常伴咳嗽、咳痰、气促及

睡眠有鼾声等。

2. 辅助检查

(1) 食管影像检查: 食管钡餐造影显示食管呈不同程度的扩张, 远段变细, 呈鸟嘴状, 光滑。少数伴憩室。食管重度扩张时, 胸片可显示纵隔增宽, 有液平面。

(2) 内镜检查: 食管体部扩张, 弯曲变形, 可伴有憩室样膨出, 无张力。腔内存留液体和未消化物。LES 区持续关闭, 推送内镜时有阻力, 但不难进入胃腔。

(3) 食管动力检查: 食管测压表现为吞咽时 LES 松弛障碍, 常伴 LES 升高, LES 长度可大于正常。食管体部无蠕动收缩, 出现重复收缩或同步收缩。食管内压高于胃内压。此外, 应用核素或钡剂方法, 可显示食管的传输功能缓慢。

(三) 鉴别诊断

(1) 食管肿瘤: 恶性细胞可浸润食管肌层神经丛, 损害节后 LES 的神经支配, 或肿瘤环绕远段食管, 压迫食管, 酷似贲门失弛缓症的表现。

(2) 其他: 淀粉样变性、锥虫病、慢性特发性假性肠梗阻、迷走神经切断术后、多发性内分泌腺瘤等也可引起类似贲门失弛缓症的表现。

(四) 治疗

1. 一般治疗 应注意饮食成分、进食速度, 饮水有助于进食。

2. 药物治疗 硝酸甘油(0.6mg, 每日3次, 餐前15分钟舌下含服)能直接松弛 LES, 改善吞咽困难和胸痛。也可以选用消心痛(5mg/次)、心痛定(10mg/次)等, 用法同上。有明显食物潴留时, 可肌注胆碱能拮抗剂解痉灵 10~20mg/次, 可暂时缓解症状。

3. 食管扩张 应用气囊扩张术, 扩张 LES 区, 能缓解症状。内镜直视下于 LES 区域不同方位注射肉毒杆菌毒素, 也获得满意的疗效。

4. 手术治疗 如药物或扩张治疗未能获得满意疗效, 患者症状仍明显, 又无手术禁忌, 可以考虑手术治疗。常采用的术式为 Heller 术, 注意结合抗反流术。

Barrett 食管

(一) 概念

Barrett 食管(Barrett esophagus)是指食管远端的复层鳞状上皮被单

层柱状上皮替代的一种病理现象,Barrett 食管与食管腺癌密切相关。

(二) 诊断

1. 临床表现 Barrett 食管本身并无症状,主要临床表现为胃食管反流及并发症所引起的症状。Barrett 食管可发生严重的并发症,良性的并发症包括反流性食管炎、食管狭窄、溃疡、穿孔、出血和吸入性肺炎等,恶性并发症为食管腺癌。

2. 辅助检查

(1) 内镜检查:齿状线上移或消失,鳞状上皮交界线的形态在检查时应予以注意,食管下段黏膜的颜色为红色,与周围正常的苍白色鳞状上皮有明显的区别。当食管黏膜的炎症很严重时,可喷洒 Lugol 液,正常鳞状上皮黑染,但柱状上皮不染色。食管黏膜组织活检是确诊 Barrett 食管的金标准。

(2) 食管功能检查:Barrett 食管常与胃食管反流病并存,因而,可有胃食管反流病的动力异常特点。

(3) X 线检查:如合并食管溃疡、狭窄或并存食管裂孔疝,食管钡餐可有相应的显示。

(三) 治疗

1. 内科治疗 目的在于控制胃食管反流、缓解症状、防止并发症及减少恶性变的危险。其治疗方法包括内科治疗和外科手术治疗。防止胃食管反流,通过内科保守治疗 Barrett 食管上皮能否由化生的柱状上皮逆转为鳞状上皮,目前还有争议。

2. 外科治疗 关于 Barrett 食管的外科治疗一直存在着争论,焦点在于有无手术的必要性及手术的效果如何。但对于病理证实有恶变存在时需手术治疗。

贲门黏膜撕裂综合征

(一) 概念

贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome)是指由于剧烈频繁恶心、呕吐引起食管内压力突然增高,导致贲门部黏膜,有时还有下端食管黏膜的纵行撕裂,出现上消化道出血的一组病。严重时可引起上消化道大出血及食管穿孔。发病年龄多在 30~50 岁,男性多于女性。

(二) 诊断

1. 临床表现 发病前常有频繁而剧烈的呕吐,有导致腹内压增高的诱因,继之有呕血及黑便。甚至发生失血性休克。少数患者剑突下或胸骨后出现程度不等的疼痛和轻度压痛。

2. 辅助检查

(1) 内镜检查:急诊检查有重要的诊断价值,可见食管下端靠近胃体上部纵行黏膜撕裂,以小弯侧更多见,常覆盖有凝血块或新鲜出血,周围黏膜充血、水肿。

(2) X 线检查:气钡双重造影的检出率为 70%,表现为:①裂痕有不规则的充盈缺损;②钡剂通过病变处,显示有异向流动,严重出血时,可见钡剂被血流截断或冲击,形成特征性表现;③出血小动脉呈一小的圆形透明影。

(3) 血管造影:活动出血时,腹腔动脉造影时,在黏膜撕裂处有造影剂溢出,流向食管和(或)胃底,显示食管和胃底黏膜轮廓。

(三) 鉴别诊断

1. 食管疾病 如食管炎、食管憩室炎及食管癌。
2. 胃十二指肠疾病 残胃炎、残胃溃疡或癌、胃淋巴瘤、平滑肌瘤或肉瘤等。
3. 胃肠吻合术后空肠溃疡和吻合口溃疡
4. 门脉高压食管胃底静脉曲张破裂出血等

(四) 治疗

大多数患者其出血可自行停止,只需维持血容量,观察血压,不必作其他处理。可服用抑酸药物、 H_2 受体拮抗剂、质子泵抑制剂等可降低胃酸分泌,促进愈合。出血量多、血压不稳者需采用急救措施,经内镜止血。目前多采用局部注射硬化剂、多极电灼烧作为活动性出血性撕裂的急救处理。有时由于出血较多,影响视野,可在撕裂区注射或喷洒 1:10000 的肾上腺素液,可达到止血的目的,必要时进行电灼止血。

食管裂孔疝

(一) 概念

食管裂孔疝(hiatus hernia, HH)是指腹腔内脏器(主要是胃)经正

常横膈上的食管裂孔凸入胸腔。其发病率随着年龄的增高而增加。临床可分为滑动型裂孔疝、食管旁裂孔疝和混合型裂孔疝三种。其临床表现多与合并的反流性食管炎有关。

(二) 诊断

1. 临床表现 单纯的食管裂孔疝可无症状或症状轻微,而且症状轻重与疝囊大小无关。胸痛或吞咽疼痛及吞咽困难多见于食管炎或有糜烂、溃疡时,尤其是进食过热、刺激性食物时,呈间断出现。瘢痕狭窄者,则进干食容易出现,且症状持续。反胃和胸骨后烧灼感主要由胃内容物反流刺激食管黏膜所致,多见于滑动型。剑突下或胸骨后疼痛在半卧位、站立或呕吐食物后减轻。饱餐、弯腰、下蹲、咳嗽时则症状加重。可有慢性少量出血,长期反复出血可导致缺铁性贫血。合并胃、十二指肠溃疡及疝囊扭转、嵌顿,可引起大出血。

2. 辅助检查

(1) X线检查:食管裂孔疝主要靠X线检查确诊。①滑动型裂孔疝:可出现膈上疝囊;疝囊内见胃黏膜。②食管旁裂孔疝:胃的一部分进入膈上,位于食管的左前方,而贲门仍然位于膈下。③混合型裂孔疝:胃底及贲门均通过增宽的裂孔进入胸腔,疝囊较大。

(2) 内镜检查:贲门松弛、增宽,齿状线上移2cm或2cm以上,内镜检查过程中,患者恶心或呃逆反应时,胃黏膜容易向食管内疝出。有时可见大疝囊,常合并较重的反流性食管炎。

(三) 鉴别诊断

胸骨后烧灼不适或疼痛时应考虑本病,首选X线及内镜检查。临床上需与心绞痛、慢性胃炎、胆道疾病等鉴别。

(四) 治疗

1. 内科治疗 目的在于防止胃食管反流,促进食管清除及缓冲胃酸,或抑制胃酸分泌。低脂、低胆固醇饮食,少食多餐。睡前不宜进食。平常避免增加腹内压的因素,如弯腰或搬重物或便秘用力等。卧位时,床头抬高20cm。药物治疗, H_2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂对本病缓解症状有一定的疗效,也可选用增强黏膜防御力的药物。

2. 外科治疗 手术治疗可纠正裂孔的解剖缺陷,常用的手术方法有:①修复食管裂孔;②食管、贲门固定术;③胃固定加胃底前摺术。但术后易发生食管胃连接部位功能障碍,手术复发率亦高,一般多采用内科治疗。

食管癌

(一) 概念

食管癌(carcinoma of esophagus)是常见的消化道肿瘤,以鳞癌为主。中国食管癌世界标化死亡率为23.40/10万,是世界上食管癌的高发地区,其死亡率为世界第一,在中国其死亡率仅次于胃癌居第二位。

(二) 诊断

1. 临床表现

(1)早期缺乏特异性症状:①吞咽时胸骨后烧灼感,或针刺样轻微疼痛;②食物通过缓慢或有滞留感;③轻度梗阻感,时轻时重;④胸骨后闷胀、咽部发紧。

(2)中晚期有如下症状:①进行性吞咽困难,尤其是缩窄型出现梗阻症状较早而严重。②胸骨后疼痛,可放射到肩胛间区。晚期疼痛持续而严重。③进食后即反食,多为严重咽下困难的病例。④体重下降及恶病质。⑤邻近器官受累的症状,如发生食管支气管瘘、纵隔脓肿、肺炎、肺脓肿及主动脉穿孔大出血。

2. 辅助检查

(1)实验室检查:早期血、尿、便常规正常;晚期可出现贫血、大便潜血阳性、电解质紊乱和低蛋白血症等。

(2)特殊检查:包括X线钡餐造影、内镜检查、内镜超声检查、脱落细胞学、胸部CT等。

1)X线钡餐造影:早期X线征象有:①黏膜皱襞增粗、迂曲或如虚线状中断、或食管边缘发毛;②小充盈缺损,较扁平或如息肉状;③小溃疡龛影;④局限性管壁发僵或有钡剂滞留。中晚期征象明显:病变段管腔狭窄、充盈缺损、管壁蠕动消失、黏膜紊乱、溃疡龛影、软组织以及腔内型的巨大充盈缺失影而近端管腔增宽。

2)内镜检查:早期表现为:局限性糜烂和黏膜充血,但边界欠清;或黏膜粗糙小颗粒;较少见的还有小肿物、小溃疡、小斑块等。检查过程中用甲苯胺蓝或Lugol碘液染色可提高诊断率。中晚期食管癌表现为结节或菜花样肿物,充血水肿或苍白发僵,触之易出血,还可见溃疡、管腔狭窄。

3)食管超声内镜检查:可以确定食管壁病变浸润深度,并有助于区别病变位于食管壁内还是壁外,观察壁外异常肿大的淋巴结。

4) 食管脱落细胞学:此方法简便,受检者痛苦小,假阳性率低,适合于普查,阳性检出率可达 90% 左右。但晚期病例的阳性率下降,这和病变狭窄、网套通过受阻有关。如有高血压、食管静脉曲张、严重的心脏病及肺部疾病,则列为禁忌证。

5) 胸部 CT 检查:可判断有无邻近脏器转移,有无气管、支气管受侵,心包或主动脉受侵,纵隔及腹腔淋巴结以及肝脏有无转移。

(三) 鉴别诊断

1. 食管结核 少见,平均发病年龄小于食管癌。影像学显示病变部位稍窄发僵,有较大溃疡,但充盈缺损及黏膜破坏等不如癌明显。病理检查有干酪样坏死物侵蚀食管壁。

2. 食管平滑肌瘤 内镜下可见隆起于正常黏膜下的圆形肿物,食管蠕动时见黏膜下的“滑动”现象。

3. 食管外压改变 某些疾病如肺癌纵隔淋巴结转移、纵隔肿物、纵隔淋巴结炎症等可压迫食管造成部分或严重狭窄,产生严重吞咽困难,可误诊食管癌。

(四) 治疗

目前比较肯定有效的方法是手术和放射治疗。后者主要是指食管鳞癌。

(赵洪川 李靖涛)

第三节 胃 疾 病

急性胃炎

急性胃炎是由各种原因所致的胃黏膜急性炎性病变。急性胃炎分类方法众多,尚未统一,最新的分类法是 1990 年悉尼世界胃肠大会提出的悉尼分类方法,参照该分类法,急性胃炎按病因分为急性药物性胃炎、急性应激性胃炎、急性酒精性胃炎、急性腐蚀性胃炎、急性感染性胃炎、急性化脓性胃炎、急性食物中毒性胃炎、急性碱反流性胃炎、缺血性胃炎、放射性胃炎、机械创伤性胃炎等,以下几种最常见。

(一) 急性药物性胃炎 (drug-induced acute gastritis)

1. 概念 急性药物性胃炎是由各种药物引起的胃黏膜充血、水肿、糜烂。临床最为常见的是水杨酸盐类等非甾体类抗炎药,其他还有肿瘤化疗药、氯化钾、铁剂、碘剂、洋地黄、肾上腺皮质激素等。

2. 诊断 因药物种类和剂量不同,起病急缓、症状轻重不一。

特别提示

肿瘤化疗药引起者多于用药后数小时至24小时内发作,以剧烈恶心、呕吐为主要表现;阿司匹林引起者常于服药后一周左右出现症状,主要表现为上腹饱胀、隐痛、食欲减退、恶心等,严重者可有呕血、黑便。

体检可有上腹或脐周轻度压痛,肠鸣音亢进。多数停药后短期内可痊愈。X线钡餐可见病变区胃黏膜粗糙,局部激惹。内镜检查可见胃黏膜充血、水肿、渗出、斑点状出血或糜烂等。根据用药史、典型临床表现,结合胃镜检查可诊断。主要并发症为上消化道出血、脱水、电解质紊乱、酸碱平衡失调。

3. 鉴别诊断 本病应注意和早期急性阑尾炎、急性胆囊炎、急性胰腺炎及急性心肌梗死等鉴别。

4. 治疗

(1) 去除病因,休息,清淡流食,必要时禁食1~2餐。

(2) 腹痛者可给解痉剂,呕吐剧烈者应注意纠正水、电解质酸碱平衡紊乱。

(3) 可应用抑酸剂和胃黏膜保护剂。

(4) 上消化道出血者对症止血,可口服肾上腺素冰盐水,病变局限者可内镜下止血。

(二) 急性应激性胃炎 (acute stress gastritis)

1. 概念 急性应激性胃炎指各种应激状态下,胃和十二指肠黏膜发生的糜烂和溃疡性损害为特征的一组急性胃黏膜出血病变,为上消化道出血的常见原因之一。引起应激的因素有:严重感染、严重创伤、颅内病变、大手术、休克、心功能衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭、肝功能衰竭、黄疸、大面积烧伤、代谢性酸中毒、大量应用肾上腺皮质激素等。本病典型损害为多发性糜烂和浅溃疡(若病变累及黏膜肌层以下则称为应激性溃疡),周围炎症轻,常有出血灶,以胃体为主,可累及全胃,甚至可延伸至食管或十二指肠。

2. 诊断 有上述应激因素存在,常在应激后 24 小时出现黏膜糜烂,2~4 天出现呕血及黑便,也有 24 小时内或 2~3 周后发生者,出血量一般不大,常呈间歇性。可伴有上腹隐痛、烧灼痛、腹胀、恶心、呕吐。大量出血者占 1%~10%,可出现晕厥或休克。

特别提示

X 线上消化道造影检查缺乏实际诊断价值,应于发病 24~48 小时内进行急诊内镜检查,镜下可见胃黏膜糜烂、出血或浅表溃疡可确诊,如结果阴性而出血不止应行血管造影检查,明确出血部位同时可栓塞止血。

根据各种严重疾病史、典型临床表现及急诊胃镜可诊断。主要并发症有失血性休克。

3. 鉴别诊断 应与消化性溃疡、食管静脉曲张破裂、胃癌、弥散性血管内凝血(DIC)等引起上消化道出血的疾病相鉴别。

4. 治疗

(1) 积极治疗原发病,除去致病因素。

(2) 禁食、卧床休息,严密监测生命体征。

(3) 积极补充血容量,必要时输血,纠正休克。

(4) 止血:静脉用抑酸剂维持胃内 pH 值大于 7.4;弥漫性胃黏膜出血可用 8mg% 去甲肾上腺素冰盐水溶液,分次口服;呕血停止后可予以胃黏膜保护剂;小动脉出血者可胃镜直视下采取止血夹、高频电凝或激光凝固止血,也可用 1:10000 肾上腺素盐水或硬化剂注射,如经上述治疗仍未能控制的大出血者,可考虑手术治疗。

(三) 急性酒精性胃炎(alcohol-induced acute gastritis)

1. 概念 急性酒精性胃炎是由乙醇引起的胃黏膜损伤,乙醇能迅速被胃黏膜吸收,通过不同机制导致胃黏膜充血、水肿、糜烂、出血。

2. 诊断 过量饮酒后出现剧烈烧心、反酸、恶心、呕吐,严重者可有呕血、黑便。体检可有上腹或脐周压痛。X 线钡餐可见病变区胃黏膜粗糙,局部激惹。内镜检查可见胃黏膜充血、水肿、渗出、斑点状出血或糜烂等。根据饮酒史、典型临床表现,结合胃镜检查可诊断。主要并发症为上消化道出血、脱水、电解质紊乱、酸碱平衡失调。

3. 鉴别诊断 本病应注意和早期急性阑尾炎、急性胆囊炎、急性胰腺炎及急性心肌梗死等鉴别。

4. 治疗

(1) 休息、清淡流食,必要时禁食 1~2 餐,轻者可短期恢复。

(2) 腹痛者可给解痉剂,反酸者可应用抑酸剂和胃黏膜保护剂。

(3) 呕吐剧烈者注意纠正水、电解质酸碱平衡紊乱,呕血、黑便者对症止血。

(四) 急性腐蚀性胃炎(acute corrosive gastritis)

1. 概念 急性腐蚀性胃炎是指吞服强酸、强碱及其他腐蚀剂所引起的胃黏膜腐蚀性炎症。强酸(如浓盐酸、硫酸、硝酸)、强碱(氢氧化钾、氢氧化钠)或其他腐蚀剂(来苏儿即甲酚皂溶液、氯化汞、砷、磷)等均可引起腐蚀性胃炎。胃壁损伤程度与吞服的腐蚀剂的种类、剂量、浓度、胃内有无食物及与黏膜接触的时间长短有关。轻者引起胃黏膜充血、水肿、糜烂、出血、溃疡,重者可穿孔,后期可出现食管和胃瘢痕狭窄。

2. 诊断 有吞服强酸、强碱等腐蚀剂史,症状与腐蚀剂种类有关。吞服后多立刻出现口腔、咽喉、胸骨后及上腹部剧烈疼痛,常伴有吞咽疼痛、咽下困难、恶心呕吐,呕吐物可呈血样,或含有脱落坏死的胃壁组织,严重者可出现食管或胃穿孔的症状,食管穿孔可导致食管气管瘘及纵隔炎,胃穿孔可引起休克、急性腹膜炎。

特别提示

体检可发现唇、口腔、咽喉因接触各种腐蚀剂而产生颜色不同的灼伤,如硫酸致黑色伤,盐酸致灰棕色伤,硝酸致深黄色伤,强碱致透明性水肿等。上腹部明显压痛,胃穿孔者可出现腹膜炎体征。部分腐蚀剂吸收后可出现急性肾功能损伤,急性期常并发细菌感染。急性期过后,常出现幽门梗阻,食管或贲门狭窄等表现。食管或胃穿孔者腹部X线透视可见纵隔、皮下气肿或膈下游离气体。急性期胃镜检查属禁忌,上消化道钡餐检查对诊断帮助不大,后期可协助了解病情和并发症。根据吞服强酸、强碱等腐蚀剂病史,结合临床表现可作出诊断。

3. 治疗

(1) 禁食水,严禁洗胃及使用催吐剂。尽早饮用蛋清、牛乳或植物油,服强酸者可口服弱碱性液体中和,如镁乳 60ml,避免用易产气的小苏打,服强碱者可用弱酸溶液中和,如稀醋酸或适量果汁。

(2) 置入胃管,可为以后食管狭窄扩张准备。

(3) 镇痛,积极防治休克、感染,警惕穿孔。

(4) 支持治疗,维持水电热量平衡。

(5) 急性期过后,可酌情施行食管扩张术,必要手术治疗。

(五) 急性感染性胃炎(acute infective gastritis)

1. 概念 急性感染性胃炎多继发于全身系统性感染,或发生在器官移植、肿瘤晚期化疗、艾滋病等全身免疫功能低下的患者中。常见感染源有:

(1) 细菌:由身体其他器官的感染灶通过血循环或淋巴到达胃黏膜,引起急性炎症。常见的细菌有:肺炎球菌、链球菌、伤寒杆菌、白喉等其他一些细菌。吞服幽门螺杆菌也可表现一过性急性胃炎,但在临床上尚未见有关该菌引起急性胃炎的报道。

(2) 病毒:在免疫力低下的患者胃内可发现巨细胞病毒和疱疹病毒。病理多表现为全胃弥漫性炎症,胃黏膜充血、水肿、甚至广泛出血、糜烂,镜下可见到菌体及大量的中性粒细胞浸润。由幽门螺杆菌引起的则表现为黏膜下大量的中性粒细胞和嗜伊红细胞浸润,并有小的脓肿形成。由巨细胞病毒感染引起者,在细胞内可见大量的包涵体,且胃黏膜皱襞增粗。

2. 诊断 有免疫力低下的背景或系统性感染的证据,同时有上腹痛、腹胀、食欲减退、恶心、呕吐等症状,严重者可有消化道出血,可伴有发热等其他全身症状。查体体温可升高,有上腹压痛,其他系统感染有相应表现。由幽门螺杆菌引起的急性胃炎,多在2~3个月后转为慢性胃炎。血常规白细胞可升高或正常,中性粒细胞比例或淋巴细胞比例上升,合并系统性感染者血细菌培养可阳性。X线检查可见胃黏膜增粗,局部激惹。内镜检查有全胃弥漫性炎症,胃黏膜充血、水肿,甚至广泛出血、糜烂。免疫力低下或系统性感染的患者,有上消化道症状和上腹压痛,结合内镜检查及病理表现,可诊断。并发症有消化道出血,穿孔少见。

3. 鉴别诊断 其他急性胃炎、消化性溃疡、急性胆囊炎、急性胰腺炎、急性阑尾炎、急性肠梗阻、急性心肌梗死等。

4. 治疗 积极治疗原发病,应用抗生素控制感染,急性期可进行胃肠外营养,减轻胃的负担,应用抑酸剂和黏膜保护剂,对症处理上腹部症状。

(六) 急性化脓性胃炎(phlegmanous gastritis)

1. 概念 急性化脓性胃炎是一种罕见的重症胃炎,又称蜂窝织炎性胃炎。本病多发生于免疫力低下,且有身体其他部位感染灶的患者。致病菌通过血循环或淋巴扩散到胃,常见的致病菌为溶血性链球菌,但有时也可由肺炎球菌、葡萄球菌、绿脓杆菌、炭疽杆菌、产气荚膜梭状芽

胞杆菌引起。炎症主要累及黏膜下层,但也可穿透肌层达浆膜层,发生穿孔时可致化脓性腹膜炎,于胃小静脉内可见血栓形成,由产气芽胞杆菌引起者,胃壁可增厚,内有气泡,胃腔扩张。

2. 诊断 起病急骤,剧烈的上腹痛、恶心、呕吐,有时于呕吐物中可见坏死的胃黏膜组织,伴有寒战、高热,发生急腹症时则表现化脓性腹膜炎的症状和体征。血常规白细胞可升高,中性粒细胞比例上升,可见中毒颗粒。血培养有时可找到致病菌。腹平片见胃腔大量积气,伴有穿孔者,可见膈下游离气体。B超及CT检查,可见胃壁增厚,由产气芽胞杆菌引起者,胃壁内可见由气泡形成的低密度改变。内镜检查有全胃弥漫性炎症,胃黏膜严重充血、水肿,甚至广泛出血、糜烂,皱襞粗大结节样,可有局部脓肿形成。免疫力低下,且有身体其他部位感染灶的患者,急性起病,剧烈上腹痛、恶心、呕吐,伴有全身中毒症状,腹平片示胃腔积气,超声或CT发现胃壁增厚。除外穿孔可行胃镜检查,如有上述炎症表现可诊断。并发症有穿孔、化脓性腹膜炎、感染性休克等。

3. 鉴别诊断 需与其他急性胃炎、消化性溃疡穿孔、化脓性胆管炎、急性胰腺炎、急性阑尾炎穿孔、急性肠梗阻等鉴别。

4. 治疗 本病一旦发生,病情危重,死亡率高,如能及时发现,并行全胃切除术,静脉滴注大剂量广谱抗生素,并予以全胃肠外营养、维持内环境稳定和抗休克治疗,能明显降低死亡率。

慢性胃炎

(一) 概念

慢性胃炎指多种原因引起的胃黏膜的慢性炎症性病变,我国多数为以胃窦为主的全胃炎,后期以胃黏膜固有腺体萎缩和肠腺化生为主要病理特点。临床诊断标准不一致,分类标准缺乏权威性。2000年江西井冈山会议将它分为慢性浅表性胃炎和慢性萎缩性胃炎。

特别提示

慢性浅表性胃炎以胃小凹之间的固有膜内有炎症细胞浸润为特征,胃腺体完整;慢性萎缩性胃炎可见腺体萎缩,数目减少,胃黏膜变薄,黏膜肌层增厚,有些可见幽门腺化生和肠腺化生,亦可有不典型增生。但两者无严格的区分界限,有的患者可二者并存。慢性胃炎临床很常见,发病率随年龄增加。

(二) 诊断

1. 病因

(1) 物理因素:机械、温度等因素长期损伤胃黏膜,如酒、浓茶、浓咖啡、过热、过冷、过于粗糙的食物等。

(2) 化学因素:某些药物(非甾体类消炎药、洋地黄等)、长期吸烟、胆汁反流等均可破坏胃黏膜屏障。

(3) 生物因素:细菌尤其是幽门螺杆菌感染。

(4) 免疫因素:胃体萎缩为主的慢性胃炎患者的血清中能检出壁细胞抗体,伴有贫血者还能检出内因子抗体。

(5) 其他:系统性疾病、其他脏器疾病、营养不良、年龄因素、遗传因素和胃黏膜营养因子缺乏(胃泌素、表皮生长因子等)均与慢性胃炎发生有关。

2. 临床表现 症状无特异性,约半数患者有中上腹不适、隐痛、缺乏节律性,餐后可加重,另有食欲减退、嗝气、反酸、恶心等消化不良症状,伴出血者可有黑便或血便,萎缩性胃炎患者可有贫血、消瘦、舌炎、腹泻等。体检可有上腹压痛,少数患者有贫血貌。

3. 实验室检查 部分患者有贫血,血清维生素 B₁₂ 浓度减低。浅表性胃炎胃酸分泌正常或偏低,有时可增高;萎缩性胃炎则明显降低,甚至缺乏,胃液分泌亦减少。血清胃泌素中至重度升高,但胃窦黏膜严重萎缩时可正常或降低。血清壁细胞抗体(PCA)和内因子抗体(IFA)在胃体萎缩为主的患者,尤其伴有恶性贫血者中检出率很高。

4. 特殊检查

(1) X线钡餐检查:对慢性胃炎诊断帮助不大,但有助于鉴别诊断。

(2) 内镜检查:浅表性胃炎:黏膜充血、水肿、色泽较红,充血区和水肿区相间(红白相间)或呈麻疹样表现,有灰白色、淡黄色分泌物附着,可有小片糜烂和出血点。萎缩性胃炎:黏膜多呈苍白色或灰白色,可有红白相间,但以白为主。皱襞变细而平坦,黏膜下血管透见,可为红色(小动脉和毛细血管)或蓝色(小静脉),可有上皮增生或肠化形成的细小颗粒或较大结节,散在糜烂灶,黏膜易出血,黏液量极少或无。内镜直视下可行胃黏膜多点活检,同时查幽门螺杆菌。

5. 诊断要点 病史不典型,症状无特异,确诊要靠胃镜和活检组织学检查。合并恶性贫血者可有胃黏膜增生性息肉和内分泌细胞瘤。

(三) 鉴别诊断

本病需与消化性溃疡、慢性胆道疾病、胃癌及非溃疡性消化不良

鉴别。

(四) 治疗

尚无特效治疗,无症状者无需治疗。幽门螺杆菌感染阳性者,需服用药物根除。有中度以上不典型增生者应定期胃镜随诊,警惕癌变。

1. 一般治疗 去除致病因素,戒烟酒,避免使用对胃黏膜有损害的药物及控制口腔、咽部慢性感染。饮食规律、清淡、细嚼慢咽,避免暴饮暴食及刺激性食物。

2. 对症治疗 反酸或胃糜烂、出血者,可给予抑酸剂和黏膜保护剂;腹胀、恶心呕吐者,可给胃动力药;胃痉挛者,可用解痉剂。恶性贫血者应给予维生素 B₁₂和叶酸。

3. 抗幽门螺杆菌治疗 可选用阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑(或替硝唑)、四环素、呋喃唑酮等抗生素两种与铋剂和(或)质子泵抑制剂合用,疗程1~2周。

萎缩性胃炎伴重度不典型增生与早期胃癌难以鉴别,可考虑内镜下或外科手术治疗。

消化性溃疡(peptic ulcer)

(一) 概念

消化性溃疡指由于胃酸/胃蛋白酶的消化作用而发生在食管下段、胃、十二指肠、胃空肠吻合术后的肠侧及具有异位胃黏膜的 Meckel 憩室的溃疡。溃疡的黏膜缺损超过黏膜肌层,故不同于糜烂。引起消化性溃疡的因素包括幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染、非甾体类消炎药(NSAID)、胃酸分泌过多、遗传素质、应激和心理因素,并与黏膜的防卫能力下降有关。消化性溃疡可以单发,也可以多发,同时发生在胃和十二指肠球部则称为复合溃疡。

(二) 诊断

(1) 上腹慢性、节律性钝痛、灼痛。约10%患者表现为无痛性溃疡。

(2) 发作期上腹局限性压痛。

(3) 出现并发症的表现:①出血时有呕咖啡样物、黑便,甚至晕厥。②突发的剧烈腹痛,伴肌紧张要考虑急性穿孔;固定的上腹剧痛,放射

至后背,可能有后壁的慢性穿孔。③幽门梗阻时呕吐宿夜食,上腹见胃型及蠕动波,有振水音。

(4)辅助检查:①内镜检查是确诊消化性溃疡的首选方法,内镜下溃疡分为:活动期(A1,A2)、缓解期(H1,H2)和瘢痕期(S1,S2)。同时应取黏膜活检做Hp快速尿素酶试验和(或)WS染色切片找Hp。胃溃疡(GU)周边多点活检与恶性溃疡鉴别,急性胃溃疡合并霉菌感染时常被疑诊为胃癌,因此在抗酸治疗2~4周后复查胃镜,在溃疡周边或瘢痕上取活检排除恶性病变。对于怀疑Borrmann IV型胃癌和淋巴瘤者,应在同一点深取多块活检,提高诊断率。②上消化道气钡双对比造影可观察到龛影,胃良性溃疡直径多 $<2.5\text{cm}$,突出于胃轮廓之外,边界清楚,皱襞放射状集中至溃疡边缘,切线位观可见“项圈征”“狭颈征”和“Hampton线”,对侧可见痉挛切迹。十二指肠球部溃疡(DU)表现为类圆形密度增高影,有球部激惹及球变形(山字形、三叶草形等)。③胃液分析,测定基础胃酸分泌量/h(BAO)、最大胃酸分泌量/h(MAO)和MAO/BAO。胃泌素瘤患者 $\text{BAO} > 15\text{mmol/h}$, $\text{BAO/MAO} > 0.6$,胃大部切除不足者胃酸分泌不降低。

(三) 鉴别诊断

上腹痛表现与慢性胃炎、功能性消化不良及肝胆疾病鉴别。GU需与胃癌、恶性淋巴瘤鉴别,DU需与胃泌素瘤鉴别。

(四) 治疗

(1)Hp阳性者质子泵抑制剂(PPI)+两种抗生素三联或再加铋剂四联1~2周治疗,此后继续用抑酸药保证溃疡愈合(GU6~8周,DU4周),停药1个月后复查胃镜或 ^{13}C 尿素呼气试验(^{13}C -UBT)核实Hp是否根除,不必用抗酸药维持治疗。

(2)Hp阴性者寻找并去除溃疡诱因(如服用NSAID史),用 H_2 -受体拮抗剂或PPI治疗(GU6~8周,DU4周)后,维持治疗3~6个月。

(3)胃溃疡可加用胃黏膜保护剂或促胃动力药。

(4)幽门梗阻时禁食、减压,静脉予抗酸药,若4周后幽门梗阻依然存在,应考虑外科手术。

(5)伴消化道出血者,应在24小时内行急诊内镜检查明确诊断,与静脉曲张、血管畸形、贲门黏膜撕裂、出血糜烂性胃炎及肿瘤等出血相鉴别,内镜下喷洒、电凝、微波、激光、注射硬化剂、钛夹等是止血治疗的重要部分。此外,必要时可行选择性血管造影加栓塞及外科手术治疗。

胃癌

(一) 概念

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,占消化道肿瘤死亡的首位。男女发病之比2~3:1。任何年龄均可发生,以40~60岁患者多见。其组织学分型为:腺癌(高分化、中分化、低分化)、黏液腺癌、印戒细胞癌、硬癌、未分化癌和混合型癌。其病因还未阐明,目前认为与下列因素有关:①环境因素,主要为饮食因素,长期进食含高浓度硝酸盐的熏烤、腌制和霉变食品增加胃癌的危险性。②遗传因素。③癌前状态和癌前病变:前者指具有癌易发倾向的疾病,包括:a. 慢性萎缩性胃炎;b. 胃息肉,多发性息肉或腺瘤型息肉>2cm者;c. 残胃,术后>10年者;d. 胃溃疡,>2.5cm者;e. 恶性贫血胃体明显萎缩者。后者指易发生癌的病理组织学变化,包括肠上皮化生及不典型增生。④幽门螺杆菌(Hp)感染。

(二) 诊断

1. 临床表现 早期胃癌可无症状,或有消化不良的症状。随着病情的发展而逐渐出现下列症状:上腹痛,是最常见的症状,开始仅表现为上腹部饱胀不适,继之有隐痛,胃窦溃疡型可见类似溃疡病节律样疼痛,服抗酸剂症状可暂时缓减,后期疼痛明显且持续;食欲减退、体重下降、乏力、贫血;如发生幽门梗阻者恶心、呕吐症状明显,贲门部癌可有吞咽困难;呕血、黑便,出血量一般不大。早期胃癌常无体征,上腹部深压痛是唯一值得注意的体征。中晚期胃癌可出现上腹部肿块,呈结节状、质坚实、有压痛;消瘦甚至恶病质;有远处转移者,可发现左锁骨上淋巴结肿大(Virchow淋巴结)、肝肿大并能触及坚实结节、腹水,肛门指检在直肠前窝触到肿块等。

2. 辅助检查

(1) 实验室检查:血常规可发现贫血;大便隐血实验常呈持续阳性。

(2) 胃镜检查:是目前最可靠的诊断方法。尤其对早期胃癌有很大诊断价值。

早期胃癌:胃癌限于黏膜及黏膜下层,不论其大小及有无淋巴结转移。特殊型早期胃癌有:平坦弥漫型、平坦局部型、微小胃癌(<5.0mm)及小胃癌(6~10mm)、一点癌(胃黏膜活检时诊断为胃癌,但切除的胃标本为阴性)、早期多发癌(①同一胃有两个以上的病灶且肯定是恶性的;②各病灶间有正常的胃壁组织;③必须严格除外一个癌灶有从另一

癌灶发展或转移而来的可能性)、残胃早期癌。

日本早期胃癌分型(山田,1962年)

I 隆起型, >0.5cm;

II 平坦型, II a: 隆起高度 < 0.5cm; II b: 平坦, 仅有色泽改变;

II c: 凹陷病变 < 0.3cm;

III 凹陷型;

复合型: 如 II c + III, II c + II a。

早期胃癌有时不易辨认, 用 0.5% 亚甲蓝染色, 病变处将着色, 可指导活检。

进展期胃癌: 包括中期胃癌(癌浸润固有肌层但未穿透固有肌层)和晚期胃癌(癌浸润到浆膜层或浆膜外)。此型大多从镜下肉眼观察可做出诊断。中期胃癌: 分早期胃癌类似型和 Bormann 型。

晚期胃癌: 采用 Bormann 分型法(1929年, Bormann):

Bormann I 型: 息肉型, 一般直径 > 3.0cm; Bormann II 型: 溃疡型; Bormann III 型: 溃疡浸润型癌; Bormann IV 型: 弥漫浸润型癌, 也称皮革胃。

正确选择取材部位及多块活检(>7块)是提高诊断率的关键。

超声内镜可明确肿瘤浸润深度和了解有无周围增殖或转移。

(3) X 线钡餐检查: 是诊断胃癌的重要手段之一。气钡双对比造影对早期胃癌的检出有较大价值。进展期胃癌的 X 线诊断率可达 90% 以上。其主要表现有: 黏膜皱襞不规则、变形、中断、消失; 凸出于胃腔的充盈缺损; 胃轮廓内的龛影, 直径常 > 2.5cm、边缘不整齐、外围可见半月征; 胃壁僵硬、蠕动消失, 皮革胃呈胃腔小、固定、无蠕动。

3. 诊断要点 诊断主要依靠 X 线钡餐检查和胃镜加活检。早期诊断是根治胃癌的前提。为了早期诊断胃癌, 应对下列情况及早或定期进行胃镜检查 and X 线检查: ① 40 岁以上, 特别是男性, 近期出现消化不良者, 或贫血、消瘦、大便隐血试验持续阳性者; ② 有癌前状态和癌前病变者; ③ 有胃癌家族史者。其并发症有出血、穿孔及梗阻。

(三) 鉴别诊断

主要和良性胃溃疡鉴别, X 线钡餐检查和胃镜加活检是主要鉴别方法。

特别提示

对胃溃疡直径大于 2.5cm, 经 2 个月正规治疗无效, X 线检查溃疡不缩小者, 应行胃镜复查。

(四) 治疗

1. 手术治疗 手术切除肿瘤和淋巴结是目前唯一有可能根治胃癌的手段。手术效果取决于胃癌的病期、癌浸润深度和扩散范围。可行根治性胃部分切除术,或扩大根治术;已有远处转移者,仅作姑息手术,以减轻症状、维持营养。

2. 内镜下治疗 对早期胃癌可行内镜下黏膜切除术,成功关键取决于病变早期、能将病变完全切除且无淋巴结转移。但不如手术可靠。

3. 化学治疗 抗癌药常用以辅助手术治疗,在术前、术中和术后使用,以抑制癌细胞的扩散和杀伤残存的癌细胞,从而提高手术效果。一般早期胃癌术后不予化疗,而中晚期癌能被手术切除者必须化疗,按情况单一给予5-氟尿嘧啶(5-FU)、丝裂霉素(MMC)、替加氟(FT-207)或联合化疗,未做根治性手术或不能施行手术者,可试用联合化疗。常用的化疗剂有5-FU、MMC、FT-207、阿霉素(ADM)、亚硝脲类(MeCCNU等)、顺铂(DDP)、足叶乙苷(VP-16)等。常用的化疗方案有:FM、FAM、EAP、ELF等。

4. 其他治疗 静脉高营养疗法、免疫疗法、中药治疗等。

(赵洪川)

第四节 肠道疾病

肠结核

(一) 概念

肠结核(intestinal tuberculosis)是结核杆菌侵犯肠道引起的慢性特异性炎症,绝大多数继发于肠外结核。结核杆菌侵犯肠道的途径有:胃肠道感染、血行播散、直接蔓延。结核杆菌侵入肠道不一定发病。只有入侵数量多、毒力大,并在人体免疫功能低下时才会发病。

(二) 诊断

1. 临床表现

(1)腹痛:为常见症状。多位于右下腹,也可在脐周或全腹部;疼痛

性质为隐痛或钝痛,常因进餐而诱发。并发肠梗阻时呈绞痛。

(2)腹泻、便秘:常见腹泻及便秘交替,腹泻每日2~4次,呈稀水或糊状,不含黏液或脓血,直肠未受累时不伴里急后重。病变严重者大便次数增多,伴少许黏液或脓液,左半结肠受累时可有脓血便,有时可间有便秘。

(3)腹部肿块:主要见于增生型肠结核。常位于右下腹,相对固定、偏硬、压痛。

(4)呕吐:结核性小肠狭窄或肠系膜淋巴结结核压迫十二指肠第二、三段,导致肠梗阻,可发生呕吐,有时为反射性呕吐。

(5)全身中毒症状:溃疡型肠结核结核毒血症较明显,表现为发热、盗汗、乏力、消瘦、食欲不振等。

(6)并发症:常有肠梗阻、肠穿孔、瘻管形成或便血。

2. 辅助检查

(1)实验室检查:①血沉往往增快;②轻、中度贫血,白细胞计数一般正常;③粪便镜检有时可见少量红白细胞,大便结核杆菌培养阳性率不高。

(2)结核菌素皮肤试验:PPD 试验强阳性可作为诊断参考。

(3)X线检查:X线胃肠钡餐造影或钡剂灌肠对肠结核的诊断具有重要意义。但对于并发肠梗阻者,应慎重。肠结核X线表现主要为黏膜皱襞粗乱、增厚,溃疡形成。溃疡型肠结核病变肠段钡剂排空很快,充盈不佳,呈激惹征象,而病变上下肠段充盈,称Stierlin征。增生型肠结核表现为肠腔狭窄,肠壁僵硬,结肠袋消失,假息肉形成。

(4)结肠镜检查:病变多见于回盲部,内镜下见病变黏膜充血、水肿,溃疡为环形,边缘不规则,呈鼠咬状,周围有炎症反应,并可见肠壁增厚,伴有不同大小形态的炎性息肉,肠管环行狭窄,回盲瓣变形。活检如能找到干酪样坏死性肉芽肿或抗酸杆菌有确诊意义。

(5)腹腔镜检查:病变肠段浆膜面有灰白小结节,活检有典型的结核结节改变。

3. 诊断 根据病理可分为溃疡型、增生型、混合型。符合以下任何一条标准,可确诊为肠结核:①肠壁或肠系膜淋巴结找到干酪样坏死性肉芽肿;②病变组织病理切片找到结核菌;③从病变处取材做结核菌培养阳性;④从病变处取材做动物接种有结核改变。临床上根据临床症状体征及X线典型改变,找到肠外结核灶,抗结核治疗6周病情明显改善,便可做出临床诊断。

(三)鉴别诊断

1. 克罗恩病 不伴肺结核或其他肠外结核表现;肠穿孔、瘻管形

成、大出血等并发症较肠结核更为常见；X线检查发现病变呈节段分布；内镜下可见纵行溃疡；抗结核治疗无效，手术切除标本找不到结核证据而有 Crohn 病的病理改变。

2. 右侧结肠癌 一般无结核毒血症的症状，X线钡灌肠和纤维结肠镜检查即可确诊。

3. 肠恶性淋巴瘤 患者一般状况恶化迅速，可伴肝脾肿大、浅表淋巴结、肺门淋巴结肿大，如果病变在小肠，鉴别困难时，应及早手术探查。

(四) 治疗

1. 一般治疗 活动性肠结核患者应卧床休息，适当补充维生素和钙剂，积极改善营养，加强患者抵抗力，是治疗的基础。

2. 抗结核化学药物治疗

特别提示

治疗原则为早期、联用、适量、规律、全程使用敏感药物。因常有肠系膜淋巴结结核，故疗程相对要长。目前有人采用短程化疗，疗程6~9个月，据称与长程标准化疗效果相同，但必须包括两种杀菌药：异烟肼加利福平。

3. 手术治疗适应证 ①完全性肠梗阻或慢性肠梗阻经内科治疗无效；②急性肠穿孔；③肠道大出血经积极保守治疗无效者。

Crohn 病

(一) 概念

克罗恩病(Crohn disease, CD)是消化道慢性非特异性肉芽肿性炎性疾病，多发生在青壮年，可侵及从口腔到肛门消化道各个部分，但主要累及末端回肠和邻近结肠，呈节段性分布，同时可有胃肠道以外的病变。临床以下腹痛、腹泻、腹块、发热及肠瘘等为特点，常伴有关节炎、皮疹、虹膜炎等肠外表现。病因未完全明了，可能与感染、遗传、环境、免疫因素有关。

(二) 诊断

1. 临床表现

(1)腹痛：腹痛部位常与病变部位一致，常位于右下腹或脐周，为隐痛、钝痛、痉挛性阵痛伴肠鸣，餐后发生，排便后暂时缓解。持续性腹痛和明显压痛提示病变波及腹膜或腹腔内脓肿形成。

(2) 腹泻:病程初期腹泻间歇性发作,后期为持续性。每日数次,多无脓血或黏液,病变侵及结肠下段或直肠可有黏液血便及里急后重。

(3) 腹部包块:以右下腹与脐周多见,肿块边缘不清楚,大小不一,质地中等、固定、有压痛。

(4) 全身症状:发热为常见全身表现之一,多为低热或中度发热,不伴畏寒和寒战,呈间歇性发生,当病情加重或出现并发症则可呈高热。此外,因慢性腹泻、食欲不振等导致营养障碍,表现为乏力、消瘦、贫血、低蛋白血症和维生素缺乏。

(5) 肠外表现:关节炎、结节性红斑、口腔溃疡、慢性活动性肝炎、血管炎等。

(6) 并发症:肠梗阻、瘘管形成、腹腔内脓肿、肛周脓肿、中毒性巨结肠、急性穿孔、大量便血等。

2. 辅助检查

(1) 实验室检查:①血液检查:贫血、血沉增快、白细胞增多,严重者血清白蛋白、钾、钠、钙降低,凝血酶原时间延长,C-反应蛋白水平明显升高。②粪便检查:隐血试验阳性,有时可见红、白细胞。

(2) X线检查:胃肠钡餐、钡灌肠、气钡双重造影等检查,X线特征有:①肠管狭窄,呈“线样征”。②节段性肠道病变,呈“跳跃”现象。③病变黏膜皱襞粗乱、有裂隙状溃疡、呈鹅卵石症。④瘘管或窦道形成。⑤假息肉与肠梗阻的X线征象。

(3) 结肠镜检查:纤维结肠镜可见整个结肠至回肠末端,可见病变呈节段性分布,病变肠段之间黏膜外观正常。可见纵行裂隙状溃疡、鹅卵石样改变、肠腔狭窄、炎性息肉等,组织活检有非干酪性肉芽肿形成及大量淋巴细胞聚集。

(4) CT表现:肠壁增厚、肠管狭窄以及窦道、瘘管、腹腔脓肿形成。为诊断提供客观依据。

(5) MRI:有助于瘘管或窦道、脓肿形成、肛门直肠周围病变的诊断。

3. 诊断要点

(1) 临床诊断标准

特别提示

①典型症状;②X线特征性改变,CT显示肠壁增厚的肠襻,盆腔或腹腔的脓肿;③内镜下的典型所见,或病理活检有非干酪样坏死性肉芽肿或大量淋巴细胞聚集。具备①为临床可疑。若同时具备①和②或③项之一,临床可拟诊为本病。

(2) 病理诊断标准:①肠壁和肠系膜淋巴结无干酪样坏死;②镜下特点:a. 节段性病变,全壁炎。b. 裂隙样溃疡。c. 黏膜下层高度增宽(水肿、淋巴管血管扩张、纤维组织淋巴组织增生等所致)。d. 淋巴细胞聚集。e. 结节样肉芽肿。具备①和②项中任何4点可确诊,基本具备病理诊断条件但无肠系膜淋巴结标本者为可疑。

(三) 鉴别诊断

1. 急性阑尾炎 发生在回肠的急性克罗恩病应除外急性阑尾炎。
2. 溃疡性结肠炎 脓血黏液便多见,伴里急后重,较少发热,很少瘘管形成和肛周病变,X线钡灌肠或纤维结肠镜检查,病变主要累及直、乙状结肠,病变连续,溃疡浅,充血明显,无肉芽肿。
3. 肠结核 常有肠外结核,病变多见于回盲部,瘘管及肛门直肠病变少见,结核菌素试验阳性。对鉴别有困难者,可先行抗结核治疗观察疗效。如手术探查见病变肠段与肠系膜淋巴结病理检查有干酪性肉芽肿或结核杆菌可获确诊。
4. 小肠恶性淋巴瘤 病程短,进展快,为进行性持续发作,X线检查病变范围广,呈不规则、较大的指压痕或充盈缺损。CT发现腹腔淋巴结肿大较支持小肠恶性淋巴瘤的诊断,必要时手术探查获病理诊断。
5. Behcet病 本病常因消化道溃疡而出现腹痛等症状,重者有肠出血、肠穿孔、瘘管形成等需鉴别。反复口腔溃疡为本病必备症状,反复外阴溃疡、眼炎、皮肤病变及内脏系统损害相继或同时出现,详细的病史和临床分析对诊断十分必要。

(四) 治疗

根据病变部位、严重程度、并发症、对药物的反应及耐受性制订个性化治疗方案,目的是控制发作,维持缓解,防治并发症。

1. 一般治疗 病变活动期卧床休息,给予高营养低渣食物,适当补充多种维生素及微量元素。严重营养不良可予胃肠外静脉内高营养。腹痛、腹泻可酌情使用抗胆碱药和止泻药,合并感染者应给予广谱抗生素。甲硝唑除有抗菌作用外,还有免疫调节作用,主要用于回结肠和结肠克罗恩病,10~15mg/(kg·d),对小肠病变疗效不定。

2. 水杨酸偶氮磺胺吡啶(SASP)和5-氨基水杨酸(5-ASA) 仍是目前治疗Crohn病最常用药物,适用于轻、中度活动期患者,也可用于缓解期,减少和减轻发作,疗效较好。SASP在肠内经细菌分解为5-ASA与磺胺吡啶,前者为有效成分。治疗剂量SASP每日4~6g,分4

次口服,症状改善后渐减为每日1~2g,维持1~2年。对不能耐受SASP或过敏者,可改用5-ASA。目前国内已有5-ASA制剂如颇得斯安,每日2~4g,分4次口服。对于直肠、乙状结肠、降结肠病变者,可用SASP或5-ASA每日2~4g灌肠,或用栓剂。

3. 肾上腺皮质激素 适用于活动期患者,是控制病情活动最有效的药物。尤其以小肠病变为主伴有肠外表现者效果较好。剂量为泼尼松40~60mg/d,10~14天后以周为间隔逐渐减量至5~15mg/d,维持2~3个月。病情严重者或不能耐受口服的,可静滴氢化可的松200~400mg/d,或地塞米松10~20mg/d。症状缓解后,改口服泼尼松维持。直肠、左半结肠病变者,可用激素保留灌肠。

特别提示

长期应用激素不良反应较多,不宜用作预防复发的维持用药。腹腔内脓肿或有瘘管形成者不宜使用。

4. 免疫抑制剂 对肾上腺皮质激素治疗反应不佳或对激素长期依赖的慢性活动性患者,可加用这类药物,有短期增强激素疗效的作用,有助于减少激素用量。一般2.5mg/(kg·d)硫唑嘌呤或1.5mg/(kg·d),6-巯基嘌呤疗效较好,而且患者一般耐受较好,但需3~6个月才显效,维持用药1~2年。但应定期复查白细胞和血小板。对激素治疗无效者可考虑用环孢素治疗。

5. 手术治疗 术后复发率较高。

特别提示

手术治疗适应证:①肠穿孔和严重肠出血不能控制者;②完全性肠梗阻;③合并瘘管、严重肛门周围疾患或腹腔内严重化脓性病灶者;④急性阑尾炎不能排除者。

溃疡性结肠炎

(一) 概念

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)是一种原因不明的慢性结肠炎,病变限于结肠黏膜,多累及远段结肠,向近段扩展,临床上以腹泻、黏液脓血便、腹痛和里急后重为主要症状,病程长,反复发作,病情轻重不等。病因尚未完全阐明,主要认为与感染、免疫异常、遗传、精神因素有关。

(二) 诊断要点

1. 临床表现

(1) 腹泻: 为主要症状, 腹泻轻重不一, 轻者每日 2~3 次, 重者每日可达 10~30 次, 多为黏液血便, 常有里急后重。

(2) 腹痛: 腹痛部位一般在左下腹或下腹部, 亦可波及全腹, 常为阵发性痉挛性疼痛, 多发生于便前或餐后, 有腹痛 - 便意 - 便后缓解规律。

(3) 全身症状: 急性发作期常有低热或中等发热, 重症可有高热, 但不伴畏寒或寒战。其他还有上腹不适、嗝气、恶心、消瘦、贫血、水电解质平衡紊乱、低蛋白血症等。

(4) 肠外表现: 主要为关节炎, 皮肤黏膜病变和眼部病变, 其发生率较 Crohn 病为低, 而且在结肠炎控制后可以恢复。

(5) 并发症: 病程较长, 病情严重者常有局部和全身并发症, 主要有大量便血, 肠穿孔、肠狭窄、中毒性结肠扩张, 少数患者可癌变。

(6) 直肠指诊: 常有触痛, 指套染血。

2. 辅助检查

(1) 实验室检查: ①血液检查: 贫血常见, 急性期有中性粒细胞增多, 血小板数可明显升高, 血纤维蛋白原增加。活动期血沉加速, C-反应蛋白增高。严重者血浆总蛋白及白蛋白降低, α_1 和 α_2 球蛋白明显升高, γ 球蛋白下降提示预后不良。电解质平衡紊乱常以低钾最为突出。②粪便检查: 黏液脓血便, 镜检见大量红、白细胞和脓细胞。急性发作期可见巨噬细胞。粪便病原学检查可排除感染性结肠炎。③免疫学检查: 活动期 IgG、IgM 常增高。

(2) X 线检查: 腹部 X 线平片可根据肠腔内径和肠壁厚度及结肠袋数目和宽度等辅助判断病变严重程度和范围。钡剂灌肠早期可见结肠黏膜紊乱, 肠壁痉挛, 多发线性溃疡引起肠管壁边缘毛糙, 呈锯齿状。晚期可见结肠袋消失, 肠壁变硬、肠管缩短, 管腔狭窄以及炎性息肉引起的充盈缺损。

(3) 结肠镜检查: 对诊断有重要价值, 但急性期重型患者宜慎重, 防止穿孔。镜下可见肠黏膜有多发浅溃疡, 覆有脓血性分泌物, 黏膜呈细颗粒状, 弥漫性充血、水肿, 脆性增加易出血。晚期有肠壁增厚, 肠腔狭窄, 假性息肉形成。在病程较长的慢性病例中可见溃疡、糜烂、充血、水肿等急性期病变与炎性息肉、肠腔狭窄等增生性病变并存。

3. 诊断

(1) 临床表现:

特别提示

持续性或反复发作性黏液血便、腹痛伴有不同程度的全身症状。不应忽视少数仅有便秘或不出现血便的患者。既往史及体检中要注意关节、口腔、眼、浆膜、皮肤、肝脾等肠道外的临床表现。

(2) 纤维结肠镜检查:①黏膜有多发性浅表溃疡,伴有充血、水肿,病变多由直肠起始,且呈弥漫性分布;②黏膜粗糙呈细颗粒状,脆弱易于出血,或覆盖有脓血性分泌物;③可见假性息肉,结肠袋往往变钝或消失。

(3) 黏膜活检:组织学检查呈现炎症性反应,同时常可见黏膜糜烂、溃疡、隐窝脓肿、腺体排列异常、杯状细胞减少及上皮变化。

(4) 钡剂灌肠:①结肠黏膜粗乱及或有细颗粒样变化。②多发性浅龛影或小的充盈缺损。③结肠肠管缩短,结肠袋消失或呈管状外观。

(5) 手术切除或病理解剖可见肉眼或组织学的溃疡性结肠炎特点。

在排除菌痢、阿米巴痢疾、血吸虫病、肠结核等特异性感染性结肠炎与肉芽肿结肠炎、缺血性结肠炎、放射性结肠炎的前提下,可按以下标准诊断:

根据临床表现和结肠镜检查之①、②、③之一项及(或)黏膜活检可以诊断为本病。

根据临床表现和钡剂灌肠有①、②、③之一项者可以诊断为本病。

临床表现不典型,但有典型的肠镜检查或钡剂灌肠典型改变者可以诊断为本病。

临床表现有典型症状或有典型既往史,而目前结肠镜或钡剂灌肠检查无典型变化者,应列为“疑诊”随访。

临床类型:慢性复发型、慢性持续型、急性暴发型、初发型。

病情程度:轻度:患者腹泻每日3次以下,便血轻或无,无发热、脉速或贫血,血沉正常;中度:介于轻度和重度之间;重度:腹泻每日6次以上,明显黏液血便,体温在 37.5°C 以上,脉搏 >90 次/分,血红蛋白 $<100\text{g/L}$,血沉 $>30\text{mm/第1小时}$ 。

病变范围:直肠炎、直乙结肠炎、左半结肠炎、右半结肠炎、区域性结肠炎、全结肠炎。

病态分期:活动期、缓解期。

(三) 鉴别诊断

1. 慢性细菌性痢疾 常有急性细菌性痢疾史,粪便或内镜检查所

取得黏液脓血培养,可分离出痢疾杆菌。

2. 慢性阿米巴肠病 该病主要以近端结肠为主,溃疡边缘为潜行性,溃疡之间的黏膜多正常,粪便中可找到溶组织阿米巴滋养体或包囊,抗阿米巴治疗有效。

3. 克罗恩病 病变主要侵犯回肠末端,腹痛常见于右下腹、为持续性,排便后不缓解,粪便常无鲜血,常可在右下腹触及肿块。内镜检查可见病变呈节段性分布,溃疡之间黏膜大致正常,多无渗出性或接触性出血。黏膜活检对诊断有帮助。

4. 血吸虫病 有流行区疫水接触史,可有肝脾肿大、嗜酸性粒细胞增多等临床表现,结肠镜检查并在直肠、乙状结肠交界处活检,找血吸虫卵可阳性。粪便检出血吸虫卵或孵化毛蚴阳性,抗血吸虫治疗好转。

(四) 治疗

根据病变部位,病情轻重,并发症的有无以及病期的不同制订个体化的治疗方案。治疗目标是缓解症状及维持治疗。

1. 一般治疗

(1) 休息:注意休息对急性期患者非常重要,并减少精神体力负担,随病情好转逐渐增加体力活动。

(2) 饮食:注意营养补充,宜少量多餐,摄入足够热量和多种维生素,进食少渣饮食,以减轻高纤维素对结肠黏膜机械性损伤。

(3) 对症治疗:对腹痛患者可酌情用抗胆碱能药物,但不宜多用,以免促发急性结肠扩张。腹泻严重者可谨慎试用苯乙哌啶或洛哌丁胺。治疗贫血可给予输血、补充铁剂及叶酸。严重腹泻、脱水者注意维持水电解质平衡,纠正酸碱平衡紊乱。

(4) 静脉营养:病情严重,或手术前后,合并肠痿、肠梗阻、短肠综合征者可采用完全肠道外营养。

2. 药物治疗

(1) 柳氮磺胺吡啶(SASP):适用于轻型患者,对于经皮质激素治疗已有缓解者,在激素减量时,用于巩固疗效,减少复发。SASP用法为发作期每日3~4g,分4次口服,病情缓解后改为每日2g,维持1~2年。近年来5-ASA制剂亦应用于临床。在病变限于直肠或乙状结肠者,可用SASP或5-ASA灌肠。也可使用栓剂。

(2) 肾上腺皮质激素:皮质激素对急性发作期有较好疗效。口服是常用的给药方法,一般用泼尼松或泼尼松龙每日30~40mg,重症可达60mg。病情控制后逐渐减量至每日10~15mg,维持半年左右停药。暴

发型患者常用氢化可的松每日 200 ~ 300mg 静脉滴注,可起到较快的效果。皮质激素亦可用于局部灌肠,每日用琥珀酸氢化可的松 100mg 保留灌肠,每日 1 ~ 2 次,对远端直肠或左半结肠病变效果较好。

(3) 免疫抑制剂:对水杨酸类和皮质激素治疗无效者可试用,或作为激素的辅助治疗,在巩固疗效期间加用,可减少激素的用量和副作用。如硫唑嘌呤,一般每日每千克体重 1.5mg,分次口服,用药过程中定期检查血象。对激素治疗无效患者可考虑用环孢素治疗。

3. 外科治疗 手术指征为:①中毒性肠扩张;②肠穿孔;③反复大量便血;④结肠周围脓肿或瘘管形成;⑤肠狭窄并发肠梗阻;⑥癌变或多发性息肉;⑦长期内科治疗无效影响青少年发育。

肠易激综合征(IBS)

(一) 概念

肠易激综合征是一种慢性肠道运动功能紊乱性疾病,主要表现为腹痛和排便异常,缺乏形态学、微生物学和生化学异常。本病临床上常见,确切病因尚不清楚,可能的诱因有:情绪紧张、环境改变、精神异常(抑郁、焦虑)、食物过敏、肠道感染后等。

(二) 诊断

1. 临床表现

(1) 腹痛:为慢性腹痛,部位不确定,左下腹多见或弥漫而非局限。性质多样,可为隐痛、胀痛、绞痛等。轻重程度不等,从轻微的腹部不适到剧烈腹痛。常在进餐后发生,有排便后完全缓解的特点。IBS 的腹痛仅发生在清醒时,无夜间痛醒。

(2) 排便异常:可以腹泻,便秘,或腹泻和便秘交替。腹泻时大便不成形或水样,可有黏液但无脓血,通常便前有腹痛,排便后腹痛缓解。便秘为主时大便干硬,数日一次,或有明显的排便不尽感。

(3) 其他表现:多数患者伴有其他消化道症状,如腹胀、纳差、早饱、烧心、暖气等。还可有其他系统表现如失眠、心慌、头晕、头痛、乏力等。部分患者有明显焦虑或抑郁表现。

2. 辅助检查

(1) 血常规正常。大便常规正常,潜血阴性,培养阴性。血沉正常。

(2) 结肠镜正常或仅有黏膜轻度充血,部分患者检查过程中可发生肠痉挛,腹痛明显。

(3) 消化道造影正常或可见肠管痉挛,运动增快。

3. 诊断标准 IBS 的诊断是在除外器质性疾病的基础上做出的,因此应详细询问病史和体格检查,并进行必要的辅助检查,排除可能存在的器质性疾病。对 IBS 的诊断曾提出过很多标准,例如 Manning 标准、罗马标准等,我国也曾于 1986 年的全国慢性腹泻学术会议上制订了国内的诊断标准。目前国际上公认的诊断标准为罗马 II 标准:

(1) 首先排除器质性疾病;

(2) 在过去 12 个月中,腹部不适和疼痛的时间不短于 12 周,症状可以是不连续存在的,且具备以下 3 项中的 2 项:

1) 排便能使其缓解或减轻;

2) 伴有排便频率的改变(>3 次/日或 <3 次/周);

3) 伴有排便性状(外观)的改变(干硬或稀便)。

(三) 鉴别诊断

主要与各种引起腹痛和排便异常的器质性疾病鉴别,如肠结核、炎症性肠病、吸收不良综合征、各种消化道肿瘤、各种肠道寄生虫,以及部分肝、胆、胰疾病和全身疾病。

(四) 治疗

对 IBS 的治疗应采取心理治疗、饮食调整和药物治疗相结合的综合治疗,不可单纯依靠药物,药物治疗以对症为主。另外,IBS 初步确诊后即可开始治疗,在观察疗效的同时进行有关检查,进一步排除器质性疾病。

1. 心理治疗 消除患者的精神顾虑,应帮助患者分析并找出可能的诱发因素,以便尽可能避免这些诱因。

2. 饮食调整 除避免可能成为诱因的敏感食物外,IBS 患者应避免进食过多产生肠气的食物。产生肠气多的食物有:牛奶及奶制品、豆类、洋葱、萝卜、芹菜、葡萄干、香蕉等;产生肠气中等的食物有:面食、茄子、土豆、柑橘类等;产生肠气少的食物有:肉类(鱼、禽)、黄瓜、西红柿、米类等。对于便秘或排便不畅者,可多进食富含纤维的食物。

3. 药物治疗 以对症为主,根据症状选择。

(1) 亲水胶体(可溶性纤维):能够吸收水分,增加粪便体积,使粪便松软,因此对腹泻和便秘患者均适用,尤其是对腹泻、便秘交替的 IBS 患者。我院目前此类药物暂缺,食品中的魔芋粉、果胶和燕麦麸可以替代。

(2) 匹维溴铵(pinaverium bromide,得舒特),为选择性作用于胃肠

道的钙离子拮抗剂,主要用于腹痛明显者,用法为口服 50mg/次,一日 3 次。

(3) 促胃肠动力药,如吗丁啉、普瑞博斯等,用于腹胀、便秘者。

(4) 止泻药如易蒙停、复方苯乙哌啶,用于腹泻严重者,应短期应用。

(5) 微生态制剂如培菲康、乳酸菌素、整肠生等,用于调整肠道菌群,对部分患者可能有效。

(6) 抗抑郁、抗焦虑药,如百忧解、赛乐特、黛力新等,用于精神神经症状明显者。

肠梗阻

(一) 概念

肠梗阻(Intestinal obstruction)是指肠内容物在肠道的通过障碍,是一种常见的急腹症。常见病因有:①肠壁外病变:手术、感染或放疗后的肠粘连,疝,肠扭转,肠外包块压迫等;②肠壁病变:各种肠道良、恶性肿瘤,炎症如肠结核、克罗恩病,先天畸形等;③肠腔内病变:粪便、异物、蛔虫等阻塞;④肠麻痹:腹部手术、外伤后,继发于其他腹腔炎症,肠系膜血栓造成肠缺血、坏死,以及严重全身感染、电解质紊乱、药物、毒物等因素。肠梗阻的分类较复杂,根据形成的原因可分为机械性、动力性和血运性;根据有无肠管血运障碍分为绞窄性和单纯性;根据病程和起病急缓分为急性和慢性肠梗阻;还可分为完全性和不完全性、高位和低位肠梗阻。

(二) 诊断

1. 临床表现

(1) 腹痛:主要为阵发性绞痛。绞窄性肠梗阻时腹痛剧烈,表现为持续性腹痛伴阵发性加重。麻痹性肠梗阻时为持续性胀痛。

(2) 腹胀:程度与梗阻部位有关,低位梗阻时腹胀明显,而高位梗阻时腹胀相对较轻。

(3) 呕吐:亦与梗阻部位相关。梗阻部位越高,呕吐出现的越早,越频繁。低位梗阻时呕吐物可有粪臭味。呕吐可使腹痛、腹胀暂时缓解。

(4) 停止排便排气:不完全性肠梗阻时可有少量排便排气,完全性肠梗阻则停止排便排气。应注意高位肠梗阻的早期,梗阻以下残留的粪便和气体仍可排出,不可据此排除肠梗阻的诊断。

(5) 体征:腹部膨隆,可能为全腹对称性或局限不对称隆起,常可见肠型及蠕动波。肠鸣音亢进,可闻及金属音或气过水声;肠麻痹时则肠鸣音减弱或消失。由于扩张的肠管内大量气体和液体的存在,可叩到移动性浊音,应注意与腹水鉴别。单纯性肠梗阻时腹部压痛不明显,如出现腹膜刺激征,提示绞窄性肠梗阻,可能存在肠坏死或穿孔。肛诊如有指套血染,说明有肠道血运障碍或肿瘤。随病情加重,可出现不同程度脱水、发热、甚至休克等全身表现。

2. 辅助检查

(1) 实验室检查:血常规可有血液浓缩表现,电解质紊乱以低钾、低氯常见,可有血清酶的非特异性升高,包括乳酸脱氢酶、淀粉酶、转氨酶、肌酸磷酸激酶、碱性磷酸酶等。

(2) 腹平片:立位片可见液平面,常为多个,呈阶梯状。卧位片可以显示肠道积气,并可显示肠管扩张程度。

(三) 鉴别诊断

肠梗阻主要应与其他急腹症鉴别,如输尿管结石、卵巢囊肿扭转、急性胰腺炎、急性化脓性胆管炎、溃疡病穿孔等。

(四) 治疗

1. 禁食、胃肠减压
2. 纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱
3. 抗生素 应早期应用,选择以抗革兰阴性菌为主的广谱抗生素。
4. 解痉药、镇静药 可适当应用以减轻腹痛。忌用镇痛药,以免延误病情。

5. 通便 在全肠梗阻或单纯性肠梗阻时可以试用,但在绞窄性肠梗阻或有腹膜炎时禁用。可口服或经胃管灌入蓖麻油或其他植物油。中药治疗肠梗阻有一定疗效,主要方剂为大承气汤加减。

6. 手术治疗 适应证:①病因需经手术解除,如肿瘤或先天畸形引起者;②绞窄性肠梗阻;③单纯性完全性肠梗阻保守治疗 24 小时无效者。术式根据梗阻的病因、部位,肠管状态,以及患者的全身状况而定。

缺血性结肠炎

(一) 概念

缺血性结肠炎(ischemic colitis)系由结肠某一部位供血不足所引

起的病变。临床上常突然起病,以急性腹痛伴恶心、呕吐及腹泻,排出暗红色血便为主要表现。严重者可发生肠坏死,并发肠穿孔及腹膜炎。本病多见于中老年。主要好发于肠系膜上、下动脉交接的部位,如结肠脾曲和直肠乙状结肠交接部。与动脉粥样硬化、血栓形成导致血供不足有关。

(二) 诊断

1. 临床表现 多见于60岁以上老年人,常伴有动脉粥样硬化基础疾病如高血压病、冠心病心肌梗死、糖尿病、结缔组织病、房颤、休克、骨折等。常表现为突发痉挛性腹痛,多于24小时内出现腹胀、腹泻、血便。病程多为自限性。由于侧支循环代偿,病情可在数日内恢复;亦可出现肠坏死、穿孔和腹膜炎。体检发现腹部压痛和腹膜刺激症。

2. 辅助检查 粪潜血阳性,可有白细胞升高,血液浓缩,约半数患者血清淀粉酶轻度升高,肠坏死者可有血性腹水。钡灌肠检查:结肠袋轮廓改变、肠管狭窄、溃疡、指压痕征。结肠镜检查:急性期可见黏膜充血、水肿、红斑、糜烂或多发溃疡、出血点,病变与正常肠段黏膜分界清楚。活检:黏膜及黏膜下水肿、炎性细胞浸润、糜烂或溃疡形成;数天后复查病变有显著性变化。

(三) 鉴别诊断

有时需与溃疡性结肠炎、结肠 Crohn 病相鉴别。

特别提示

其要点为:轻型患者病情变化快,多为一过性,可逆性改变,几天内复查肠镜可见明显改善。

(四) 治疗

一般采取保守治疗,全身支持治疗,包括休息、禁食,补液、维持水电解质平衡,合理使用抗生素,促进侧支循环建立。如出现腹痛加重并有明显腹膜刺激症时应剖腹探查,有肠狭窄或出血不止时,在原发病允许的情况下可手术治疗。

嗜酸性粒细胞性胃肠炎

(一) 概念

嗜酸性粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis)是一种特殊类

型胃肠炎,其特征为胃肠道嗜酸性粒细胞浸润。病因尚不清楚,可能与过敏反应有关。一般认为,由于正常胃肠道黏膜的完整性受到破坏,抗原物质进入组织,引起嗜酸性粒细胞浸润和脱颗粒。病变可累及胃肠道各段,以胃和小肠多见。

(二) 诊断

1. 临床表现 本病临床表现因病变发生部位及浸润范围的不同而异。病变主要局限于黏膜、黏膜下层时,主要症状为腹痛、恶心呕吐、腹泻和体重减轻,病变广泛时出现小肠吸收不良、蛋白丢失、贫血等全身表现。病变累及肌层时,胃肠壁增厚僵硬,可出现幽门梗阻和肠梗阻症状。病变侵及浆膜层时,出现腹膜炎、腹水,为含大量嗜酸性粒细胞的渗出性腹水。

2. 辅助检查

(1) 血液检查:外周血嗜酸性粒细胞增多。常可有缺铁性贫血、血浆白蛋白降低、血中 IgE 增高,血沉增快等。

(2) 粪便检查:大便隐血阳性,部分患者有轻至中度脂肪泻。

(3) 腹水检查:可见大量嗜酸性粒细胞。

(4) X 线检查:胃肠 X 线检查可见受累胃肠道黏膜水肿、皱襞增宽、结节样增生,胃肠壁增厚,腔狭窄及梗阻征象等。

(5) CT 检查:胃肠壁增厚、肠系膜淋巴结肿大或腹水。

(6) 内镜检查:镜下可见黏膜皱襞粗大、充血、水肿、溃疡或结节;活检证实有大量嗜酸性粒细胞浸润。

(三) 鉴别诊断

1. 肠道寄生虫感染 外周血嗜酸性粒细胞绝对值明显升高;通过反复检查粪便虫卵以鉴别。

2. 高嗜酸性粒细胞综合征(HES) 本病是一种原因不明的外周血嗜酸性粒细胞增多伴骨髓及多器官受累的疾病。

特别提示

诊断标准为:①外周血中嗜酸性粒细胞计数 $\geq 150 \times 10^9/L$,持续半年以上;②缺乏明确病因;③伴有多器官受累的相应症状和体征:心、肺、中枢神经系统、皮肤/肌肉等。

3. 嗜酸性肉芽肿 主要发生在胃窦、小肠,以幽门梗阻和肠梗阻为主要临床表现。外周血嗜酸性粒细胞一般不升高,病理学特点为黏膜下层的结节或息肉伴有不同程度的嗜酸性粒细胞浸润。

(四) 治疗

1. 饮食 对于确定或可疑的食物、药物,应停止服用。无过敏者,可排除某些特异性食物,如牛奶、蛋类、肉类、鱼虾等,多数患者症状可减轻。

2. 药物治疗 糖皮质激素:对本病具有良好疗效。泼尼松每日20~40mg,服药后症状控制后可减量维持,仅少数患者需长期激素治疗。抗过敏药物:息斯敏,10mg,每日2次。色甘酸二钠,能抑制肥大细胞脱颗粒,防止组胺的释放而有一定的疗效,用法40~60mg,每日3次,疗程6周至数月不等,可试用于激素无效者。

伪膜性肠炎

(一) 概念

伪膜性肠炎(pseudomembranous enteritis),本病由难辨梭状芽胞杆菌引起,常见诱因是长期应用广谱抗生素或免疫抑制剂,造成患者尤其是危重患者肠道菌群失调,难辨梭状芽胞杆菌异常繁殖,产生的细胞毒素及肠毒素,后者通过黏膜上皮细胞的cAMP系统,使水、盐分泌增加产生分泌性腹泻,甚而引起黏膜出血。因黏膜通透性增加,从而使细胞毒素直接作用于肠壁肌层的平滑肌致肠运动紊乱,出现临床一系列症状。多发生于结肠,个别累及回肠。病变主要在黏膜及黏膜下层,肉眼可见肠腔扩张,腔内液体增加,黏膜充血水肿,可有凝固性坏死,被以黄、棕或绿色斑状假膜,坏死一般限于黏膜层,若累及黏膜全层则导致穿孔。

(二) 诊断

1. 临床表现 多发生在体弱患者、抗生素治疗中或停药后10天内的患者,起病大多较急,病情进展迅速。主要表现为腹痛,腹泻,发热和外周血白细胞升高。

特别提示

腹痛与腹泻是最为突出的表现。腹部疼痛有时很剧烈,可误诊为急腹症,轻型腹泻每日2~3次,常在停抗生素后自愈。严重者大量水泻,甚至每日排便量高达4000ml,部分患者可出现血便,便中排出斑块状假膜。常伴有恶心、呕吐与腹胀等症状。

毒血症候群:外毒素的吸收可产生毒血症,表现为心动过速、发热、全身软弱等,有的表现为高热、谵妄、定向障碍等。由于严重脱水,细菌

毒素和坏死组织毒素以及代谢性酸中毒等因素致患者发生休克。此时常伴有少尿、肾功能不全表现。

2. 辅助检查

(1) 实验室检查:粪便常规检查可见白细胞,隐血试验可呈阳性。大便厌氧培养有难辨梭状芽胞杆菌生长即可确诊。也可用抗毒素中和试验,反向免疫电泳检测以及酶联免疫法确定粪便中难辨梭状芽胞杆菌毒素的存在为确诊依据。

(2) X线检查:腹部平片表现为结肠扩张、结肠袋肥大、肠腔积液和指压痕。钡灌肠双重对比显示结肠黏膜紊乱,边缘呈毛刷状,黏膜表面多处形成不规则结节阴影,指压痕及溃疡改变。但此项检查可能导致肠穿孔,故宜慎用。

(3) 结肠镜检查为诊断本病的可靠方法。典型者肠腔扩张,并有大量棕色液体,黏膜呈暗紫色,表面覆有黄白或黄绿色假膜。病变早期,假膜斑有2~10mm大小,呈斑点状跳跃分布,近而病灶扩大隆起,周边红晕。假膜可融合成各种形态,假膜剥脱后可见黏膜凹陷、充血、出血。但轻症病程早期或治疗及时者,内镜无典型表现。

(三) 治疗

1. 立即停止有关抗生素 应选用对梭状芽胞杆菌敏感的抗菌药物,如万古霉素、甲硝唑、杆菌肽等。万古霉素:适用于中、重度患者。每日125~500mg,连用7~14天;为了减少复发可减少剂量,酌情延长疗程1~4周。甲硝唑:口服,250~500mg,每日1次,连续7~14日;重者500mg,每6小时静滴1次。杆菌肽:一般用25000U,每日4次,7~14天,用于上述药物无效或复发者。

2. 扶植肠道正常菌群 微生态制剂可抑制难辨梭状芽胞杆菌,促进肠道正常菌群生长。目前临床应用的主要有地衣芽胞杆菌制剂整肠生500mg,每克含10亿活菌,每日3次;双歧杆菌制剂丽珠肠乐每日4~6g(每克含1亿活菌)。

3. 抗休克与全身治疗 补充液体,纠正电解质紊乱和酸中毒,必要时使用肾上腺皮质激素,血管活性药物及输全血。

4. 手术治疗 对并发急腹症者,如中毒性巨结肠、结肠穿孔需采取外科手术治疗。

大肠癌

(一) 概念

结肠癌、直肠癌统称为大肠癌,为消化道常见的恶性肿瘤之一。在

我国发病率次于胃癌和食管癌,居第三位,发病率有上升趋势。近年虽然诊断技术有很大的进展,但是由于早期症状多被忽视,多数患者确诊时已是晚期,影响预后。我国在世界上属于大肠癌低发地区,年死亡率5/10万以下,以浙江省和上海市发病率最高,年死亡率在10/10万以上。

大肠癌的病因迄今尚未明确,目前认为是环境因素与内在因素相互作用导致基因突变的结果。饮食环境及某些高危因素与大肠癌均有较密切的关系。据认为发病与以下因素有关:

(1)高脂低纤维饮食:这可能与高脂饮食可增加大肠内次级胆酸、胆固醇代谢产物,这些物质的结构与致癌的多环芳香烃类似;其次是高脂饮食增加大便中的厌氧菌,厌氧菌的酶是多环芳香烃形成的关键酶。

(2)环境因素:根据大肠癌地理学和移民流行病学资料,表明大肠癌具有明显的地区分布性。

(3)约有10%的大肠癌与遗传有关,均为常染色体显性遗传。腺瘤状息肉、结肠血吸虫病、重症溃疡性结肠炎、大肠癌家庭成员,均为大肠癌高危因素。

大肠癌多为单发癌,但约有5%为多发癌。大肠癌好发部位依次为直肠、乙状结肠、回盲部和升结肠。其组织学类型可分为腺癌(包括乳头状腺癌及管状腺癌)、黏液癌、印戒细胞癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、未分化癌及其他。其中腺癌最常见,约占80%。

(二) 诊断

1. 临床表现 大肠癌生长缓慢,早期多无症状。当癌肿体积增大或有继发病变,才出现症状,其症状与癌肿发生部位有关。

特别提示

(1)共同表现:腹部不适或腹痛、排便习惯改变(腹泻或便秘)、血便、腹内肿块及乏力、贫血、体重减轻等全身症状。

(2)右侧结肠癌可触及肿块,血便为血与粪便混合呈红褐色,较少发生肠梗阻;左侧结肠癌由于肠腔相对狭小,易出现腹痛和肠梗阻,血便常覆于粪便表面呈鲜红色;直肠癌表现粪便变细,次数增多伴里急后重,粪便常有鲜血和黏液。

2. 实验室检查

(1)大便潜血试验:仍是目前筛选大肠癌的常用方法。近年来用人

血红蛋白制备抗血清作免疫潜血试验,能提高诊断率。

(2)常规检查:除贫血外无其他特殊发现。

(3)肠癌胚抗原(CEA):诊断价值不大。对监测大肠癌手术后复发有一定参考价值。

3. 特殊检查

(1)直肠指诊:直肠内7~8cm的癌肿可被手指触及,统计资料显示78%的直肠癌位于7cm以下。

(2)直肠镜及结肠镜检查:是大肠癌最好的确诊方法,能直视病变以及同时做活组织检查。

(3)X线气钡双重对比造影:可清晰显示肠黏膜的肿物、溃疡及狭窄病变。漏诊率视肠道准备满意与否以及操作者的技术水平影响不同。与结肠镜检查互补可提高诊断率。

(4)B超及CT:对确定有无肝、肺、肾、盆腔、骨转移有诊断价值。直肠超声内镜检查可清晰显示肿块的大小和周围组织的情况。

(三) 鉴别诊断

1. 内痔 便血是直肠癌多发症状。常误诊为痔。应做直肠指诊及直肠镜检确诊。

2. 肠炎与菌痢 直肠、乙状结肠癌出现脓血便伴里急后重者,应从发病季节,便中血多于脓、抗炎疗效不佳而且便潜血试验持续阳性,以及有慢性血吸虫病、溃疡性结肠炎等病史加以鉴别。

3. 阑尾炎、结肠 Crohn 病 右下腹痛、腹部包块时需与阑尾炎、阑尾脓肿、Crohn 病等鉴别;左半结肠及直肠癌需与阿米巴肉芽肿、血吸虫肉芽肿鉴别;女性患者结肠癌性肿块还应与卵巢肿瘤鉴别。

4. 肠梗阻 大肠癌肿生长到一定体积时可发生肠梗阻,尤其好发于乙状结肠转弯处和回盲瓣等狭窄部位,常伴有鲜血便和排便习惯改变。确诊依据X线、肠镜检查加活检。

(四) 治疗

1. 手术治疗 手术切除病变是首选的治疗手段,其基本原则是进行肿瘤所在肠段及其相应的肠系膜和所属区域性淋巴结的切除。手术方式和范围的选择取决于肿瘤的部位和浸润范围。

2. 非手术治疗

(1)经结肠镜治疗:结肠腺瘤、腺瘤癌变和黏膜内的早期癌可经结肠镜用高频电凝切除。若标本病理检查证实癌细胞累及腺瘤根部者,则需手术彻底根除癌组织。

(2) 化学药物治疗:大肠癌对化学治疗一般不敏感,但对于已不能手术根治以及肿瘤术后复发或转移而又无法进一步手术切除的晚期患者,仍不失为主要的治疗手段。5-氟尿嘧啶目前应用最为广泛,有效率20%左右,多采用与丝裂霉素、阿霉素、甲环亚硝脒、四氢叶酸、甲氨蝶呤、长春新碱等药物选择几种联合应用,可提高疗效。

(3) 放射治疗:结肠癌对放射治疗不敏感,多用于直肠癌有局部淋巴结转移,或肿瘤体积大,与盆腔器官粘连者,术前放疗可防止扩散,术后放疗与化疗合用减少复发,但有发生放射性直肠炎的可能。

(赵洪川)

第五节 肝脏疾病

慢性肝炎

(一) 概念

慢性肝炎是由病毒、药物、酒精、自身免疫等多种原因引起的肝脏炎症,病程一般大于6个月。

(二) 诊断

1. 病因

(1) 肝炎病毒:乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒是主要的病因,乙肝病毒携带者约10%发展为慢性肝炎,丙肝病毒携带者则有8%~32%发展为慢性肝炎。

(2) 自身免疫:自身免疫紊乱时,血中可查到多种自身免疫抗体、高 γ 球蛋白血症、血沉加快等。多见于青年女性。

(3) 酒精:长期大量饮酒,可导致酒精性慢性肝炎。

(4) 药物:很多药物可引起慢性肝炎,如异烟肼、利福平、甲基多巴、双醋酚丁、磺胺类、醋氨酚、阿司匹林等。

(5) 遗传性疾病:肝豆状核变性(Wilson病)和 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症等。

(6) 其他:临床表现及病理学符合慢性肝炎,病因不明。

2. 临床表现 轻度慢性肝炎症状较轻,乏力、食欲减退、厌油、肝

区隐痛不适,可伴腹胀、恶心、腹泻等;肝脏大小正常或稍肿大、质软有轻度压痛,脾脏多无肿大。

中、重度慢性肝炎症状较重,多有中度黄疸,疲乏无力、纳差、恶心、呕吐、厌油、腹胀、肝区隐痛;常有黄疸、蜘蛛痣、肝掌、男性乳房发育、皮下出血,肝脏肿大、质地中等,有压痛和叩痛,大多有脾肿大,部分患者伴腹水。严重者可出现下肢浮肿、出血倾向及肝性脑病。可伴有肝外表现如发热、关节炎、胸膜炎、皮肤病变、肾小球肾炎、闭经等。自身免疫性慢性肝炎全身及肝外表现更多见。

3. 辅助检查

(1)血清生化指标:轻度者血清转氨酶轻、中度持续性或波动性增高,胆红素多正常或轻度升高,血清蛋白多无异常,血清抗体和免疫球蛋白多正常。中、重度者血清转氨酶、胆红素持续或反复升高,白蛋白合成减少,球蛋白升高,凝血酶原时间延长,GGT和腺苷脱氨酶亦常增高,伴肝内淤胆时ALP增高,免疫球蛋白增高。

(2)病原学检查:病毒性慢性肝炎有相应病毒血清学标志阳性结果,自身免疫性慢性肝炎有多种自身抗体阳性,如抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、线粒体抗体(AMA)、肝细胞膜抗体(LSP抗体和抗LMA),但病毒性慢性肝炎偶尔可测到某些自身抗体低浓度升高。

(3)超声检查可供分度参考:轻度:肝脾无明显异常改变;中度:可见肝内回声增粗,肝脏和(或)脾脏轻度肿大,肝内管道(主要指肝静脉)走行多清晰,门静脉和脾静脉内径无增宽;重度:B超检查可见肝内回声明显增粗,分布不均匀;肝表面欠光滑,边缘变钝;肝内管道走行欠清晰或轻度狭窄、扭曲;门静脉和脾静脉内径增宽;脾脏肿大;胆囊有时可见“双层征”。

(4)肝穿活检组织学检查:有助于确定病因、判断肝实质损害及炎症活动程度,估计预后和评价疗效。

4. 诊断要点 按病因分类,如慢性病毒性肝炎(乙型、丙型),自身免疫性慢性肝炎,药物性慢性肝炎等;

按照病变程度分为轻、中、重3度

(1)轻度:临床症状、体征轻微或缺如,肝功能指标仅1或2项轻度异常;

(2)中度:症状、体征、实验室检查居于轻度和重度之间;

(3)重度:有明显或持续的肝炎症状,如乏力、纳差、腹胀、尿黄、便溏等,伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、脾大并排除其他原因,且无门脉高压症者。

特别提示

实验室检查血清 ALT 和(或)AST 反复或持续升高,白蛋白降低或 A/G 比值异常、丙种球蛋白明显升高。除前述条件外,凡白蛋白 $\leq 32\text{g/L}$,胆红素大于 5 倍正常值上限,凝血酶原活动度为 60% ~ 40%,胆碱酯酶 $< 2500\text{U/L}$,4 项检测中一项达上述程度者即可诊断为重度慢性肝炎。

并以组织学炎症坏死程度分级(G1 ~ 4 级),以肝纤维化程度分期(S1 ~ 4 期)。

表 3-2 慢性肝炎分级、分期标准

分级	炎症活动度(G)		分期	纤维化程度(S)
	汇管区及周围	小叶内		
0	无炎症	无炎症	0	无
1	汇管区炎症	变性及少数点、灶状坏死灶	1	汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化
2	轻度 PN	变性,点、灶状坏死或嗜酸小体	2	汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留
3	中度 PN	变性、融合坏死或见 BN	3	纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化
4	重度 PN	BN 范围广,累及多个小叶(多小叶坏死),小叶结构失常	4	早期肝硬化

(三) 鉴别诊断

首先应作病因学鉴别(病毒性、自身免疫性、药物性、酒精性等),根据病史及实验室检查一般不难鉴别。此外,应与下列疾病鉴别:

(1) 隐匿性肝硬化:有乏力、纳差、肝区痛等病史,肝功能正常或轻度异常,鉴别有困难时须做肝活检或做腹腔镜检查。

(2) 非特异性反应性肝炎:系由全身性疾病所引起的肝非特异性炎症,临床和病理与慢性肝炎相似,通过了解原发病而鉴别。

(3) 肝炎后综合征:在急性病毒性肝炎恢复后患者仍有乏力、食欲不振、上腹不适等症状,但肝功能正常,肝活检亦无异常发现。

(四) 治疗

1. 病因治疗

(1) 乙肝或丙肝病毒复制的病例,应行抗病毒治疗。抗病毒治疗的

目的是:抑制病毒复制,减少传染性;改善肝功能;减轻肝组织病变;提高生活质量;减少或阻止肝硬化和原发性肝细胞癌的发生。但目前尚无特效药物。近年用于临床的抗肝炎病毒药物主要是干扰素和核苷类似物。 α 干扰素($\text{IFN}\alpha$)治疗慢性乙型肝炎3~5MU/次,推荐剂量为5MU/次。治疗开始时,每天用药一次,0.5~1个月后改为每周3次,皮下或肌肉注射,4~6个月,部分患者有暂时疗效,可根据病情延长疗程至1年。干扰素治疗丙型肝炎,干扰素3MU/次或组合干扰素9~15 μg /次,治疗第1个月,1次/日,以后3次/周,治疗4~6个月,无效者停药;有效者可继续治疗至12个月。根据病情需要,可延长至18个月。治疗慢性乙型肝炎的核苷类似物有拉米夫定及单磷酸阿糖腺苷。拉米夫定有抑制HBV复制的作用,可使HBV DNA水平下降、ALT复常和减轻症状,改善肝组织病变,但需要治疗至HBeAg血清转换,才能考虑停药。 $\text{IFN}\alpha$ 与拉米夫定联合治疗可提高疗效。单磷酸阿糖腺苷也有抑制HBV复制及改善肝功能的作用。治疗慢性丙型肝炎可联合应用干扰素和三氮唑核苷(利巴韦林)。

(2)免疫抑制剂对自身免疫性慢性肝炎有良好作用。泼尼松龙开始每日剂量为30mg,经2~4周治疗好转后每周减5mg,直至维持量每日10~15mg,至少需服6~12个月,必要时延长至2年以上。激素疗效欠佳者,可联用硫唑嘌呤每日50mg。

(3)其他:药物所致者应停用相应药物并予以解毒剂;肝豆状核变性予以青霉胺、二巯基丁二钠、二巯基丁二酸、二巯基丙磺酸、依地酸钙钠等螯合剂和乙酸锌降低血铜。

2. 一般治疗 慢性肝炎活动期应适当休息,病情好转后应注意动静结合,不宜过劳。宜进食高蛋白质、低脂肪、高维生素类食物,碳水化合物摄取要适量,不可过多,以避免发生脂肪肝。恢复期要避免过食。绝对禁酒,不饮含有酒精的饮料、营养品及药物。

3. 护肝治疗 可选用以下药物:①细胞代谢调节剂,如谷胱甘肽(泰特)、肌苷、辅酶A、辅酶 Q_{10} 、脱氧核糖核酸,②磷脂制剂,如易善力,口服每日3次,每次1~2粒,③多糖类:如猪苓多糖、云芝多糖;④甘草提取物:强力宁、甘利欣等;⑤疗尔健:含肝提取物抗毒成分和肉毒碱乳清酸盐,能促进肝细胞蛋白质和酶合成。

4. 心理治疗 慢性肝炎患者在生活中需要面对各方面的压力,因而普遍有焦虑、抑郁等负性情绪倾向。临床医师在治疗躯体疾病的同时,应多注意改善患者的负性情绪,及时给予心理干预治疗,无疑将有助于患者病情的恢复。

5. 随诊 慢性肝炎病程较长,肝炎病毒抗原阳性及肝功能损害

者,应遵医嘱定期随访。慢性乙型病毒性或丙型病毒性肝炎可进展为肝硬化,并转化为肝癌,随访时注意监测病情变化。

酒精性肝病

(一) 概念

酒精性肝病是由于长期大量饮酒所致的肝脏损害,包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化。乙醇及其中间代谢产物乙醛和乙酸等损伤肝细胞,是造成肝损害的基本原因。高脂饮食对酒精性脂肪肝有促进作用。此外,种族、遗传、营养和免疫等因素可有一定影响。

(二) 诊断要点

1. 临床表现

(1)酒精性脂肪肝:可无症状或轻度不适,重者可出现乏力、食欲不振、腹胀、恶心、呕吐、肝区不适或疼痛等。多数患者有肝脏肿大,肝脏质地软或充实,表面光滑,边缘钝,有轻度压痛;脾脏肿大不常见,部分患者有轻度黄疸。酒精性脂肪肝经戒酒后可好转,预后较好。

(2)酒精性肝炎:症状轻重不等,一般较酒精性脂肪肝为重,重者可出现明显食欲不振、消瘦、恶心、呕吐、腹痛、黄疸,甚至发生腹水、肝昏迷。大多有肝肿大、黄疸,脾大见于10%~70%患者,少数伴腮腺肿大及掌挛缩症(Dupuytren 挛缩)。酒精性肝炎预后与病变程度有关,合并腹水、出血、脑病、肾衰者预后极差。

(3)酒精性肝硬化:早期常无明显症状,常见症状包括体重减轻、纳差、乏力、倦怠、腹痛等。黄疸多表明同时合并酒精性或病毒性肝炎,肝内胆汁淤积或溶血。营养状态差,面色黧黑,肝掌,蜘蛛痣,男性乳房发育较多见,腮腺肿大,掌挛缩亦可见到。肝肿大常见,但晚期也可不大或缩小,可出现脾大及其他门脉高压体征如腹水,食管、胃底静脉曲张等。酒精性肝硬化预后与戒酒早晚及有无并发症有关,早期戒酒可使5年生存率提高。

2. 辅助检查

(1)血清转氨酶可有不同程度的升高;血清胆红素常增高,并发淤胆者则明显升高;多数患者ALP、GGT增高。脂肪肝患者血清甘油三酯、胆固醇、 β -脂蛋白可有轻到中度升高。酒精性肝炎患者AST升高明显,常有贫血及白细胞增高,凝血酶原时间有不同程度延长,血清酒

精性透明小体抗原及抗体阳性。肝硬化患者脾亢可致全血细胞减少,血白蛋白降低,球蛋白增高,IgA、IgG、IgM 增高。血 GGT/ALT 比值显著升高。

(2)肝脏 B 超:对诊断脂肪肝有帮助。

(3)肝穿刺活体组织病理学检查:表现为小叶中心性细胞变性、气球样变及坏死,中性粒细胞浸润及特征性的酒精性透明小体(Mallory 小体)。有时可同时见到脂肪变或肝硬化的表现。病理检查还可确诊本病的病变类型。

3. 诊断要点

特别提示

有饮酒史,血清 ALT 及 AST 增高,AST/ALT > 2,GGT 升高。血清酒精性透明小体抗原及抗体阳性。肝脏活组织检查可见肝组织中酒精性透明小体(Mallory 小体)。考虑酒精性肝病的诊断。

(三)鉴别诊断

1. 非酒精性脂肪肝 询问是否有长期饮酒史对鉴别有帮助。
2. 病毒性肝炎 无饮酒史,肝炎标志物阳性,应注意临床上不少情况二者可以合并存在。
3. 非酒精性肝硬化 通过询问病史并注意各种不同病因所致肝硬化的特点,一般鉴别不难,但亦应注意临床上常可合并存在。

(四)治疗

1. 一般治疗 及时戒酒为治疗的前提,饮食应以高蛋白、高维生素、高糖为主,重症患者尤其应注意休息,并给予静脉支持疗法。
2. 药物治疗
 - (1)维生素 C 及 B 族维生素。
 - (2)胰岛素及胰高血糖素:每日静滴胰岛素及胰高血糖素 12 小时,治疗 3 周,可使肝功能得到一定程度改善。
 - (3)氧自由基清除剂:如谷胱甘肽。
 - (4)磷脂制剂:对已破坏的细胞膜进行修复,改善细胞代谢。肝得健,口服,一日 3 次,每次 1~2 粒。
 - (5)抑制肝纤维化:干扰素、秋水仙碱及中药桃仁、丹参、当归等。
 - (6)糖皮质激素:目前看法不统一,对严重病例,深度黄疸、发热、凝血酶原显著延长者可用泼尼松 30mg,一日 1 次,用 2~3 周后减量。

肝硬化

(一) 概念

肝硬化是由一种或多种原因长期或反复作用于肝脏引起的肝脏慢性、进行性、弥漫性损害,肝细胞广泛变性坏死,残存肝细胞形成再生结节,结缔组织增生及纤维化,导致正常肝脏结构破坏、假小叶形成,在此基础上出现以肝功能损害和门脉高压为主的临床表现。

(二) 诊断

1. 病因

(1) 病毒感染:在我国以病毒性肝炎为主要病因,占肝硬化病因的60%~80%,可由乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)或丁肝病毒(HDV)与HBV重叠感染所致慢性肝炎演变而成,即肝炎后肝硬化。

(2) 寄生虫感染:血吸虫卵沉积在汇管区可刺激结缔组织增生,主要引起肝纤维化。华支睾吸虫偶引起继发性胆汁性肝硬化。

(3) 酒精中毒:慢性酒精中毒者,由于乙醇及其中间代谢产物的毒性作用,导致肝脏及胶原合成增加,久之发展为肝硬化。

(4) 胆汁淤积:肝外胆管阻塞或胆汁淤积持续存在时可引起原发性或继发性胆汁性肝硬化。

(5) 循环障碍:慢性心力衰竭、缩窄性心包炎、肝静脉或下腔静脉阻塞,可致肝脏长期充血,肝细胞缺氧、变性、坏死,最终发展为心源性或淤血性肝硬化。

(6) 药物或毒物:长期服用某些药物如双醋酚丁、甲基多巴、四环素等,或接触工业毒物如四氯化碳、磷、砷等,可引起药物性或中毒性肝炎,最后演变为肝硬化。

(7) 代谢和遗传性疾病:如血色病、肝豆状核变性、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症等。

(8) 营养不良:可降低肝细胞对其他致病因素的抵抗力,可能为肝硬化的间接病因。

(9) 原因不明:隐源性肝硬化。

2. 临床表现

(1) 存在肝硬化相关病因:如HBV或HCV感染、血吸虫病、长期大量饮酒等病史。

(2) 肝功能损害的表现:

特别提示

肝病面容、消瘦、乏力、营养不良及消化道症状,如厌油、腹胀、恶心、呕吐等;出血倾向;黄疸见于半数以上患者,重度黄疸提示肝细胞有进行性或广泛坏死。

(3)内分泌失调:①雌激素增多、雄激素减少的表现如肝掌、蜘蛛痣、男性性功能减退、乳房发育,女性闭经、月经减少;②继发性醛固酮和抗利尿激素增多;③高血糖/低血糖;④高 rT_3 血症;⑤骨质疏松或骨软化。

(4)门脉高压的表现:脾大及脾亢;侧支循环开放(如食管、胃底静脉曲张、腹壁静脉曲张、痔静脉曲张),腹水、胸水等。

(5)并发症:失代偿期肝硬化常出现严重并发症,主要有:①上消化道出血:主要为食管、胃底静脉曲张破裂出血,部分患者并发消化性溃疡或急性胃黏膜病变;②肝性脑病;③感染:常见自发性腹膜炎,其他各系统感染均可发生;④功能性肾衰竭:主要表现为自发性少尿或无尿、氮质血症、稀释性低钠血症和低尿钠,肾脏无重要病理改变;⑤电解质及酸、碱平衡紊乱;⑥原发性肝癌。肝脏质地坚硬有结节感,是诊断肝硬化的重要体征。

3. 辅助检查

(1)肝功能试验:血清白蛋白降低,球蛋白升高;凝血酶原时间延长也较常见。ALT、AST 和血清胆红素升高仅用于判断病情活动性。

(2)肝纤维化指标:血清Ⅲ型前胶原(PⅢP)、Ⅳ型胶原(ⅣC)、层黏蛋白(LN)、透明质酸(HA)、单胺氧化酶(MAO)、脯氨酸羟化酶、胶原酶、N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)等指标异常有助于肝硬化的诊断。

(3)影像学检查:B超检查对门脉高压诊断较为准确,可提供肝脏外形、边缘、肝内回声及门脉、肝静脉内径等有关信息;CT或磁共振可发现肝脏变形、肝密度降低、肝门增宽和胆囊移位、腹水等征象;胃镜检查可发现食管胃底静脉曲张。

(4)肝活组织检查:基本病理演变为肝细胞广泛变性坏死,残存肝细胞形成不规则的再生结节,结缔组织增生形成纤维间隔,包绕再生结节或将残存肝小叶重新分割,改建为假小叶。假小叶形成是病变进入肝硬化的标志。如发现假小叶,则可确诊。肝硬化按结节形态分为四种病理类型:①小结节性肝硬化:结节较均匀,一般在1cm以内;②大结节性肝硬化。结节粗大不均,一般在1~3cm;③大小结节混合型;④不完全分隔性肝硬化:纤维间隔向小叶内伸展,但肝小叶不完全被分隔。

(三) 鉴别诊断

1. 其他原因所致肝肿大 主要有慢性肝炎、原发性肝癌、肝脂肪浸润及一些寄生虫性或代谢性疾病等。
2. 其他原因所致腹水 腹水患者尤应注意腹水病因的鉴别诊断。
3. 其他原因所致上消化道大出血 尤其是消化性溃疡、糜烂出血性胃炎。应注意的是,肝硬化患者常合并存在消化性溃疡。

(四) 治疗

本病无特效治疗,在早期主要针对病因或相关因素,并加强一般治疗,使病情缓解,失代偿期主要是综合治疗,防治各种并发症。

1. 一般治疗 代偿期应注意休息,失代偿期应强调卧床休息。饮食宜以高热量、高蛋白质及维生素丰富的食物为主,如有肝性脑病先兆,则应限制蛋白质摄入,重症患者应静脉补充能量和多种维生素,并给予支持治疗。

2. 药物治疗 应给予多种维生素,消化道症状明显时可给予助消化药。抗纤维化中药如丹参、桃仁、当归、黄芪、冬虫夏草、汉防己甲素等均可选用。

3. 腹水治疗

(1) 限制水、钠入量:每日进水量限制在 1000ml 左右,氯化钠 0.6~1.2g。

(2) 增加水、钠排出:利尿剂使用原则是先单一,后联合;首选抗醛固酮利尿剂,无效时再加用利尿作用较强的药物,先小量,后逐渐增量;同时谨防电解质紊乱发生。常用螺内酯(安体舒通)20~60mg,每日2~3次,联合用药可加用呋塞米(速尿)。利尿剂效果不显或合并功能性肾衰、低钠血症者,可服甘露醇 20g,每日 1~2 次。

特别提示

(3) 难治性腹水的处理

1) 提高血浆胶体渗透性:难治性腹水常有显著低蛋白血症(25g/L),每周定期、多次静脉输注白蛋白可提高血浆胶体渗透压,促进腹水消退。

2) 扩容+利尿:先扩容以增加肾脏血浆流量及肾小球过滤率,恢复利尿剂的敏感性。使腹水暂时缓解。可用 20%甘露醇快速静滴(1小时内),同时加用呋塞米。

3) 腹水浓缩回输:利用自身腹水中的蛋白提高有效血容量,每次放出腹水 5000ml,浓缩处理(超滤或透析)成 500ml 静脉输注。应防治感染、电解质紊乱等不良反应。

4) 腹腔穿刺放液:大量放腹水可暂时改善症状,但易并发电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝性脑病等。

特别提示

适应证:①大量腹水影响心肺功能;②腹水压迫肾血管引起少尿、下肢浮肿;③并发自发性腹膜炎。一般每次放腹水 4000~6000ml。现主张放腹水同时输注白蛋白 20~40g,每周可进行 2~3 次。

5) 腹腔颈静脉引流:LeVeen 引流法。利用腹与胸腔的压力差,放置装有单向阀门的硅胶管,另一端插入颈内静脉,将腹水引向上腔静脉。

6) 淋巴液引流术:肝淋巴液自肝包膜表面不断漏入腹腔是难治性腹水的重要原因,采用胸导管-颈内静脉吻合术,可增加淋巴引流量,减轻腹水的形成。

4. 门脉高压的外科治疗 各种分流、断流术,目的在于降低门脉压力和消除脾亢,但应掌握适应证和手术时机。一般情况差、肝功能损害明显者,分流术易并发肝性脑病,死亡率较高。

5. 食管、胃底静脉曲张破裂出血的处理措施

(1) 药物治疗:内脏血管收缩药物减少门脉血流量,血管扩张药降低门脉血管阻力。常用的血管收缩药物有血管加压素(Vasopressin, VP)及衍生物、 β -受体阻滞剂、生长抑素等;常用的扩血管药物有硝酸酯类、 α -受体阻滞剂及钙拮抗剂等。

1) VP + 硝酸酯类:在我国常用垂体后叶素加硝酸甘油。垂体后叶素以每分钟 0.2~0.4U 持续静脉滴注 12~24 小时,血止后减半量维持 24 小时,硝酸甘油按每千克体重每分钟静滴 0.20 μ g,使用时间同垂体后叶素。特利加压素(可利新, glypressin):为 VP 衍生物三甘氨酸赖氨酸加压素:生物半衰期较长,不良反应较 VP 少。首剂 1~2mg 静脉注射,以后每 4~6 小时 1mg,持续 36~48 小时。本药亦可与硝酸甘油联用。

2) 生长抑素:市售商品有 2 种,施他宁(Stilamin)为生长抑素 14 肽,首剂 250 μ g 静脉注射,继以每小时静滴 250 μ g,持续给药 24~48 小时或更长。注意滴注不能中断。奥曲肽(octreotide)为生长抑素 8 肽。首剂 100 μ g 静注,以后每小时 25~50 μ g,持续 36~48 小时。上述药物治疗期间,如患者再发出血,宜追加首次剂量 1 次。

(2) 三腔二囊管压迫止血:一般胃囊注气 150 ~ 200ml,食管囊注气 100 ~ 150ml,每 1 ~ 2 小时应抽吸胃内物,观察有无继续出血。24 小时后,每间隔 6 小时放气观察 30 分钟,一般压迫时间为 2 ~ 5 天,拔管前先放气 24 小时,如不再出血,口服 20ml 石蜡油后再拔管。

(3) 内镜治疗:内镜下直视止血,可局部喷洒 1% 去甲肾上腺素、孟氏液、凝血酶等,硬化治疗及静脉套扎等。

(4) 手术治疗:经积极的非手术疗法仍不能止血者可考虑采用分流手术或门奇静脉断流术,但分流术后肝性脑病发病率高,死亡率高。

(5) 经颈静脉肝内门体静脉支架分流术(TIPS):如内科止血治疗不理想可施行。一般多用于 Child C 级不能耐受手术或等待做肝移植的患者。

6. 肝性脑病治疗的主要目的 消除诱因,减少肠道来源的毒素,降低血氨(见肝性脑病章节)。

肝性脑病

(一) 概念

肝性脑病是由于肝功能严重受损和(或)门体分流导致的可逆性大脑功能紊乱,以一系列精神、神经系统症状为主要表现的综合征。肝性脑病可见于各种病因引起的肝硬化、重症肝炎、中毒性肝炎及药物性肝病、原发性肝癌、妊娠期急性脂肪肝、严重胆道感染及门体分流手术后。慢性肝性脑病的发生往往有诱因,主要包括:上消化道出血、大量利尿、放腹水、高蛋白饮食、电解质紊乱、镇静麻醉药、手术创伤、便秘和继发感染。

(二) 诊断

1. 肝性脑病的主要表现 包括行为失常、意识障碍甚至昏迷。

特别提示

早期可表现为睡眠倒错,行动迟缓,判断力下降,继而出现嗜睡、意识模糊、木僵和昏迷。体检可有肝臭,扑翼样震颤及病理征。此外,常有肝病本身及相关诱发疾病的症状和体征。

肝性脑病临床分为四期:Ⅰ期(前驱期):轻度性格改变和行为失常。可有扑翼样震颤,脑电图多正常。Ⅱ期(昏迷前期):睡眠倒错,定

向力、理解力、计算力下降,可有幻觉。有扑翼样震颤,肌张力增高,腱反射亢进,病理征阳性,脑电图异常。Ⅲ期(昏睡期):昏睡但能唤醒,神经系统体征进一步加重,仍有扑翼样震颤和脑电图异常。Ⅳ期(昏迷期):神志丧失,呼之不应,呈浅昏迷甚至深昏迷。扑翼样震颤无法引出。

2. 辅助检查

(1)肝病方面的异常:包括:ALT、AST、BIL、ALB及PT的异常,影像学上肝脏形态改变、腹水、脾大及食管胃底静脉曲张。

(2)血氨:肝性脑病时可以伴有血氨的升高,但部分脑病患者血氨正常。血氨水平与病情轻重并不平行。

(3)脑电图异常:有利于早期发现肝性脑病。早期即可有脑电波的弥漫性减慢,呈4~7次/秒的 θ 节律。严重时,表现为 δ 波(1.5~3次/秒)。

3. 诊断要点 肝性脑病的诊断包括:严重肝病或门体分流的基础,脑病的诱因,精神和意识障碍,结合神经系统体征、血氨水平及脑电图检查。

(三) 鉴别诊断

特别提示

(1)引起昏迷的其他疾病:糖尿病、低血糖、急性二氧化碳潴留、尿毒症及水电解质紊乱等代谢性脑病,脑血管意外,中枢神经系统感染。

(2)精神症状为主者,要与精神病鉴别。

(四) 治疗

1. 消除诱因 包括上消化道出血的止血治疗,控制感染,纠正电解质紊乱,慎用镇静麻醉药。

2. 减少肠内毒物的生成和吸收

(1)饮食:开始数日应禁蛋白质食物,每日热卡30~40kcal/kg,以碳水化合物为主,并补充足够的维生素和微量元素。神志清楚后逐步增加蛋白至40~60g/d,以植物蛋白为佳。

(2)乳果糖:使肠腔内呈酸性,抑制氨的生成和吸收,且可轻泻。

(3)抑制肠道细菌:口服新霉素2~4g/d,或灭滴灵0.2g,每日3次。

(4)降氨治疗:精氨酸20~25g/d,加入1000ml 5%葡萄糖液静脉滴注。尤其适用于碱中毒时;谷氨酸钠和谷氨酸钾,每日23~46g,碱中毒时慎用。

(5)假性神经递质拮抗剂:支链氨基酸 250ml,每日 1~2 次。

3. 对症支持治疗

原发性肝癌

(一)概念

原发性肝癌包括肝细胞癌和肝内胆管细胞癌,前者占原发性肝癌的 90%,为我国常见恶性肿瘤之一。病因包括:慢性乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染,肝硬化,黄曲霉毒素等。

(二)诊断

1. 临床表现 起病隐匿,早期无症状。中晚期可出现肝区疼痛,多呈持续性胀痛或钝痛;肝脏进行性肿大,质硬,表面凹凸不平;有黄疸,为肝细胞性或梗阻性;恶性肿瘤的全身性表现,如乏力、消瘦、发热,及转移癌表现,少数可有伴癌综合征,如低血糖、红细胞增多。肝癌的并发症主要有:肝性脑病,上消化道出血,肝癌结节破裂出血,继发感染。

2. 辅助检查

(1)甲胎蛋白(AFP):

特别提示

肝细胞癌 AFP 阳性率为 70%~90%;生殖腺胚胎瘤、少数转移癌(如胃癌)、妊娠、肝炎、肝硬化时,AFP 可有轻度升高。AFP 诊断肝细胞癌的标准为:①AFP 定量 > 500 $\mu\text{g/L}$ 持续 4 周;②AFP 有低滴度逐渐升高不降;③AFP > 200 $\mu\text{g/L}$ 持续 8 周。

(2)影像学检查:BUS 可发现直径 2cm 以上的肿瘤,并了解肿瘤和血管及肝门的解剖关系,估计切除的可能性;CT 平扫时可见低密度影,增强扫描可见早期强化,延迟显像病灶密度低于周边组织,并可了解门脉系统是否受累;MRI 对肿瘤的境界和内部结构的显示优于 CT;血管造影可发现异常血管、动静脉短路和血管的受累情况。

(3)肝穿刺活检:可以确诊肝癌,必要时可剖腹探查。

3. 诊断标准

(1)病理诊断:肝组织学检查证实为原发性肝癌;肝外组织学检查证实为肝细胞癌。

(2)临床诊断:若无其他肝癌证据,AFP 对流免疫电泳法阳性或放免法 $\geq 400\text{ng/ml}$,持续 4 周,并能排除妊娠、活动性肝病、生殖期胚胎源性肿瘤及转移性肝癌者。

影像学检查肝内有明确实质性占位性病变,能排除肝血管瘤和转移性肝癌,并具有下列条件之一者:

- 1) AFP $\geq 200\text{ng/ml}$;
- 2) 典型的原发性肝癌的影像学表现;
- 3) 无黄疸而 $\gamma\text{-GT}$ 、ALP 明显升高;
- 4) 其他器官有明确转移病灶,或有癌性腹水或腹水中找到癌细胞;
- 5) 明显的乙肝血清标志物阳性。

(三) 鉴别诊断

肝占位性病变的鉴别包括:转移性肝癌及肝脏非癌性占位。转移性肝癌病情发展较慢,症状轻,AFP 正常,但关键在于病理检查和原发灶的证据;肝脏良性占位病变包括肝血管瘤、腺瘤、肝硬化再生结节、局灶性结节性增生和包虫病,肝脓肿在脓液尚稠厚、未形成液性暗区时诊断困难,超声、CT、MRI 及核素显像有帮助,但大部分确诊依靠病理检查。AFP 升高时,除妊娠及生殖胚胎肿瘤外,尤其要与活动性肝病(急性肝炎、慢活肝、肝硬化活动期)鉴别。肝病活动时 AFP 常短期升高,如 AFP 和 ALT 动态曲线平行或同步升高,或 ALT 持续增高至正常数倍,提示活动性肝病可能性大;二者曲线分离,AFP 升高而 ALT 正常或由高降低,应考虑原发性肝癌。

(四) 治疗

1. 手术治疗 如有可能,外科切除手术治疗仍是主要手段。
2. 肝动脉栓塞化疗(TAE) 是目前非手术治疗的首选方法。碘化油可以栓塞 0.05mm 口径的血管,甚至填塞肝血窦,与化疗药物合用,可将其带入肿瘤内发挥持久作用。
3. 经皮穿刺酒精注射 使用无水酒精使肿瘤变性,凝固性坏死,对小肝癌可能达到根治。
4. 其他 肝癌对放疗、化疗均不甚敏感。可同时采用生物、免疫疗法及中医中药等综合治疗。

肝囊肿

(一) 概念

肝囊肿指肝内出现单发或多发的囊性病变,分为寄生虫性和非寄

生虫性,前者以肝包虫囊肿多见,后者又分为先天性、炎症性、创伤性和肿瘤性囊肿,其中以先天性囊肿最多见,常伴有多囊肾等其他器官的囊性病变。通常所指的肝囊肿为先天性,亦称真性肝囊肿;炎症性、创伤性肿瘤性肝囊肿统称为假性肝囊肿。先天性肝囊肿的起源与胚胎发育中胆管形成失常有关,一般认为是迷走胆管来源的潴留性囊肿,或肝内小胆管闭塞,远端逐渐呈囊性扩张而成,或局部淋巴管因炎症性上皮增生阻塞,导致管腔内分泌物排出不畅所致。孤立性肝囊肿以肝右叶多见,数毫米至几十厘米不等,囊壁由致密结缔组织组成,内覆一层胆管柱状上皮,囊液清亮,囊肿可与胆管相通而混有胆汁,若囊内出血可呈咖啡色。囊肿周围肝组织因长期受压可发生变性萎缩。肝囊肿可并发囊内出血、细菌感染、囊肿破裂致急性腹膜炎等极少数发生囊壁恶变。

(二) 诊断

1. 临床表现 肝囊肿生长缓慢,大多数无症状,在影像学检查时偶被发现。部分患者随着肝囊肿的增大可出现邻近脏器受压的症状,如上腹不适、肝区隐痛、腹胀、纳差、恶心、呕吐,甚至黄疸、腹水。腹痛多为钝痛,可能与囊内出血有关。囊肿破裂时,可有剧烈腹痛。继发感染和穿孔时,可出现发热及急腹症。体检时少数可发现右上腹肿块,随呼吸上下移动,表面光滑,有囊性感,无明显压痛。

2. 辅助检查 B超可检出直径大于0.8cm的肝囊肿,声像图表现为一个或多个孤立圆形或椭圆形的无回声暗区,囊壁薄,边缘光滑整齐,与周围肝组织界限清楚。彩色多普勒检查囊内及囊壁上一般无血流信号。CT和MRI表现为单个或多个边缘光滑类圆形的低密度影,静脉注射造影剂后囊腔内无增强表现。肝功能试验多正常,胆道受压时可出现血清胆红素、ALP、AIT升高。

(三) 鉴别诊断

1. 肝包虫囊肿 多有疫区居住史,包虫皮内试验阳性超声检查可见典型的大囊内有小囊的征象。

2. 多囊肝 遗传性疾病,多有家族史,合并有肾囊肿及其他器官囊肿。

3. 肝脓肿 可有发热、寒战等感染的表现,肝区明显叩痛,脓肿尚未液化时B超检查表现为密集的点状低回声,可呈“蜂窝状”,完全液化后声像图表现与肝囊肿相似,但肝脓肿内可有漂浮物。

4. 巨大肝癌中心液化 大的巨块型肝癌中心液化后可以呈低回

声,但低回声区内壁多不规则,而肝囊肿内壁光滑完整。

(四) 治疗

(1) 直径小于 5cm 的肝囊肿无症状时不需治疗,但患者一定要做定期检查。

(2) 对于大于 5cm 的肝囊肿多采取超声引导下穿刺抽液注入无水乙醇凝固治疗。单纯穿刺抽液仅能暂缓压迫症状,仍可复发,穿刺抽液后注射无水酒精可以使囊壁柱状上皮失去分泌功能,硬化闭合。该疗法创伤轻微,不易复发,为多数患者接受。

特别提示

选择穿刺路径的原则为进针点离体表最近,经过部分正常肝组织,穿刺路径无重要血管及胆管。方法为在超声引导下穿刺囊腔后拔出针芯,吸出囊液,抽尽囊液后,向囊内注入无水乙醇。注入量以抽出囊液的 $1/4 \sim 1/5$ 为度。注意酒精勿漏入腹腔或腹壁软组织以免引起腹痛。术后患者需平卧 4 小时,监测生命体征,一周后可再次治疗。怀疑囊肿与胆系相通时不能贸然注入无水乙醇,应向囊腔内注入造影剂,观察胆系是否显影,以防止引起胆系炎症、闭塞,导致医源性梗阻性黄疸。

(3) 对于囊肿破裂、反复继发感染、出血、扭转及生长迅速疑有恶变者应及早手术治疗。

肝脓肿

肝脓肿指肝脏的局限性化脓性炎症,特征为组织发生坏死溶解,形成充满脓液的腔,通常由细菌、寄生虫或真菌引起。

一、细菌性肝脓肿

(一) 概念

细菌性肝脓肿是由细菌感染所致的肝脏局灶性化脓性病变。全身性细菌感染,特别是腹腔内感染时,细菌侵入肝脏,如果患者抵抗力弱,可发生肝脓肿。

细菌可以下列途径进入肝脏:

(1)胆道:胆道蛔虫症、胆管结石、胆管癌、狭窄等并发化脓性胆管炎时,细菌沿着胆管上行,是引起细菌性肝脓肿的主要原因。

(2)肝动脉:体内任何部位的化脓性病变,如骨髓炎、中耳炎、疖等,特别在发生脓毒血症时,细菌可经肝动脉进入肝脏。

(3)门静脉:胃肠道的化脓性疾病,如阑尾炎、憩室炎、菌痢等,可经门静脉引起脓肿。

(4)肝脏邻近脏器的化脓灶,如胆囊积脓、溃疡穿孔、膈下脓肿等,可直接侵入肝脏,引起肝脓肿。

(5)肝外伤:特别是肝的贯通伤或闭合伤后肝内血肿的感染而形成脓肿。

(6)肝活检穿刺、肝囊肿、肝癌等均可继发感染形成肝脓肿。

(7)另有 15% 的患者原因不明,称为隐源性肝脓肿。

细菌性肝脓肿常为多种细菌的混合感染,主要为厌氧菌,其次为大肠杆菌,金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌等。单发性肝脓肿脓腔有时可以很大,多发性肝脓肿的直径则可在数毫米至数厘米之间,数个脓肿也可融合成一个大脓肿。

(二)诊断

1. 临床表现 多急性起病,寒战、高热,呈稽留热或弛张热,全身情况衰竭。大多数患者有肝区疼痛,向肩部放射,伴有肝肿大、肝区压痛和叩痛。也可出现右胸腔积液。脓肿可穿破至膈下、胸腔和腹腔。

2. 辅助检查 血常规检查白细胞总数和中性粒细胞计数增高,可有贫血及血沉增快。肝功检查部分患者可有碱性磷酸酶、转肽酶、转氨酶、胆红素增高,重者可有低蛋白血症。X线胸部透视:右叶脓肿可见右膈肌升高,运动受限;肝影增大或局限性隆起;有时伴有反应性胸膜腔积液。左叶脓肿,X线钡餐检查常有胃小弯受压,推移征象。腹部B超无创伤、可重复,对诊断肝脓肿有很大价值。早期的病变可以是不规则的无回声、低回声、等回声,内可有分隔,周围有声晕,有时不易与肿瘤鉴别。B超引导下穿刺可抽出脓液,涂片镜检及培养可明确诊断,并对抗生素的选择有指导意义。腹部CT检查较B超敏感,但形态学表现多样化,没有特征性。早期表现为边缘不规则、分界不清、密度不均的实质性肿块影,典型病变呈均匀一致圆形、卵圆形低密度囊肿影,增强扫描可见脓肿边缘性强化。

(三) 鉴别诊断

原因不明的发热,临床上有感染征象,伴肝区疼痛或不适者疑似本病,B超或CT检查发现肝内液性暗区可初步诊断,确诊需在B超或CT引导下经皮肝穿刺抽液检查并做细菌培养。本病应与下列疾病鉴别。

1. 阿米巴肝脓肿 有阿米巴肠病史,起病相对较慢,毒血症状较轻,脓液呈巧克力色,其中可找到滋养体,且血清学检查阳性。

2. 右膈下脓肿 多继发于化脓性腹膜炎或上腹部大手术后。全身反应如寒战、发热等,局部体征常不如肝脓肿严重,但右肩部牵涉性痛较著,深吸气时尤重。X线检查右膈下常有气液面出现,右侧横膈升高,膈肌运动受限。

3. 原发性肝癌 巨块型肝癌中心液化坏死,继发感染时与本病表现相近,但前者一般状况较差,肝肿大,表面不平,有结节感或可触及较硬的包块,血清甲胎蛋白及穿刺病理学检查有鉴别意义。

4. 肝内胆管结石合并感染 临床表现近似,有肝区或剑下持续性钝痛伴有间歇性发热,可有黄疸和肝区叩痛,肝肿大及触痛部明显。B超、CT、ERCP、MRCP检查有助于诊断。

(四) 治疗

1. 全身支持疗法 给予充分营养,纠正水和电解质及酸碱平衡失调,必要时小量多次输血和血浆以增强机体抵抗力。

2. 抗生素治疗 原则是早期、足量、联合治疗,以避免细菌耐药及复发。在未确定病原菌之前,可参考原发疾病及感染途径,针对常见病原菌选择适当的药物,并根据细菌培养和药敏试验结果及时调整。

3. 穿刺引流 可根据脓肿的位置、大小、数量选择穿刺方式。B超或CT引导下穿刺是最常用的方法。

特别提示

穿刺部位选择脓腔最大,距离体表最近处。抽出脓液后可向脓腔内注入抗菌药物反复冲洗。也可在超声引导下置管引流,直至症状改善,脓腔闭合,细菌转阴。对于胆源性肝脓肿可行ERCP放置胆管支架引流。

4. 手术治疗

适应证:穿刺引流失败或无效者;巨大脓肿或多房性脓肿;病程长

的慢性局限性厚壁脓肿;与腹腔其他脏器感染有关需手术治疗者。

常用的手术途径为:

特别提示

1) 经腹腔切开引流:适用于多数患者,但术中应注意避免脓液污染腹腔,保证引流通畅;

2) 经腹膜外切开引流:主要用于右肝叶后侧脓肿,可经右侧第十一肋骨床或切除其小段肋骨,在腹膜外用手指钝性分离至脓肿,行切开引流,但应注意勿损伤胸膜;

3) 经胸膜腔脓肿切开引流术:主要用于肝右后叶脓肿。

二、阿米巴性肝脓肿

(一) 概念

阿米巴肝脓肿是肠阿米巴病最多见的并发症。阿米巴滋养体由肠系膜上静脉经门脉系统到达肝脏,引起肝实质灶性坏死并融合,形成一个或多个肝内脓肿。也可由邻近肠阿米巴病变直接蔓延,或经淋巴管进入肝内。脓肿多为单发,以肝右叶多见。

(二) 临床表现

起病缓慢,发热多呈不规则或弛张热,常伴有寒战、肝区痛,常伴有肝肿大、压痛,可有局部凹陷性水肿。部分可出现反应性胸膜炎及右侧胸腔积液。可伴有食欲不振、腹胀、恶心、呕吐等症状,病程长者出现全身消耗症状,如消瘦、贫血。

血常规检查白细胞升高,常有贫血、血沉增快。ALT可有升高。粪便检查可发现阿米巴滋养体。血清血抗体检测有助于诊断。X线检查可见右侧膈肌抬高,活动受限。B超早期病灶呈高回声区,形成脓肿后呈低回声区。CT可见环形低密度区,增强后脓腔壁呈环形增强。肝穿刺脓液呈巧克力色,无臭,有时可找到阿米巴滋养体。继发细菌感染时脓液呈黄白色或黄绿色,有臭味,应作细菌培养。

(三) 诊断

根据阿米巴流行病学史、临床有发热,右上腹痛、肝肿大伴压痛及肝脏影像学(B超、X线、CT)的线索。

特别提示

如具备下述任何一项即可诊断:①肝穿刺抽出巧克力色脓液;②血清免疫学检查阳性,粪便或脓液中找到阿米巴滋养体;③经抗阿米巴滋养体治疗后效果显著者。

(四) 鉴别诊断

1. 细菌性肝脓肿 可以表现为发热、肝区痛及肝肿大,常先有胆道、阑尾等化脓性疾病史,发病急骤而重,常伴明显脓毒症状,白细胞计数尤其中性粒细胞显著增高,超声显示不少为多发性脓肿,穿刺所得脓液常呈黄白色、有臭味,涂片或培养有菌,抗生素治疗有效。常有转移性脓肿出现,用抗阿米巴治疗无效。但与继发细菌感染的阿米巴肝脓肿很难鉴别。

2. 肝囊肿 肝囊肿并发感染者以往有肝囊肿病史。超声显像与穿刺所得脓液的特征有助鉴别。

3. 肝包虫囊肿 通常亦不难鉴别,但遇包虫囊肿合并感染者须仔细鉴别。疫区居住史与包虫皮试阳性为肝包虫囊肿的两个特征。

4. 原发性肝癌 在合并癌中心坏死液化伴癌热者宜细心鉴别,尤其是阿米巴肝脓肿尚未十分成熟,即未完全液化者,很难鉴别。在此类伴未完全液化病灶的对象,肝穿刺宜谨慎。但结合肝炎、肝硬化与乙型肝炎病毒感染背景。AFP 阳性,超声显像示占位性病变周围有晕圈等,鉴别尚有可能。有时需短期随访观察其动态变化。

(五) 治疗

1. 一般治疗 对症支持治疗,纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱,改善营养状况。

2. 抗阿米巴药物 多种抗阿米巴药物交替使用可增加疗效,但不宜同时应用两种药物,以免增加毒性作用。甲硝唑,0.6~0.8g,口服,每日3次,20天为一疗程;氯喹,0.5g,每日2次,2天后改为0.25g,每日2次。3~4周为一疗程;土根素(依米丁),1mg/(kg·d)(最大剂量≤60mg/d)肌注,6~10天为一疗程。本药对心脏有毒性作用。

3. 穿刺抽脓 对于脓肿较大,药物治疗5~7天后效果不佳,合并细菌感染、有穿破可能者,可在B超引导下穿刺引流,每隔2~5天重复一次或放置引流管持续引流。脓腔可用生理盐水及抗阿米巴药物冲洗。

4. 手术治疗 适用于:①经抗阿米巴和引流治疗无效者;②脓肿

位于左肝或位置深不宜穿刺者；③脓肿穿破入腹腔者；④脓肿穿破入胸腔或心包，内科治疗无效或已有缩窄性心包炎或支气管痿者；⑤多发性脓肿伴呼吸困难治疗效果不满意者。

肝血管瘤

(一) 概念

肝血管瘤是肝脏最常见的良性肿瘤，是肝内血管先天性发育异常形成的瘤样病变。属于血管错构瘤，由于内部存在许多血窦及分隔，组织形态呈松软的海绵状，故又称为海绵状血管瘤。可发生于任何年龄，以30~50岁女性多见，男女比例1:5。肝左右叶受累相差不大，肿瘤大小、单发与多发不一，多发者占5%~15%。

(二) 诊断

1. 临床表现 大多数患者无明显症状，多于影像学检查时发现。部分患者可出现一些非特异性症状，如上腹部钝痛、餐后饱胀、恶心、呕吐，极少数有梗阻性黄疸。约5%的血管瘤可出现瘤内出血重者可引起休克。大于15cm的血管瘤可伴有低血小板及低纤维蛋白原血症，可能与瘤内血栓形成，消耗凝血因子有关。体检多无明显阳性体征，肿块较大时可触及囊性包块，并可闻及血管杂音。肝功能试验多正常。

2. 辅助检查

(1) 超声检查：多数表现为边界清晰的强回声，且内部回声均匀，也可呈低回声、等回声或混合回声，如有钙化可见强回声后伴声影。由于血管瘤内血流极为缓慢，彩色多普勒检查常监测不到信号。应用声学造影剂造影可提高对病变血流的检出率，造影后肿块内的血流信号主要为静脉血流或以静脉血流为主的混合血流，且位于肿块的周边，而肝癌肿块内血流位于肿块的中央和周边，既有动脉血也有静脉血，对鉴别血管瘤和肝癌有一定帮助。

(2) 腹部CT：CT平扫表现为低密度，且密度均匀，大的血管瘤中央可见更低密度区，瘤内偶见钙化，呈圆形或不定形强回声，病灶边缘通常清晰光滑。增强扫描表现为早期病灶边缘高密度强化随后增强区进行性向中心扩展，延迟扫描病灶呈等密度充填，显示“快进慢出”的表现。直径小于3cm的血管瘤增强扫描表现较为复杂，可有以下表现：病灶早期呈高密度强化，也有的病灶强化不显著，低于正常组织，延迟扫描病灶均呈等密度充填。个别病灶始终无强化延迟扫描也无充填，此

类血管瘤管壁很厚,管腔狭小。造影剂难以进入。

(3)放射性核素显像:用 $^{99m}\text{Tc}-\text{RBC}$ 有血流的地方即可显像,血流丰富或者淤滞者出现放射性浓聚。

特别提示

肝血管瘤表现为5分钟开始有放射性核素浓聚,逐渐增浓,1小时后仍不消散,这种缓慢的放射性过度充填现象是诊断肝脏海绵状血管瘤的特征性依据。

(4)腹部MRI:最小能识别5mm的病灶,在T1加权像上血管瘤呈均匀低信号,边缘清楚;在T2加权像上瘤体呈明显高信号,表现为“灯泡征”。血管瘤瘤体内血液是从边缘向中心缓慢流动,故增强扫描表现为边缘结节样强化并逐渐向中心推进,直至完全强化,可与其他实质性病变鉴别。

(5)肝动脉造影:有创性检查,对血管瘤的敏感性及特异性均高,早期注药后2~3秒病灶周围即有染色,造影剂清除缓慢,可充盈18秒以上,造影剂的这种快进慢出的现象是血管瘤的典型特征,称之为“早出晚归征”。

(三)治疗

肝脏海绵状血管瘤的治疗取决于肿瘤的大小、生长速度、部位、临床症状。瘤体直径小于5cm,无临床症状且生长于肝实质内的无需特殊处理,定期复查即可。直径大于5cm者应进行有效治疗。

1. 外科手术 肿瘤直径大于5cm,诊断上难与肝癌鉴别者,体积较大、靠近被膜可疑破裂出血者均为手术指征。由于本病妊娠期生长加快,分娩时易破裂大出血,对青年女性较大的血管瘤应积极手术治疗。

2. 肝动脉栓塞治疗 栓塞剂和硬化剂经肝动脉进入瘤体后填充并滞留于其中,起到永久性栓塞的作用。同时可造成血管内皮和血管周围组织坏死,血液有形成分崩解淤积,致使肿瘤内血窦广泛性阻塞和主要供血动脉血栓形成,最终达到瘤体缩小或瘤腔闭塞。适于有症状的肝海绵状血管瘤或瘤体生长过大过快、直径超过3cm不能耐受或不愿手术者。并发症常见有上腹疼痛、恶心、呕吐、发热、肝功能一过性损害等现象,主要由栓塞剂的刺激和坏死组织吸收,肝局部缺血所致,称为栓塞后综合征。

3. 超声引导下介入治疗 超声引导下微波和射频治疗可使瘤体局部升温,将肝细胞和血管神经等组织凝固,达到治愈目的。也可用超声引导下瘤体内注射硬化剂,使瘤体内血管收缩,内皮细胞破坏和血管

壁变性,局部缺血坏死、血栓形成,瘤体纤维化,缩小。

药物性肝病

(一) 概念

药物性肝病(drug-induced liver disease)是指在疾病防治或计划生育等过程中,因所使用的药物本身或其代谢产物引起的肝脏损害。表现为肝细胞坏死、炎症反应、胆汁淤积、脂肪沉积或纤维化等。药物性肝病约占所有药物反应病例的10%~15%,仅次于药物黏膜损害和药物热。

引起肝损害的药物可分为两类:一类为可预测的肝损伤,其损伤程度与药物剂量有关,由药物本身引起肝损伤(直接损害),如甲氨蝶呤等,或药物干扰肝细胞正常代谢的某个环节(间接损害),如四环素、利福平、甲睾酮等。另一类为不可预测的肝损害,系因患者特异体质或对某种药物过敏所致,其肝损害程度与用药量无关,如氯丙嗪、磺胺、甲基多巴、对氨基水杨酸等。

(二) 诊断

1. 临床表现 用药后1~4周(少数潜伏期可更长)出现肝细胞损害和(或)胆汁淤积表现,如乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀等。常有肝脏肿大及压痛,黄疸见于胆汁淤积及肝细胞受损明显者。病初可有发热、皮疹、瘙痒、过敏表现。部分患者出现关节炎、皮损、肾炎或其他肝外脏器受损表现。如诊断治疗及时,预后良好。

2. 辅助检查 血清胆红素不同程度升高,血清转氨酶升高,重者凝血酶原时间延长。部分患者外周血嗜酸性细胞增多。病毒性肝炎血清学标记阴性。过敏型患者部分出现巨噬细胞移动抑制试验或淋巴细胞转化试验阳性。

(三) 鉴别诊断

本病首先应与中毒性肝病鉴别,后者是指各种毒物所造成的肝损害,通过详细询问病史可鉴别,此外尚应与病毒性肝炎、全身细菌感染、胆系疾病(如术后肝内胆汁淤积、胆管损伤等)等鉴别。

(四) 治疗

(1) 立即停用有关药物或可疑损肝药物。

(2)注意休息,高热量高蛋白饮食,补充维生素,维持水、电解质平衡及护肝治疗。对过敏、胆汁淤积严重者,可用肾上腺皮质激素。

(赵洪川)

第六节 胆系疾病

急性胆囊炎

(一) 概念

急性胆囊炎是由于胆囊管或胆总管的梗阻和继发的细菌感染而引起的胆囊的急性炎症,主要表现为发热、右上腹痛,胆囊增大压痛,伴恶心、呕吐,白细胞升高等。引起梗阻的病因主要有胆结石、胆道蛔虫症等。

(二) 诊断

1. 病因 ①胆囊管梗阻:多数患者是因为胆囊管或胆囊颈结石嵌顿所致,由于嵌顿,胆囊内压力升高,胆囊黏膜充血、水肿炎症形成。同时,胆汁淤滞,胆汁浓缩,高浓度胆盐可造成黏膜损伤而引起急性胆囊炎。②细菌感染:胆囊管梗阻后,细菌可以通过门脉、上行性、血液播散或淋巴管进入胆囊引起胆囊细菌性炎症。

2. 临床表现 多见于中年、肥胖的女性。表现为右上腹部疼痛,绞痛,多在进食油腻或高蛋白食物后,向后背部放射,伴恶心、呕吐。继发细菌感染时可以有寒战、高热。同时有胆总管梗阻者可伴黄疸。查体 Murphy 征阳性,可触及肿大胆囊。胆囊坏死或穿孔时可以有压痛反跳痛,肌紧张等。

3. 辅助检查

(1)血常规:白细胞计数增加,中性粒细胞左移。

(2)肝功能:伴胆总管梗阻时 ALT、AST 升高;AKP 升高等。

(3)B超:可以了解胆囊大小、形态、胆囊壁增厚等,可以发现胆囊内结石和胆囊颈的情况,了解胆总管的直径间接了解胆总管的梗阻的情况。

(4)腹平片:10%可以发现阳性结石,急性气肿性胆囊炎可以出现

胆囊壁内积气,胆囊内有气液平等。

(5)CT:可以显示胆囊的大小、形态,胆囊壁的厚度,有无结石等。

4. 诊断要点 根据患者有典型的胆囊结石的病史,右上腹痛不缓解伴发热,查体右上腹痛、Murphy 征阳性,白细胞升高,B 超示胆囊增大、胆囊壁厚、胆囊内有结石影。此时诊断急性胆囊炎并不困难。

(三) 鉴别诊断

急性胆囊炎需要与一些上消化道疾病相鉴别

1. 急性胰腺炎 急性胰腺炎腹痛多发生在左上腹,持续性,呈束带状,淀粉酶明显升高,B 超和 CT 可以提示胰腺肿大、渗出等急性胰腺炎的表现。

2. 急性溃疡穿孔 患者多有溃疡病史,发作时疼痛难忍,查体腹部压痛、反跳痛,呈板状腹。腹平片示膈下游离气体。

3. 急性阑尾炎 急性阑尾炎可以先上腹痛,但很快转移到右下腹,查体麦氏点压痛。

4. 右肾结石 可以表现为右上腹部疼痛,但多伴腰痛,放射到会阴部,可以有镜下或肉眼血尿,但大多没有发热。腹平片大多可以发现阳性结石。

5. 心绞痛 多在劳累时出现,伴气短,一般心电图可以鉴别。

(四) 治疗

1. 一般治疗 禁食、胃肠减压,输液,抗感染治疗等。

2. 手术治疗 经保守治疗无效者应考虑行手术治疗,对有坏疽或穿孔者应进行急诊手术治疗。对合并胆总管梗阻,可以通过 ERCP 乳头切开取石,对肿瘤引起梗阻者可以放置支架以减压。

慢性胆囊炎

(一) 概念

慢性胆囊炎 95% 合并胆囊结石,是由于胆囊结石致胆囊管反复梗阻而引起急性胆囊炎反复发作最后形成慢性胆囊炎。慢性胆囊炎病理表现为胆囊壁充血、水肿、纤维增生或钙化,与周围组织粘连。反复炎症纤维化,瘢痕形成,瘢痕收缩引起胆囊腔缩小。镜下可以有大量淋巴细胞浸润。胆囊内可见沉积物、泥沙、结石等。

(二) 诊断

1. 临床表现

特别提示

慢性胆囊炎大多由于胆囊结石引起反复的急性胆囊炎,因此表现为反复的右上腹部疼痛,进餐后出现或夜间发作疼痛放射到后背,伴恶心、呕吐等。可以伴有消化不良等症状。查体多无明显体征,部分患者可以有右上腹压痛或扪及肿大的胆囊。

2. 辅助检查

(1) B超是诊断慢性胆囊炎的最重要手段,可以显示胆囊结石,胆囊壁增厚,胆囊缩小,胆囊管嵌顿时胆囊增大。

(2) CT:可以显示胆囊大小,胆囊壁增厚,密度增强等。

(三) 鉴别诊断

慢性胆囊炎要与溃疡病、慢性胃炎、反流性食管炎、慢性胰腺炎等鉴别。这些患者多有消化不良的症状,通过胃镜检查可以明确食管和胃的一些疾病以鉴别。慢性胰腺炎通过B超或CT表现胰腺钙化、胰管增宽、结石的形成等可以与之鉴别。

(四) 治疗

对消化不良可以通过对症以减轻症状。对有症状的慢性胆囊炎胆囊结石患者,手术切除胆囊是目前最有效的办法。

胆石症

(一) 概念

胆石症根据发生的部位分为胆囊结石和胆管结石,其中胆管结石还可以分为肝内胆管结石和肝外胆管结石(肝外胆管结石包括胆总管和肝总管结石)。胆结石根据成分分为胆固醇性、胆色素性和混合性3种。

(二) 诊断

1. 临床表现 胆结石的发生部位不同临床表现也不一样。

(1) 胆囊结石: 2/3 胆囊结石患者并没有症状。胆囊结石的临床表现为胆绞痛、急性胆囊炎。75% 有症状的胆囊结石患者发生胆绞痛, 胆绞痛是由于结石嵌顿在胆囊管或排入胆总管而造成的。有些患者可以由于饮食过量或不洁造成, 多数没有任何诱因, 多发生于夜间。

特别提示

疼痛部位多位于右上腹、中上腹, 可以放射到肩胛区、后背或右肩, 疼痛时可以伴有大汗, 部分患者可以有恶心、呕吐等。一般持续 1 小时左右, 如果发作持续超过 6 小时不缓解者就可能继发急性胆囊炎。

急性胆囊炎是由于结石嵌顿时间过长, 胆囊内胆汁因出口梗阻而淤滞, 腔内压力升高, 同时因一些炎性介质参与使黏膜损伤; 压迫动脉可以造成胆囊坏死、穿孔; 可以继发感染而出现感染性炎症的表现。发生急性胆囊炎时疼痛呈持续性, 查体时上腹部有压痛和反跳痛, 部分患者 Murphy 征阳性。可以伴有发热、血中白细胞升高。

(2) 肝外胆管结石: 胆管结石可以是原发或继发于胆囊结石排入到胆管。多数肝外胆管结石有症状, 主要表现为胆道梗阻和继发的胆道感染, 因此部分患者可以出现胆绞痛、发热和梗阻性黄疸等, 严重者可出现全身感染、感染性休克等 Charcot 三联征。

(3) 肝内胆管结石: 肝内胆管结石的表现因发生的部位不同而表现不同, 如果结石不排出则多感肝区隐痛或胀痛; 当结石造成局部梗阻和继发感染时则表现为一过性发热和黄疸; 当结石排入胆总管则表现与肝外胆管结石相同。

2. 辅助检查

(1) B 超检查: 胆结石在 B 超检查时显示为强回声光团后方伴声影。B 超可以诊断直径大于 2mm 以上的结石。

特别提示

B 超对胆囊结石诊断的敏感性为 95%。由于诊断准确率高、无创, 可以重复检查, 因此是诊断胆囊结石的首选方法。B 超对肝外胆管结石的诊断主要依靠胆管扩张的间接表现来推测, 对胆总管结石诊断的准确率低。

(2) 胆囊造影: 常用的是口服胆囊造影, 可以显示胆囊阴性结石和胆囊的收缩功能。不过胆囊造影的敏感性只有 60%。

(3) 逆行性胰胆管造影 (ERCP): 是使用十二指肠镜, 通过十二指肠乳头插管对胆管和胰管注射造影剂进行造影。胆总管结石造影显示

为充盈缺损,ERCP对胆总管结石诊断的敏感性在90%以上,特异性为98%。ERCP是目前诊断胆总管结石准确性最高的方法之一,诊断的同时可以用于治疗。但是ERCP需要插管造影,会造成胆管炎和注射性胰腺炎等并发症。

(4)磁共振胰胆管成像(MRCP):胆结石在磁共振胆管成像时显示为充盈缺损。MRCP对胆总管结石诊断的敏感性为80%~95%,特异性为98%~100%;MRCP能持续显示肝内胆管,因此对肝内胆管结石的诊断MRCP是最理想的方法。

(5)超声内镜(EUS):EUS使用高频探头,分辨率高。EUS需要进行内镜的检查,且体表超声对诊断胆囊结石具有较高的敏感性,在诊断胆囊结石的优势在于可以发现胆囊内的微小结石,因此只有在临床高度怀疑有胆囊结石而体表B超检查阴性时才考虑行EUS检查。对胆总管结石诊断的敏感性为95%,特异性为100%。与ERCP对比,由于EUS可同时用于治疗,因此EUS用于怀疑有胆总管微小结石而ERCP、B超未能诊断的患者。

(6)CT:CT下胆结石可以表现为高密度、中等密度或低密度,可以是单发或多发。胆管结石可以表现为胆管内异常密度的占位,其上的胆管扩张等。CT对胆总管结石诊断的准确率为45%~60%。

(7)经皮肝胆道穿刺造影术(PTC):由于PTC是经皮经肝组织穿刺来完成的,有胆血漏、胆汁性腹膜炎、腹腔出血、感染等并发症,因此一般在梗阻性黄疸患者需要通过该方法来进行减压引流时才考虑行PTC。PTC进行造影的结果、准确率与ERCP相近。

3. 诊断 胆囊结石的诊断多数是经过体检B超检查发现而诊断,这些患者可以没有任何症状。部分患者表现为上腹痛、经B超、CT等检查可以诊断。胆总管结石表现为上腹痛、黄疸等胆道梗阻的表现,可以同时有发热甚至有感染性休克等感染的表现。由于胆总管结石的诊断相对比较困难,B超、CT诊断敏感性较低,此时可以通过MRCP以明确诊断。对伴有感染而高度怀疑有胆总管结石者应进行ERCP检查,可以在明确诊断的同时进行治疗。

(三)鉴别诊断

(1)以梗阻性黄疸为主要表现者需要与胰头癌、胆管癌和壶腹肿瘤相鉴别。一般胆总管结石表现为腹痛、黄疸,超声显示为强回声伴声影的表现,具有特征性,MRCP、ERCP、PTC等显示为圆形充盈缺损,可移动。后三者表现为进行性黄疸,超声显示为无回声,MRCP、CT、ERCP等显示为胆管局部受浸润而狭窄。

(2)需要与黄疸性肝炎鉴别,后者多没有腹痛,影像学检查没有明显的胆管扩张,血清病毒学检查阳性可以鉴别。

特别提示

(3)以腹痛为主要表现者应与溃疡病鉴别,胆结石引起的腹痛多在餐后或夜间出现,可以放射到后背或肩部,疼痛多较剧烈伴大汗、恶心或呕吐等。溃疡病多与进餐有关,伴反酸、嗝气、腹胀等。通过胃镜、B超、CT等可以鉴别。需要强调的是很多以腹痛为主要表现的患者常被误诊为溃疡病,多数是因为胆结石没有被考虑到。其实只要考虑到胆结石是上腹痛的鉴别诊断之一,通过B超等检查是很容易鉴别的。

(4)胰腺癌可以以腹痛为主要表现,但疼痛多呈持续性,向背部放射,伴明显消瘦,后者通过超声、CT等可以鉴别。

(四)治疗

1. 胆囊结石 可以根据它引起症状与否来决定下一步的治疗。一般认为对没有症状的患者不进行预防性胆囊切除。对反复发作的胆绞痛、胰腺炎、胆囊炎、胆管炎等并发症时应考虑进行外科治疗。外科手术分为腹腔镜下胆囊切除和开腹胆囊切除等。

腹腔镜下胆囊切除术(Laparoscopic cholecystectomy, LC):LC是在腹壁上打孔,在腹腔镜的监视下,通过腹壁上的孔送手术设备进行胆囊切除。由于腹腔镜下胆囊切除的创伤小,恢复快,住院时间短,死亡率低(0.7%),已经是目前胆囊切除的首选方式。但是LC也存在一些并发症,即损伤胆管的发生率相对于开腹手术的发生率高(3.6%~4.7%),部分患者术中因粘连分离困难、解剖结构不清或损伤脏器、大出血等原因需术中转为开腹手术。

开腹胆囊切除是胆囊切除的传统手术方法,虽然相对于LC创伤大,但仍是胆囊切除的最后办法。开腹分为急诊手术和择期手术,择期手术的死亡率较低(0.5%),前者手术死亡率则要高出几倍。开腹手术主要的并发症有胆漏、胆管损伤和急性胰腺炎等。

2. 胆总管结石 可以引起胆道梗阻、胆绞痛、胆道感染或急性胰腺炎等严重并发症,因此临床上应积极进行治疗。目前治疗的首选方法是内镜下十二指肠乳头切开和取石术。内镜下乳头切开取石的成功率高达90%以上。主要并发症有出血(1%~5%)、穿孔(1%)、感染(1%~3%)和胰腺炎(2%左右)。

当并发急性化脓性胆管炎时,且取石不成功者可以通过 PTC 进行暂时的减压术,待病情稳定后行内镜下治疗或外科手术治疗。对结石大,碎石不能成功有梗阻表现者可以暂时放置鼻胆引流管或支架,待稳定后行手术治疗。当内镜治疗不能完成时应考虑外科手术。外科手术需放置 T 管。

3. 肝内胆管结石 大多合并近端狭窄,位置有的较深,因此内镜下取石困难,部分患者可以通过胆道镜取石,当因胆石梗阻引起反复的黄疸和感染时需要进行外科手术。根据病变范围选择手术方式。一般,结石局限于左肝可选择左肝叶切除。病变分布于右肝或同时合并有左肝,可以进行胆管切开冲洗,或同时进行胆肠吻合术。

急性化脓性胆管炎

(一) 概念

急性化脓性胆管炎是指胆管急性梗阻后,胆管内压力升高和细菌感染引起的急性化脓性炎症;临床表现为右上腹部疼痛、发热、黄疸,严重者可以出现感染性休克。本病起病急,发展快,死亡率高。胆系结石是引起胆管炎最常见的病因,可以因为胆囊内结石掉入胆总管内引起,可以原发于胆总管或肝内胆管内的结石引起的梗阻,也可以胆囊管的结石压迫胆总管或肝总管引起胆道梗阻。其次是胆道蛔虫症和胆管或壶腹周围的肿瘤压迫引起胆管的梗阻。胆管梗阻后细菌由胆道逆行感染,最常见的细菌是大肠杆菌,其次是克雷伯杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌、肠链球菌、厌氧菌等。急性化脓性胆管炎病理改变主要表现为胆管扩张,胆管黏膜充血、水肿、糜烂或溃疡等;胆管腔内大量脓性胆汁,可以见到结石或肿瘤等。胆囊肿大,胆囊壁充血、水肿,胆囊腔内充满脓性胆汁。肝脏可以肿大、充血、水肿,镜下有时可以有肝细胞坏死,有时可以发现肝脓肿。

(二) 诊断

1. 临床表现

临床多有反复胆绞痛病史,出现化脓性胆管炎时表现为右上腹疼痛,寒战、发热,黄疸(即 Charcot 三联征)。

查体见右上腹部疼痛,压痛、肌紧张,有时可以触及肿大的胆囊,触痛,Murphy 征阳性。病情严重时表现为血压下降、休克,神志改变如谵妄、昏迷等。

2. 辅助检查

(1) 白细胞显著升高,总数大于 $20 \times 10^9/L$,伴核左移和中毒颗粒。

(2) 血清胆红素升高,以直接胆红素升高为主,ALT、AST、AKP、GGT 升高。

(3) 并发急性胰腺炎时淀粉酶升高。

(4) 严重者可以出现 DIC、急性肾衰竭等多器官功能衰竭等的表现。

(5) 影像学检查:不同的病因在 B 超、CT、ERCP、MRCP、PTD 等检查可以有相应的改变(见胆石症、胆道肿瘤、胆道蛔虫症章)。

(三) 鉴别诊断

以腹痛为主要表现应与急性胆囊炎、溃疡病、胃肠穿孔等鉴别;以黄疸为主要表现应与其他原因的黄疸鉴别。

(四) 治疗

(1) 急性化脓性胆管炎的治疗关键在于及时解除胆道梗阻,去除病因,其次是很好的支持治疗。解除梗阻首选是急诊内镜下进行逆行性胰胆管造影,并针对病因进行治疗,对胆总管结石进行乳头肌切开和取石术,对急诊取石困难者或肿瘤所致的胆管狭窄可以先放置支架或鼻胆引流管,待病情稳定后择期针对病因的治疗。对 ERCP 不成功者可以先行 PTC 进行减压,待病情稳定后择期进行病因的治疗。如果上述方法都不能成功,患者一般情况允许时可以考虑进行外科治疗。

(2) 支持的治疗包括对症、禁食、补液、抗感染治疗。

胆管癌

(一) 概念

胆管癌是胆管上皮细胞癌,可以发生于肝内胆管或肝外胆管,在临床上胆管癌并不多见,但是在一些特定的良性疾病的患者则有很高的发病率。近年来由于一些新的技术和胆管技术的应用,胆管癌的诊断有增加趋势;但是由于胆管癌的早期症状并不明显,诊断较困难,加上多数病变发生在肝内或肝外胆管的上 1/3 以上,手术切除率较低,因此

预后较差。

胆管癌的确切病因和发病机制目前还不清楚,有很多危险因素可能与胆管癌有关。某些胆道寄生虫、肝内胆管结石与胆管癌有关;原发性硬化性胆管炎、先天性胆总管囊性扩张症、溃疡性结肠炎等疾病可发生胆管癌;其他与一些化学物质接触密切的职业如从事航空、汽车、橡胶工业的工作人员胆管癌的发病率也相对较高。

分型:胆管癌可根据其发生的部位分为肝内胆管癌和肝外胆管癌,肝内胆管癌是指发生于小胆管和胆小管,而肝外胆管癌则主要发生于大的胆管。肝外胆管癌还分为高位胆管癌和低位胆管癌。高位胆管癌是指肿瘤发生于胆囊管以上,而低位胆管癌则发生于胆囊管以下。

(二) 诊断

1. 临床表现 胆管癌主要发生于老年患者,以男性多见。肝外胆管癌的主要临床表现为进行性黄疸,浓茶样尿,皮肤瘙痒和白陶土样大便;其他的胃肠道症状有上腹胀痛、畏食、发热、恶心、乏力和体重下降。肝内胆管癌则表现为非特异的右季肋部疼痛,伴恶心、发热、体重下降;如病变接近肝门区则可以出现黄疸。

2. 辅助检查

(1) 实验室检查:肝外胆管癌表现为肝外梗阻,其特征是血清胆红素升高,以直接胆红素为主(即占总胆红素的50%以上),AKP、GGT和总胆汁酸升高,转氨酶可以轻度升高或正常。肝内胆管癌的表现不特异,如造成局限性肝内胆管分支阻塞,则胆红素和转氨酶升高;其他可以仅有转氨酶的升高。在原发性硬化性胆管炎的基础上发生癌变可以表现为肝功能的短时间的恶化,CEA、CA199等的升高。

(2) B超检查:肝内胆管癌B超检查可以见到一个或多个低回声的病灶;肝外的高位胆管癌B超显示为肝内胆管的扩张;而肝外的低位胆管癌则表现为肝内外胆管扩张和胆囊增大。

(3) CT检查:可以见到肝内边界不清、低密度的肿块,增强后病变部分被强化,可以发现壶腹部是否有肿块的存在及是否有转移灶。

(4) 逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP):胆管癌的胆管造影显示为:胆管狭窄、胆管内充盈缺损、呈鼠尾样或息肉样改变,近端胆管扩张。个别病例属于弥漫型者,则其ERCP胆管造影类似于硬化性胆管炎,不规则的胆管狭窄和串珠样的胆管扩张。进行ERCP造影前先进行十二指肠镜检查壶腹部除外壶腹的占位性病变。有时,由于胆管重度狭窄,导管不能通过,这样只能见到

远端胆管的情况,而不能显示近端胆管的情况。对于诊断比较困难者,通过细胞毛刷来获得细胞学的证据。

(5) 经皮肝胆道造影(percutaneous cholangiography, PTC): PTC 是在 X 线的引导下经皮进入肝内,注射造影剂显示胆管系统,然后进针至胆管内并进入胆总管,注射造影剂进行胆管造影,其表现及意义与 ERCP 相同。如果胆管阻塞,近端压力升高明显时则可以通过 PTC 进行胆道引流减压。

(6) 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS): 将内镜的探头置于壶腹、十二指肠降部和胃窦进行超声检查,可以清楚显示胆管的大小、形态,可以显示胆管是否狭窄、扩张、胆管壁的增厚,同时可以显示周围血管和组织的改变和肿大淋巴结,因此可用于术前分期。

(7) 管腔内超声(intraductal ultrasound, IDUS): 腔内超声是在 X 线监视下,通过十二指肠镜将微型探头送入到胆管内,对病变的部位进行超声检查。由于可以使用更高频率的探头,分辨率高,这样对病变的局部浸润深度的判断更准确,可以准确判断肿瘤的浸润深度及淋巴结的转移,对肿瘤术前 TN 分期诊断的准确率高于普通的超声内镜。

(8) 磁共振胰胆管成像(Magnetic Resonance Cholangio-pancreatography, MRCP): MRCP 是通过胆汁、胰液在 MR 中所产生的高信号与其背景产生的低信号进行增强对比来间接显示胰胆管的图像。胆管癌在 MRCP 上主要表现为胆管的局部狭窄和近端扩张,MRCP 可以显示梗阻长度及梗阻近端胆管情况和完整显示胆系结构。

(三) 鉴别诊断

肝内胆管癌的表现为肝内占位性病变,因此首先应除外原发性肝癌,其次应除外肝脏的良性肿瘤和肝脏的转移癌。

(四) 治疗

胆管癌的治疗主要是手术治疗,约有 25% 在得到诊断时尚能进行外科手术。外科手术可以有出血、胆漏和胆管炎等并发症。肝门部的胆管往往手术较困难。当肿瘤侵及周围血管或侵及二级胆管则失去手术机会。放疗可以延长生存期。化疗几乎没有效果。对引起梗阻性黄疸可以通过外科短路、内镜下放置支架或通过 PTCD 来放置支架来缓解梗阻的症状。

(赵洪川 李靖涛)

第七节 胰腺疾病

急性胰腺炎

(一) 概念

急性胰腺炎的病因较多,常见的病因有胆道疾病(特别是胆石症),酗酒、暴饮暴食,外伤和手术等,其他各种病因较少见。未能找到病因的称之为特发性胰腺炎。

(二) 诊断

1. 临床表现

(1)腹痛:95%的急性胰腺炎患者腹痛是首发症状。多数位于中上腹及左上腹部,也可位于右上腹部,并向腰背部放射,进食可加剧疼痛,不能为一般解痉剂缓解。水肿型者腹痛一般持续3~5天即缓解。出血坏死型腹痛剧烈,延续时间长,由于腹腔渗液扩散,可弥漫致全腹痛,极少数患者尤其是老年体弱者,可仅轻微腹痛或全无疼痛。极少数无腹痛而突然休克或昏迷者预后极差。

(2)恶心、呕吐:起病后80%~90%出现恶心、呕吐、吐出食物或胆汁。少数可吐出蛔虫。呕吐不能使疼痛缓解。

(3)发热:多数患者有中度以上发热,持续3~5天。发热不退,或逐渐升高,应怀疑有继发感染。如胰腺脓肿或伴有胆道感染。

(4)黄疸:轻型急性胰腺炎少数可出现轻度梗阻性黄疸。数日内黄疸即消失。若黄疸持续不退并加深,应考虑合并胆道结石。

(5)低血压或休克:少数急性胰腺炎患者,随着病情加重而出现血压下降乃至休克。多数为出血坏死性胰腺炎。有极少数休克可突然发生,甚至发生猝死。

2. 体征 急性水肿性胰腺炎腹部体征较轻,多数有上腹压痛,伴肌紧张和反跳痛。可有腹胀和肠鸣音减少。一般无移动性浊音。出血坏死性胰腺炎出现急性腹膜炎体征,伴麻痹性肠梗阻而且有腹胀,肠鸣音弱至消失。可能叩出移动性浊音,腹水常为血性,淀粉酶明显增高。少数重型患者出现两侧肋腹部皮肤蓝-棕色斑(Grey-Turner征)或脐周皮肤蓝-棕色斑(Cullen征)。起病后2~4周发生胰腺及周围脓肿

或假囊肿时,上腹可能触及肿块。

3. 实验室检查

(1) 血白细胞计数:急性胰腺炎患者早期即有白细胞计数增高。水肿型一般在 $(10 \sim 20) \times 10^9/L$ ($10000 \sim 20000/mm^3$),中性白细胞明显增多,重症者超过 $20 \times 10^9/L$ 。

(2) 血淀粉酶:发病2~12小时后即升高, $>350U$ (Somogyi)应考虑本病, $>500U$ 即可确诊。一般持续3~5天后即可恢复。但血淀粉酶高低并不与病情成正比,应予注意。另外,尚有诸多急腹症者血淀粉酶也可升高,但很少 $>500U$ 者。

特别提示

(3) 尿淀粉酶:较血淀粉酶升高稍晚且下降也较慢,一般发病后12~24小时上升,可持续1~2周始下降,尿淀粉酶 $>500 \sim 1000U$ (Somogyi)者具诊断价值。淀粉酶清除率与肌酐清除率比值(Cam/Ccr):

$$\text{Cam/Ccr}\% = \frac{\text{尿淀粉酶}}{\text{血淀粉酶}} \times \frac{\text{血肌酐}}{\text{尿肌酐}} \times 100\%$$

正常值为 $1.24\% \pm 0.13\%$,一般应小于4%,在急性胰腺炎时显著增高,达 $6.6\% \pm 0.3\%$,在9~15天逐渐下降至正常水平,症状加剧时又增高。测定Cam/Ccr有助于鉴别高淀粉酶血症的病因。

(4) 腹水或胸水淀粉酶:胰液或坏死组织液扩散至腹腔或胸腔时,腹水和胸水淀粉酶值明显升高,常超过 $1000U$ (Somogyi),有助诊断。

(5) 其他酶蛋白测定:其中包括对急性胰腺炎较晚期有诊断价值的血清脂肪酶;对坏死型胰腺炎有诊断价值的正铁血红蛋白、C-反应蛋白等。

(6) 血钙测定:急性胰腺炎时轻度下降,一般不需治疗,如显著下降多示预后险恶。

4. 影像学检查

(1) B超:水肿型者可见胰腺均匀肿大,坏死型者除胰腺轮廓及周围边界模糊不清外,坏死区呈低回声并可显示坏死区范围与扩展方向,可证实有无腹腔积液、胰腺脓肿或囊肿等。此检查除有助于本病的诊断外,对两型的鉴别也有一定的帮助。

(2) CT:形态学上最引人注目的是增强CT的应用。注入造影剂后胰腺显影增强表明胰腺存活,若不显影表明组织坏死。Bradly的研究

中,大约早期增强 CT 未显影的患者 70% 出现坏死胰腺或胰腺组织感染。而 30% 的患者未合并感染。早期增强 CT 正常的患者,胰腺感染的危险仅为 8.5%。早期检查结果被分成 5 级:①正常;②仅胰周增大;③炎症局限于胰腺;④一个区域胰周积液;⑤两个或两个以上区域胰周积液。这种分类对晚期胰腺脓肿确有指导价值。在①或②组的患者,晚期合并感染的发生率为零,在③或④组的患者,分别是 11.8% 和 16.7%,而在⑤组则为 60.9%。

(3) X 线:胸片可发现肺及胸膜的并发症。腹部平片可显示有无肠麻痹和麻痹性肠梗阻。

(三) 鉴别诊断

本病需与各种急腹症鉴别,如溃疡病穿孔、急性胆囊炎、胆石症、急性肠梗阻等,这些疾病除有各自的特征性临床表现外,影像学检查也可协助鉴别,如腹部游离气体,液平存在,B 超胆囊肿大、胆结石等。此外,本病尚需与不典型心绞痛或心肌梗死鉴别。

(四) 治疗

急性胰腺炎的治疗应根据病情的轻重及分型来选择正确治疗方法。

1. 抑制胰液分泌,可采用以下方法

(1) 禁食及胃肠减压:以减少胰液分泌。

(2) 抑制胃酸分泌:可用 H_2 - 受体拮抗剂、质子泵抑制剂,通过减少胃酸、从而抑制胰液分泌。

(3) 生长抑素及其类似物:为治疗坏死型胰腺炎效果较好的药物,用药 24 小时发热、腹痛减轻,并可缩短病程,减少并发症,降低病后 24 小时病死率。生长抑素 14 肽 Stilamin(施他宁)首剂 $250\mu g$ 静注,随后每小时静滴 $250\mu g$,持续 5~7 天;生长抑素 8 肽 Octreotide(奥曲肽、善得定)首剂 $100\sim 200\mu g$ 静注,继以每小时静滴 $25\mu g$,持续 5~7 天,注意以上药物在持续静滴期间不可中断。一般水肿型胰腺炎预后良好,不需应用生长抑素及其类似物。

(4) 胰酶抑制剂:抑酶肽(Trasylol)每次 10 万 U,一日 2 次,静滴 5~8 天;Foyl $100\sim 200mg$ 加入 500ml 葡萄糖盐水中静滴,每日 1~2 次;氟尿嘧啶 $200\sim 500mg$ 静滴,每日 1 次。

2. 止痛与镇静 止痛可用哌替啶(度冷丁)肌内注射,忌用吗啡,也可用普鲁卡因溶于葡萄糖生理盐水 500~1000ml 静脉滴注,一日 1 次。镇静可用地西洋 $10mg$ 肌内或静脉注射。

3. 抗生素 本病虽属无菌性炎症,但因易并发感染或属胆源性胰腺炎,则需及时选用适当抗生素。常用者除青霉素、氨苄西林、头孢菌素外,尚可选用氧氟沙星、环丙沙星等,最好能合用甲硝唑,以杀灭厌氧菌。

4. 纠正水、电解质平衡

特别提示

一般需每日补液 3000 ~ 4000ml,其中糖盐比约 2:1。
丢失电解质应予以及时补充,尤其是钾的补充。

5. 抗休克 除早期应用抑制胰酶活性药物外主要是补充血容量,予以输血、血浆、白蛋白或血浆代用品等,必要时测量中心静脉压,根据压力变化来调整输液量,以保护心肺功能。

6. 胃肠外营养(TPN) 对坏死型者应早期给予,以维持热量及营养供应。

7. 内镜治疗 急性胆源性胰腺炎现多主张早期内镜下取石和胆管引流。

8. 防治并发症 对出现的消化道出血、肾衰竭、ARDS 及 DIC 等应予以及时而恰当的处理。

9. 其他 急性坏死型胰腺炎经内科积极治疗病情无好转或恶化时,应及时手术治疗;并发腹腔内脓肿或胰腺脓肿者亦应外科手术。

慢性胰腺炎

(一) 概念

慢性胰腺炎是由于各种不同因素造成的胰腺组织和功能持续性损害。胰腺可有不同程度的腺泡萎缩或胰管畸形,有部分或广泛的胰腺纤维化或钙化,有轻重不一的胰腺外分泌或内分泌功能障碍。慢性胰腺炎可由胆道疾病、酒精中毒、急性胰腺炎、遗传因素、代谢异常、高脂血症等因素造成。少数患者确无病因可寻,称特发性慢性胰腺炎。慢性胰腺炎的病理组织学改变主要是胰实质纤维化,伴胰腺细胞破坏,胰管及分支有不同程度的狭窄、扩张,若发生钙化或结石,则大部分沉着于胰管内,可使胰管阻塞、腺泡萎缩,最后导致整个胰实质破坏、纤维化及萎缩。

(二) 诊断

1. 腹痛 是慢性胰腺炎最突出的症状,疼痛多在中上腹或左上

腹,也可在右上腹,为阵发性或反复发作,发作时患者常取特殊体位,如前倾坐位或弯腰或侧卧蜷腿,可缓解疼痛,但若平卧、进食后躺下时疼痛又可加剧,据此可和空腔脏器痉挛性腹痛鉴别。

2. 腹泻 为胰腺外分泌不足所致。轻者改变不显,重者可致腹泻或腹胀,大便一日3~4次。粪便特征为量多、色淡、表面光泽、脂肪量增多,尤具恶臭。患者消瘦、浮肿,有维生素A、D、E、K缺乏的表现。

3. 其他 当病变进展致胰岛严重破坏时,因胰岛素分泌减少可出现糖尿病表现;当胰腺形成假性囊肿时,可于左上腹或脐上部触及囊性肿块,有时可伴压痛;胰腺囊肿有裂隙,或炎症刺激腹膜时,可形成胰源性腹水;当胰腺囊肿压迫胆总管时可致黄疸。

4. 实验室检查

(1)大便显微镜检查:可见粪便中含有未消化肌肉纤维和脂肪滴,用苏丹Ⅲ酒精液染色后,粪便中性脂肪被染色成红色、大小不等的圆形小球,根据小滴多少判断苏丹Ⅲ染色阳性程度。这是一种简单初筛的基本检查方法。苏丹Ⅲ染色阳性提示可能有消化或吸收不良,但不能鉴别是胰源性抑或肠源性吸收不良。

(2)血淀粉酶:慢性胰腺炎在急性发作时血淀粉酶可显著升高,而测定血清胰腺型淀粉酶(Pam)可辅助诊断慢性胰腺炎,Pam在中重度胰腺外分泌功能不全时明显降低,敏感性70%~90%。

(3)血糖及糖耐量试验:慢性胰腺炎合并糖尿病时空腹血糖可升高或糖耐量试验可异常。

(4)胰腺外分泌功能试验:

1)直接刺激试验:促胰泌素可刺激胰腺腺泡分泌胰液和碳酸氢钠,北京协和医院测定正常人胰液排量为 (3.2 ± 1.1) ml/kg,最大碳酸氢盐浓度为 (99.0 ± 12.7) mmol/L。慢性胰腺炎者胰液分泌量及碳酸氢钠浓度均下降。

2)间接刺激试验(lundh test):本病者lundh试餐后十二指肠液中胰蛋白酶浓度 < 60 IU/L(国外报道),国内资料报告,正常值为每小时 (37.0 ± 14) IU/kg,而胰腺疾病组明显降低,为每小时 (11.2 ± 6.9) IU/kg。

3)尿BT-PABA试验:全称为苯甲酰-酪氨酰-对氨基苯甲酸试验。检查前3天禁用胰酶、磺胺类、维生素B₂等对试验有影响药物,检查当天禁食,口服BT-PABA,同时饮水,收集此后6小时全部尿液,测定尿中PABA含量。正常范围在63%~74%左右。临床上判断BT-PABA试验,6小时尿PABA排出率在60%以上为正常,50%~60%之间可疑异常,50%以下为异常。

4) 血 BT-PABA 试验:该试验不受肾功能影响。方法是口服 PABA 1g,同时口服试餐(含脱脂奶粉 32.5g,糖 17.5g 和适量水),服药后 2 小时或 3 小时抽血分离血浆,测定其中 PABA 含量。正常值:北京协和医院测定服药后 2 小时血浆 PABA 正常值平均为 (10.2 ± 8.2) $\mu\text{mol/L}$,但测血 PABA 还不能完全排除小肠吸收不良对检查的影响,最好同时做 D-木糖吸收试验判断小肠吸收功能状况,以有利于临床诊断。

(5) 胰腺内分泌功能测定

1) 血清 CCK 测定:慢性胰腺炎者可较正常明显增高。

2) 血浆胰多肽(PP)测定:慢性胰腺炎者血浆 PP 水平明显下降。

3) 血浆胰岛素测定:慢性胰腺炎者空腹血浆胰岛素水平大多正常,口服葡萄糖或甲苯磺丁脲、静注胰岛素后不上升者,提示胰腺内胰岛素储备减少。

5. 影像学检查

(1) 腹部平片:可在胰腺部位发现钙化点。

(2) 钡餐检查:并发较大的胰腺假性囊肿时可发现胃或十二指肠受压、变形等。

(3) 逆行性胰胆管造影(ERCP):可发现胰管有无变形、扭曲、狭窄或扩张、结石及囊肿等。

(4) B 超:可发现胰腺有无囊肿、钙化,胰管有无扩张。

(5) CT:可显示胰腺边缘不清、体积增大或缩小、密度降低、钙化影及假性囊肿等。

(6) 核磁胰胆管显像(MRCP):可显示胆管有无扩张,胰管不规则呈串珠状,有时胰管中断或扩张。

(7) 超声内镜:可发现胰腺有无占位性病变、胰管有无扩张、中断、狭窄,周围淋巴结有无肿大。

6. 组织病理学检查 可通过超声或 CT 引导或手术探查用细针穿刺吸取活组织、进行病理切片检查。

7. 诊断依据 经检查具备下列条件之一者,即可诊断为慢性胰腺炎:①X 线腹部摄片在胰区有钙化、结石影;②ERCP 或 MRCP 显示胰管呈串珠样、结石及钙化影;③组织病理学有慢性胰腺炎改变。

(三) 鉴别诊断

本病应与消化性溃疡、胃炎、胰腺癌、胆道感染、小肠吸收不良综合征等鉴别;特别需与胰腺癌鉴别,必要时在 B 超或 CT 下穿刺明确诊断。

(四) 治疗

1. 病因治疗 有胆道疾病者,应择期做相应处理。嗜酒者应戒酒。
2. 止痛 可用药物止痛,也可行胰管括约肌切开取结石或胰管内置管以清除蛋白栓子。
3. 并发症治疗 胰外分泌功能不全时,可摄取高蛋白、高糖、低脂肪饮食,胰酶制剂可选用胰酶片、得每通等。多种维生素的补充当属必要,若发生糖尿病时可选用胰岛素等。
4. 外科治疗 凡经内科治疗效果不显时,宜行手术。手术适应证:①虽经内科治疗但腹痛顽固而严重者;②并发胰腺假性囊肿或脓肿者;③形成胰腺痿管者;④因胰头肿大或囊肿压迫胆总管发生梗阻性黄疸者;⑤疑为胰腺癌者。

胰腺癌

(一) 概念

胰腺癌(pancreatic carcinoma)是胰腺最常见的肿瘤,初发病时常无明显症状,临床确诊者大都属晚期,术后5年存活率在1%~5%。病因至今未明,可能与下述因素有关:①吸烟:吸烟者的发病率比不吸烟者高2~2.5倍,且发病年龄提前10~15年。可能与长期大量吸烟摄入致癌物质有关。②饮食:高胆固醇饮食进入体内后,部分胆固醇在体内变成胆固醇环氧化物而致癌,或食物在加工烹调过程中的污染形成致癌物质,造成胰腺癌可能因素。③环境:长期接触某种可能对胰腺有致癌作用的化学物质,如N-亚硝基甲胺、烃化物等,其胰腺癌发病率明显增加。④慢性胰腺炎、糖尿病和胰腺癌:慢性胰腺炎常和胰腺癌同时存在,但两者因果关系难以认定。胰腺癌者5%~20%伴有糖尿病,且其中60%是在同一年中先后发生糖尿病和胰腺癌,但两者之间的关系仅仅是偶合还是内在联系,对此尚无肯定意见。

胰腺癌以胰头部多见,占60%~70%,胰体癌占20%,胰尾癌占5%,少数患者癌弥散于整个胰腺。胰腺癌多起源于导管上皮(81.6%),少数生于腺泡(13.4%),不能肯定来源(5%)。胰腺因被膜薄、淋巴和血运丰富易发生转移,除局部淋巴结转移外,胰头癌早期转移至肝,胰腺体尾癌易转移至腹膜。

(二) 诊断

1. 临床表现 胰腺癌的临床表现取决于肿瘤的部位、病程早晚、

有无转移及邻近器官累及状态,但病程短、发展快、预后差是其特点。

(1)黄疸:是胰头癌的重要症状,且呈进行性。胰头癌若使胆总管下段梗阻而出现无痛性的胆囊肿大而表现为 Courvoisier 征时,对胰头癌具有重要诊断意义。

(2)腹痛:疼痛常在上腹部,开始为隐痛,多伴胀满不适,常牵涉至背部。

特别提示

典型的胰腺疼痛是平卧时腹痛加重,尤以晚上更甚,取下蹲、前倾弯腰或侧卧屈足位则可缓解或减轻疼痛。

(3)体重减轻:患者可在数月内体重减轻 20 ~ 30kg,有时甚至先于其他症状发生之前出现,应予以重视。

(4)肿块:肿块多居于病变所在处,属晚期表现,胰头癌肿块多见于其他症状明显出现之后,而胰体、尾癌肿块出现可能稍早。

(5)其他:食欲不振、恶心、呕吐等消化道症状,不少因腹痛不减、睡眠缺少而致精神异常、焦虑和忧郁,少数在胰腺癌诊断前后出现糖尿病症状。

2. 实验室检查

(1)血、尿、粪检查:可发现贫血、尿糖及粪便隐血阳性;

(2)血清总胆红素增高且以直接胆红素增高为主。ALT 轻度至中度增高;

(3)肿瘤标志物:胰腺癌患者 80% 左右 CA₁₉₋₉ 增高,也可伴有 CA₅₀、CA₂₄₂ 或 CEA 不同程度升高;

(4)血糖:30% 以上空腹或餐后血糖升高,50% 患者糖耐量试验异常。

3. 影像学检查

(1)B 超:可显示胰腺肿大、形态不规则,或胰腺内出现肿块,诊断率 80% 左右,但对 2cm 以下之肿瘤诊断不理想。

(2)超声内镜检查:胰腺癌在 5mm 以上可表现出低回声区或同时伴存近段胰管扩张,敏感性为 90% 左右,对可疑的肿瘤可在超声内镜下进行穿刺以明确诊断,并能对手术切除可能性作出一定的判断。

(3)CT:可较清晰地显示胰腺周围脂肪消失、外形变异和局限性肿大等,对胰腺癌诊断率 75% ~ 88%,但有时难与慢性胰腺炎区别。

(4)逆行胰胆管造影(ERCP):除直接窥视十二指肠壁及壶腹有无癌肿浸润外,插管造影可显胰管有无狭窄、扭曲或中断,对胰腺癌的诊断率可达 90% 左右。同时可收集胰液或刷取胰管狭窄处脱落细胞,可

提高诊断率。也可在胆管内置支架,减轻黄疸。

(5)核磁胰胆管造影(MRCP):可显示胰腺癌特征性胆胰管同时扩张的双管征及低信号或混杂信号肿块影。其优点是无需造影剂、无创伤。

(三)鉴别诊断

1. 慢性胰腺炎 病程长、反复发作且黄疸少见,病情非进行性,而X线腹部平片、B超或CT等可见胰腺钙化点,细胞学检查未见瘤细胞。

2. Vater壶腹癌和胆总管癌 Vater壶腹癌通过ERCP下活检病理组织学检查可明确诊断。胆总管癌通过影像学检查一般可做出鉴别。

(四)治疗

以手术治疗为主,最好行根治手术;不能手术者,可行姑息内镜治疗。

1. 手术治疗 可行胰、十二指肠切除术或扩大根治术,但由于确诊者已多属晚期胰腺癌,其手术切除率仅10%~20%。对无法根治者,可行姑息手术以缓解症状。

2. 内镜治疗 通过ERCP造影明确胆总管梗阻部位,根据狭窄长短选择支架,一般选择直径为10mm(Fr10)的,以利于胆汁引流、减轻黄疸,况且免于支架在短时期内堵塞,以缓解症状。

3. 介入治疗 有人主张对晚期胰腺癌采用插管的方法在胰腺供应的动脉内灌注间接可使症状改善、存活期延长。

4. 放疗 有人报告术前放疗可以提高手术切除的彻底程度并减少术中操作引起的肿瘤扩散。对晚期肿瘤手术不能切除者,术中放疗可以减轻疼痛,平均生存期为9个月。

(赵洪川)

第八节 腹膜疾病

结核性腹膜炎

(一)概念

结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis)是由结核杆菌感染引起的慢

性、弥漫性腹膜感染。中青年好发,女性多见。主要感染途径是腹腔内结核灶直接蔓延,如:肠系膜淋巴结结核、肠结核、盆腔结核等,少数则由血行播散引起。病理表现可分为三型:渗出型、粘连型和干酪型。

(二) 诊断

1. 临床表现 起病的缓急和临床症状差异很大,通常起病慢,常在起病后数周至数月就诊。

(1) 发热:以中低度发热多见,伴有盗汗、乏力、消瘦、食欲下降等结核中毒症状。

(2) 消化系统表现:腹痛多为隐痛,位置多位于脐周、下腹或全腹痛,也可以表现为急腹症;腹胀是由于胀气或腹水增多;亦可伴有腹泻与便秘等肠功能紊乱的表现。

(3) 消化系统外结核表现以及结核的接触史。

(4) 体征:典型的可有腹部柔韧感,压痛,腹部包块。大量腹水时腹部膨隆,一般中、小量腹水多见,移动性浊音阳性。

(5) 并发症:以肠梗阻多见,多发生于粘连型,梗阻近端肠管可以发生急性穿孔,肠痿多见于干酪型,可合并腹腔冷脓肿。

2. 辅助检查

(1) 血象:显示白细胞正常或升高;半数以上的患者有不同程度的贫血;血沉一般均增快,可作为结核病活动性的指标;结核菌素试验强阳性对诊断本病有帮助。

(2) 腹水检查:草绿色渗出液,比重 > 1.016 ,蛋白 $> 25\text{g/L}$,血清-腹水白蛋白梯度(SAAG) $< 11\text{g/L}$,提示为非门脉高压性腹水。白细胞增高 $> 0.25 \times 10^9/\text{L}$,以淋巴细胞为主。腺苷脱氨酶(ADA)增高,聚合酶链反应(PCR)检测腹水结核菌,或用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗体可供参考。常规涂片找抗酸菌的阳性率很低。

(3) X线腹部平片:可以发现钙化灶,消化道造影可见肠粘连、肠腔狭窄及梗阻。

(4) CT、B超:对腹部包块是实性还是包裹性积液有鉴别意义。

(5) 腹腔镜检查:对于一些诊断困难的病例行腹腔镜检查,可以发现腹膜散在粟粒状白色结节,腹膜肿胀并与肠管、网膜粘连,少数情况下腹水为血性,活检阳性率高,可以帮助明确诊断。广泛粘连者禁忌。

3. 诊断要点

(1) 青壮年患者,有结核病史和(或)有其他系统器官结核病证据。

(2) 发热原因不明达2周以上,伴腹胀、腹泻、腹水、腹壁柔韧感或腹部肿块。

- (3)腹水多呈渗出液改变,一般细菌培养结果阴性。
- (4)结核菌素皮肤试验强阳性。
- (5)X线胃肠钡餐检查发现肠粘连、肠腔狭窄等征象。

(三)鉴别诊断

- (1)腹水应与肿瘤、肝硬化等其他引起腹水的疾病鉴别。
- (2)腹痛明显时与外科急腹症鉴别。
- (3)腹块要与腹部肿瘤相鉴别。

(四)治疗

原则:早期、联合、全程足量的规则抗结核药物治疗,同时加强全身性支持治疗。

1. 支持治疗 注意休息,给予高蛋白、高维生素、高热量食物,有梗阻征象时给予流食或半流食。

2. 抗结核药物治疗 使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺加链霉素或乙胺丁醇等,3~4种药联合,疗程需1.5~2年以上,甚至可达3年。应注意抗结核药物的毒副反应。

特别提示

异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的毒副反应主要是肝功能的损害;使用链霉素要注意耳毒性和肾功能损害;乙胺丁醇则主要是视神经损害。有血行播散或显著结核毒血症者,在抗结核药物治疗的同时,可加用激素短期治疗,泼尼松30~40mg/d。

3. 对症处理 腹水较多时可酌情放腹水。

4. 手术治疗 限于完全性肠梗阻、肠痿、肠穿孔等严重并发症;若诊断困难和腹腔内肿物或某些原因引起的急腹症不能鉴别时,可考虑剖腹探查。

自发性细菌性腹膜炎

(一)概念

自发性细菌性腹膜炎是指在肝病和肾病综合征形成腹水的基础上,无腹腔内感染灶和脏器破损,也无其他直接污染途径存在时发生的腹膜细菌性感染,临床上常专指肝硬化腹水患者无外来原因的腹膜

感染。

特别提示

细菌多来自于肠腔,50%是大肠杆菌。发病的主要原因是由于原发病导致机体防御功能低,肠道黏膜屏障作用削弱,引起细菌通过血循环或直接穿透肠壁进入腹腔。

(二) 诊断

1. 临床表现 发热、腹痛、腹胀、腹水迅速增加,但多数患者腹膜炎症状不典型,可表现为低热、腹胀不适、肝功能恶化,出现肝性脑病以及顽固性腹水等。

2. 辅助检查 血白细胞升高,血生化肝肾功能异常,血培养可发现致病菌。腹水检查:腹水白细胞 $>0.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞 >0.5 ,可诊断为自发性细菌性腹膜炎。细菌培养是确诊指标。

3. 诊断要点 在肝硬化、肾病综合征基础上伴发热、腹痛、腹部压痛、反跳痛等临床症状。

腹水白细胞 $>0.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞 >0.5 ,腹水培养有致病菌生长或涂片阳性者,可确诊。

腹水白细胞 $>0.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞 >0.5 ,结合临床表现,可诊断。

腹水白细胞 $>0.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞 >0.25 ,即使无临床表现,应视为菌腹水症,应高度疑诊。

(三) 鉴别诊断

主要是腹水性质的鉴别,包括肿瘤性、结核性、胰性腹水等。与继发性腹膜炎鉴别,多由腹腔脏器炎症或损伤引起。

(四) 治疗

特别提示

(1)一旦腹水中性粒细胞 $>0.25 \times 10^9/L$,应立即使用抗生素,不要等待培养结果。治疗48小时后,若症状无明显改善,可行腹穿做腹水检查以判断治疗效果。在腹水白细胞 $<0.25 \times 10^9/L$ 持续5天后可停用。选用抗生素以头孢三代,如头孢噻肟 $2 \sim 4g/12h$,以及氨苄青霉素加克拉维酸、喹诺酮类,必要时加用甲硝唑。选择抗生素时应注意避免用氨基糖苷类以加重肾脏损害。

(2)加强原发病及全身支持治疗。

(3)纠正水、电解质、酸碱紊乱,积极预防及治疗中毒性休克、肝性脑病。

(4)预防复发。

(赵洪川 李靖涛)

第四章

泌尿系统疾病

第一节 绪 论

肾脏是一个排泄器官(通过尿排泄体内代谢废物,维持机体内环境平衡),同时又是一个内分泌器官(分泌肾素、促红细胞生成素及合成钙三醇),许多慢性肾脏病的晚期,既能造成肾脏排泄功能衰竭,出现尿毒症,又能导致肾脏内分泌功能障碍,诱发肾性高血压、肾性贫血及钙磷代谢紊乱等。因此,肾脏疾病应该积极防治。

特别提示

肾脏疾病常呈如下表现:蛋白尿、血尿、白细胞尿、水肿、高血压及肾功能损害(包括肾小球及肾小管功能损害),但是不同肾脏疾病及疾病不同时期表现有所不同,我们必须从上述共同表现中,找出不同肾脏疾病及疾病不同时期的特殊性,才能正确做出疾病诊断。

本章第二、三节就是告诉我们如何识别疾病表现及检查疾病。

肾脏疾病从总体上讲,可以分为原发性(肾脏为疾病主要受累器官)及继发性(系全身系统疾病累及肾脏)两大类;从主要病变部位划分,又可分为肾小球疾病(如各种肾小球肾炎)、肾间质疾病(如间质性肾炎)、肾小管疾病(如急性肾小管坏死)及肾血管疾病(如高血压肾硬化症)。本章仅主要介绍原发性肾小球疾病(见第四~六节)。肾脏受损严重时会发生肾功能衰竭,它分为急性肾衰竭及慢性肾衰竭,二者预后迥然不同,本章第八、九节将对此作一介绍。

肾衰竭患者必须进行肾脏替代治疗。急性肾衰竭可通过血液透析或腹膜透析维持生命,赢得治疗时间,争取肾功能恢复;慢性肾衰竭意味“肾脏死亡”,患者必须靠维持透析(包括血液透析及腹膜透析)或肾移植才能存活。本章第十节将对透析治疗作一简介。

因篇幅所限,本章介绍的肾脏病及各病介绍的内容都仅为肾脏病

基本知识,有志深入学习者,在此基础上可再读肾脏病学专著深造。

(谌贻璞)

第二节 肾内科常见症状的诊断及处理

尿成分异常

(一) 血尿(haematuria)

1. 概念 离心后尿沉渣用显微镜观察,每高倍视野红细胞数大于3个即为血尿。依靠显微镜才查出的血尿,称为镜下血尿;若尿液已呈红色(碱性尿时)或酱油色(酸性尿时),则称肉眼血尿(gross hematuria,每升尿液含1ml血即可呈肉眼血尿)。

2. 诊断及鉴别诊断

(1)肾小球源血尿:相差显微镜检查为变形性红细胞血尿(尿中红细胞大小不等,呈多种形态),肉眼血尿时尿中无凝血块,提示肾脏内科疾病(如肾小球疾病及肾小管间质疾病等)。

(2)非肾小球源血尿:相差显微镜检查为均一性红细胞血尿(尿中红细胞大小均一,形态基本正常),肉眼血尿中常有凝血块,提示泌尿外科疾病(如上、下尿路肿瘤、结石、炎症及畸形等)。

3. 处理

特别提示

对肾小球源血尿应着重内科检查,如尿沉渣找红细胞管型、尿蛋白定量、肾功能化验及肾穿刺病理检查等;对非肾小球源红细胞血尿应着重泌尿外科检查,如尿脱落细胞、膀胱镜检查、肾盂造影、CT检查等。

(二) 蛋白尿(proteinuria)

1. 概念 正常人尿蛋白定量常少于80mg/d。当尿蛋白排泄量大于150mg/d时,尿常规化验蛋白定性阳性,即称为蛋白尿。

2. 诊断及鉴别诊断

(1)功能性蛋白尿:在发热、剧烈运动、高温或严寒刺激等应激状态时,尿液可一过性出现少量蛋白(尿蛋白定性+,定量常 $\leq 0.5\text{g/d}$)。此蛋白尿

产生与肾小球血流动力学及滤过膜通透性变化相关,属功能性变化。

(2)体位性蛋白尿:多见于瘦高体型青少年,卧床休息时尿蛋白阴性,而直立(尤其脊柱前凸时)或行走后尿中出现蛋白,这主要见于左肾静脉受压综合征(又称胡桃夹现象)。

(3)病理性蛋白尿:为持续性蛋白尿,尿蛋白量常较多,甚至出现大量蛋白尿(定量 $\geq 3.5\text{g/d}$)。常伴随血尿、肾功能异常、水肿及高血压等肾脏病表现。

3. 处理

特别提示

要进行尿蛋白定性及定量检查,并全面化验尿常规、肾功能等。体位性蛋白尿患者还需做直立蛋白尿试验及左肾静脉彩超检查。诊断功能性或体位性蛋白尿要十分谨慎,因为有的轻症肾炎患者也能呈类似表现,需要做肾穿刺病理检查鉴别。

(三) 白细胞尿(leucocyturia)

1. 概念 清洁中段尿离心沉渣显微镜检查,每高倍视野白细胞多于5个即为白细胞尿,亦称为脓尿(pyuria)。

2. 诊断及鉴别诊断

(1)泌尿系感染:白细胞尿多由泌尿系感染引起,常伴随出现尿频、尿急、尿痛等尿路刺激征。致病原包括各种非特异细菌、结核杆菌、霉菌及性病病原体(支原体、衣原体、淋球菌)等。

(2)非泌尿系感染:某些肾小球肾炎及肾间质肾炎也可出现白细胞尿,此时患者常有相应疾病临床表现,而无尿路刺激征,尿液微生物检验亦阴性。

3. 处理 女性患者留尿前应常规清洗会阴,然后留取中段尿,以免白带污染出现假性白细胞尿。疑及泌尿系感染时应行尿微生物学检查,确诊后还应进一步检查以区别上、下尿路感染。疑及肾小球或肾间质疾病引起白细胞尿时,应做尿白细胞分类化验。

特别提示

嗜酸性白细胞尿常见于药物过敏性间质性肾炎;中性多形核白细胞尿可出现于急性及急进性肾炎早期;淋巴细胞尿可在狼疮性肾炎活动期及局灶性节段性肾小球硬化见到。

排尿异常

(一) 尿路刺激征

1. 概念 尿路刺激征包括尿频(frequent micturition)、尿急(urgent micturition)和尿痛(dysuria)等症状。

(1) 尿频:指排尿次数增多(正常成人白天平均排尿应4~6次),严重时排尿毕数分钟即需再排尿。

(2) 尿急:指一有尿意即需排尿,不能等待,常伴随出现尿失禁。

(3) 尿痛:排尿时尿道出现疼痛或烧灼感。

2. 诊断及鉴别诊断

(1) 泌尿系感染:为引起尿路刺激征的主要疾病。急性肾盂肾炎常伴寒战、高热,患侧腰痛及脊肋角叩痛;膀胱炎不伴发热或仅有低热,无腰痛及脊肋角叩痛。有不洁性交史,尿道口出现稀薄分泌物时应怀疑支原体或衣原体感染;有不洁性交史,尿道口红肿并出现黏稠脓性分泌物时应怀疑淋病。

(2) 肾结核:早期因伴随膀胱结核而出现尿频或尿路刺激征,晚期膀胱壁纤维化,容量缩小,故尿路刺激症状更明显。

(3) 膀胱肿瘤及膀胱附近肿瘤压迫:患者出现尿频,但尿急、尿痛不明显。

3. 处理

特别提示

怀疑泌尿系统感染时,应行耻骨联合上膀胱穿刺留尿培养,或清洁后中段尿培养及细菌菌落计数;怀疑性病尿道炎时应留取分泌物做病原体涂片检查(如免疫荧光法查衣原体,革兰染色法查淋球菌)或培养;怀疑肾结核时应留晨尿查结核菌,并做肾盂造影及膀胱镜检查。

(二) 尿潴留(retention of urine)

1. 概念 排尿后仍有过多尿液残留于膀胱称尿潴留。

2. 诊断及鉴别诊断 轻度尿潴留常需排尿后超声检查膀胱内残余尿确诊,重度尿潴留时于耻骨上常可触及过度充盈膀胱。

(1) 尿路梗阻尿潴留:因前列腺肥大或尿道狭窄所致。

(2) 神经病变尿潴留:因脊髓排尿中枢或支配膀胱神经病变引起。

(3)膀胱疾病尿潴留:因膀胱逼尿肌无力或括约肌张力过高导致。

3. 处理 尿潴留患者应行前列腺、膀胱及神经系统相应检查,明确病因。

(三)尿失禁(urinary incontinence)

1. 概念 不能由意识控制排尿功能、尿液不自主地流出,称为尿失禁。

2. 诊断及鉴别诊断

(1)真性尿失禁:膀胱或尿道感染、结石、肿瘤和结核等疾患使膀胱逼尿肌张力过高,尿道括约肌弛缓或麻痹,造成的尿液不自主地流出。

(2)假性尿失禁:慢性尿潴留患者的膀胱过度膨胀,内压升高,致尿流被迫溢出,又称溢出性尿失禁。

(3)应力性尿失禁:由于尿道括约肌松弛,在用力咳嗽或打喷嚏时腹压升高致尿液流出,常见于妊娠或盆腔肿瘤。

(4)先天性尿失禁:可见于各种先天性的尿路畸形。

3. 处理 进行泌尿生殖系统及神经系统全面检查,必要时做膀胱镜检查、尿路X线造影、盆腔超声检查等。

尿量异常

(一)少尿或无尿

1. 概念 24小时尿量少于400ml或每小时尿量小于17ml称少尿(oliguria);24小时尿量少于100ml称无尿(anuria)。

2. 诊断及鉴别诊断 少(无)尿在临床上可分为:肾前性(如急性失血、脱水等导致的循环容量不足,或肾病综合征、左心功能衰竭等导致的有效血容量不足),肾性(如各种肾实质疾病导致的急性肾衰竭)及肾后性(如各种病因导致的尿路梗阻,此常呈现无尿)。

3. 处理

特别提示

无尿需与尿潴留鉴别。少(无)尿常伴随急性肾衰竭,应尽快查明病因,予以处理。肾性少(无)尿常需做肾穿刺病理检查,肾后性无尿常需做膀胱镜及尿路影像学检查,才能明确病因。

(二) 多尿(polyuria)

1. 概念 正常人在一般情况下,24 小时尿量在 1500ml 左右,若经常超过 2500ml 者称为多尿。

2. 诊断及鉴别诊断

(1)肾源性多尿:常见于各种原因所致的肾小管浓缩功能障碍,如急性肾小管坏死多尿期、低钾性肾病及高钙性肾病。

(2)非肾性多尿:可见于中枢神经系统疾病(如垂体肿瘤),代谢性疾病(如糖尿病)及功能性疾病(如神经性烦渴)等。

3. 处理

特别提示

多尿伴多饮及多食,即应检查有无糖尿病。单纯多尿应鉴别为肾性或非肾性,禁水试验或高张盐水试验配合加压素试验对鉴别很有意义。

(三) 夜尿(nocturia)

1. 概念 正常人白天尿量应多于夜间尿量,其比例年轻人为 2:1,随年龄增长此比值下降,至 60 岁时可为 1:1。如夜间尿量超过全天总尿量的一半,即为夜尿增多。

2. 诊断及鉴别诊断 各种慢性肾脏病导致肾功能不全时,均可出现夜尿多。

3. 处理 应分别留取 3 天昼夜尿量判断有无夜尿增多,尚应检测尿渗透压及比重了解肾脏浓缩功能,最后应明确导致夜尿增多的肾脏疾病。

其他

(一) 水肿(edema)

1. 概念 人体组织间隙过多液体积聚使组织肿胀称为水肿。

2. 诊断与鉴别诊断 水肿是肾脏病最常见症状,但是水肿还可见于心脏病、肝脏病、营养不良及内分泌疾病。

(1)肾源性水肿:多见肾小球肾炎及肾病综合征。水肿常从眼睑、颜面开始,可遍及双下肢及全身,并出现腹水及胸水。

(2)心源性水肿:多见于右心力衰竭。呈坠积性水肿,立位时水肿最先出现于下肢及足部。

(3) 肝源性水肿:多见于肝硬化。患者常最先出现腹水,而后出现下肢水肿。

3. 处理 应注意患者水肿部位、发展顺序及伴随症状,必要时进行肾、心、肝病的相应检查,以确定病因。

(二) 高血压(hypertension)

1. 概念 血压增高达 140/90mmHg 以上即为高血压,可分为原发性及继发性高血压两大类,后者常继发于肾脏病及内分泌疾病。

2. 诊断及鉴别诊断

(1) 原发性高血压:常有高血压家族史,发病年龄较大,并能除外各种继发性高血压疾病。

(2) 肾性高血压:包括肾实质性高血压(由各种肾实质疾病引起,肾功能不全患者更易发生)及肾血管性高血压(由肾动脉狭窄引起),前者为继发性高血压最常见病因。

(3) 内分泌病高血压:包括肢端肥大症、皮质醇增多症(Cushing病)、原发性醛固酮增多症及嗜铬细胞瘤等。

3. 处理 高血压患者要进行相关临床、实验室及影像学检查,以看是否存在肾实质及肾血管疾病、内分泌疾病等,只有除外上述继发性高血压后,原发性高血压才能诊断。

(三) 腰痛(lumbodynia)

1. 概念 肾实质无感觉神经分布,无疼痛感。但肾被膜、输尿管和肾盂有胸₁₀至腰₁感觉神经分布,当上述部位病变时可发生肾区疼痛。根据疼痛性质分为肾绞痛和肾区钝痛。

2. 诊断及鉴别诊断

(1) 肾绞痛:常由结石、血块或坏死组织阻塞输尿管引起,患侧腰肋部绞痛,串向大腿根,持续性疼痛阵发性加重,伴随血尿(非肾小球源血尿)。

(2) 肾区钝痛:肾脏病所致肾区钝痛多为肾脏肿大牵撑被膜引起。急性肾盂肾炎常有患侧腰痛,并有尿路刺激症、寒战高热及患侧脊肋角叩痛,尿化验白细胞增多;IgA 肾病也可有肾区钝痛,但主要表现为血尿(镜下或肉眼血尿,后者常在上感后 3 日内出现,为肾小球源血尿)、蛋白尿及其他肾炎表现(水肿、高血压及肾功能损害),部分患者血清 IgA 增高。其他肾小球疾病腰痛一般不明显。

3. 处理

特别提示

肾绞痛患者要及时做尿常规化验,若有血尿则应进一步做尿路影像学检查(X线腹部平片,肾及输尿管超声检查以及肾盂造影),以确诊病因。以“肾区”钝痛为主要主诉就诊者常非肾脏病,需注意。急性肾盂肾炎可出现患侧腰痛,但同时常有其他典型症状、体征及化验(详见上述),诊断并不难。

(谭昭 谌贻璞)

第三节 肾内科疾病相关检查

尿液检查

(一) 尿标本的收集

通常留取清晨第一次尿,若因特殊检查需要(如24小时尿蛋白定量、体位性蛋白尿的直立试验等),则根据试验具体要求,收集不同时间内尿液。收集的尿应尽快进行检查。采集尿标本容器必须清洁、干燥。女性患者需清洁外阴,男性包茎者,应将包皮翻开洗净,均留中段尿。为细菌学检查的尿标本必须置于灭菌容器中,采集尿样过程严格遵守无菌操作。

(二) 一般性状检查

1. 尿比重 尿比重又称尿相对密度,指4℃时同体积尿与纯水的重量比,反映单位容积尿中溶质的质量,成人尿比重波动于1.015~1.025。尿比重低反映远端肾小管浓缩功能减退,见于急、慢性间质性肾炎、高血压性肾硬化症、缺血性肾脏病、慢性肾衰竭等。

2. 尿酸碱度(pH) 尿液pH波动于5.0~7.0之间。持续性酸性尿见于代谢性酸中毒、急性呼吸性酸中毒、高蛋白饮食、发热、脱水、严重失钾、某些药物(如氯化铵等)等;持续性碱性尿见于代谢性碱中毒、

急性呼吸性碱中毒、肾小管酸中毒 I 型、某些药物(如碳酸氢钠等)等;酸血症出现碱性尿,常提示肾小管酸中毒,碱血症出现酸性尿,常提示低钾血症。持续性碱性尿易发生磷酸盐(磷酸钙、磷酸镁铵)结石,高尿酸血症患者持续酸性尿易发生尿酸结石。

(三) 生化检查

1. 尿蛋白

(1) 尿蛋白定性及定量:正常人尿蛋白含量甚微,常规定性呈现阴性反应,受尿量影响较大,不如 24 小时尿蛋白定量可靠。

特别提示

正常人每日尿蛋白含量 20 ~ 80mg,每日尿蛋白持续超过 0.15g 为蛋白尿。每日尿蛋白持续超过 3.5g 为大量蛋白尿。

(2) 尿白蛋白:正常参考值 $<20\mu\text{g}/\text{min}$ 或 $<30\text{mg}/\text{d}$,微量白蛋白尿见于糖尿病肾损害早期,此外大多数肾小球疾病早期也可呈微量白蛋白尿。

(3) 尿本周蛋白:亦称凝溶蛋白。主要见于骨髓瘤等单株免疫球蛋白血症。

2. 尿糖 一般尿糖检查均指尿葡萄糖检查。应该与血糖同时查。正常人尿糖为阴性。血糖过高性糖尿主要见于糖尿病及可升高血糖的内分泌病(例如库欣综合征)等。血糖正常性糖尿,也称肾性糖尿,常见于急、慢性间质性肾炎等。

3. 尿氨基酸 尿氨基酸是指尿中一种或数种氨基酸含量超过正常范围,常见于血中氨基酸水平过高,或近端肾小管重吸收能力受损时,后者主要见于范可尼综合征(由肾性糖尿、氨基酸尿及磷酸盐尿构成的综合征)。

(四) 尿沉渣

尿沉渣显微镜检查是对尿液离心沉淀物有形成分的鉴定。

1. 血尿 新鲜尿离心沉渣每高倍视野红细胞超过 3 个,即可诊断为镜下血尿。肉眼血尿的尿外观可呈血样、洗肉水色或浓茶色。

特别提示

采用相差显微镜观察红细胞形态,根据红细胞大小是否均一、形态是否多样、血红蛋白有否丢失而将血尿分为肾小球源性(变形红细胞)和非肾小球源性(均一红细胞)两种。肾小球源性血尿多见于肾小球肾炎等肾内科疾病,非肾小球源性血尿多见于泌尿系统结石、肿瘤、全身出血性疾患等非肾内科疾病。

2. 白细胞尿 新鲜离心尿沉渣每个高倍镜视野白细胞数超过5个称为白细胞尿。尿白细胞增多主要见于泌尿系感染及结核,但是急性间质性肾炎、急性肾小球肾炎及急进性肾小球肾炎也能见到无菌性白细胞尿。

3. 管型尿 正常人尿中可偶见透明管型,若镜检时发现其他类型管型如颗粒管型、细胞管型及蜡样管型等即称为管型尿。

特别提示

红细胞管型多见于急性及急进性肾小球肾炎;白细胞管型多见于间质性肾炎,颗粒管型可见于各种肾小球或肾小管-间质疾病;上皮细胞管型多见于急性肾小管坏死;蜡样管型常见于慢性肾衰竭。

肾功能检查

(一) 肾小球滤过功能

1. 肌酐清除率(Ccr) Ccr是目前临床常用的检测肾小球滤过率(GFR)的敏感指标,只有Ccr在降至正常50%以下时,血清肌酐(Scr)浓度才升高。

临床常采用Jaffe's公式,即 $Ccr = Ucr \cdot V / Pcr$ (Ucr为24小时尿肌酐浓度,V为每分钟尿量,Pcr为当天血清肌酐浓度)。方法为:试验前患者连续禁肉食3日,避免剧烈运动,试验当日上午8时将尿排尽,然后收集24小时尿液于已经加入防腐剂(一般加入4~5ml甲苯)的尿壶内,送检测定尿量及尿肌酐浓度;同时送当日空腹静脉采血标本2ml。

特别提示

成人Ccr正常范围为80~120ml/min,40岁后随年龄增加可每年下降约1%。

也可通过 Scr 推算 Ccr,此推算公式较多,例如 Cockcroft-Gault 公式: $Ccr(ml/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) / 72 \times Scr(mg/dl)$ (男性); $Ccr(ml/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) \times 0.85 / 72 \times Scr(mg/dl)$ (女性),此公式对老年人、儿童及过度肥胖者不适用。又如 MDRD 方程: $GFR[ml/(min \cdot 1.73m^2)] = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203}$,女性需要再 $\times 0.742$ 。目前我国尚没有国人计算公式。

2. 血清肌酐 Scr 测定并非敏感的肾小球滤过功能的指标,只有在 Ccr 下降超过正常 50% 时,Scr 才升高。Scr 值受性别、肌肉容积等因素影响。

特别提示

成人 Scr 正常范围为 $44.2 \sim 133 \mu\text{mol/L}$ ($0.5 \sim 1.5 \text{mg/dl}$)。

3. 尿素氮 (BUN) BUN 同 Scr 一样,只有在 Ccr 下降超过正常 50% 时才升高。而且,在高蛋白质入量(如食用高蛋白饮食、消化道出血)或(和)蛋白质高分解(如感染、高热、服用类固醇激素)时其值均可升高,因此 BUN 不是检测肾小球功能的好指标。

特别提示

成人 BUN 正常范围: $2.9 \sim 7.1 \text{mmol/L}$ ($8 \sim 20 \text{mg/dl}$)。
肾功能正常时 BUN:Scr 比值(单位均为 mg/dl)通常为 10:1,肾功能不全时计算此比值对判断疾病状态有一定意义,此比值增高提示肾前性氮质血症,或肾实质疾病伴蛋白质入量高或(和)蛋白质高分解,此比值降低主要见于肾实质疾病伴蛋白质入量不足时,或透析患者。

4. 血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG) β_2 -MG 是体内有核细胞产生的一种小分子球蛋白。分子量为 11800。它能够自由通过肾小球,在近端肾小管上皮细胞几乎全部重吸收并分解。正常人血 β_2 -MG 浓度很低,平均约 1.5mg/L 。当肾小球滤过功能下降时,血 β_2 -MG 上升,在判断肾小球滤过功能上灵敏度与 Ccr 相似,其值不受年龄、性别、肌肉组织容积影响。但是应注意体内有肿瘤或某些炎症时,血 β_2 -MG 可增高。

5. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制物 C(cystain C) 血清 cystain C 是体内有核细胞分泌的一种碱性非糖基化蛋白,每日分泌量恒定。分子量为 13000。它能够自由通过肾小球,在近端肾小管上皮细胞几乎全部重

吸收。成人血浆浓度 0.6 ~ 2.5mg/L。在判断肾小球滤过功能上,检查较灵敏,轻度损伤即出现升高。

(二) 肾小管功能

1. 近端肾小管重吸收功能

(1) 尿 β_2 -MG: 应该与血 β_2 -MG 同时查。若血 β_2 -MG 正常,尿 β_2 -MG 增高,反映近端肾小管回吸收功能障碍。留取尿标本时应注意, β_2 -MG 在室温下、尿 pH 低于 5.5 的酸性尿中,以及尿中有来自白细胞和细菌的蛋白分解酶时皆不稳定,易分解。正常成人尿 β_2 -MG < 0.3mg/L。只有血 β_2 -MG 正常,尿 β_2 -MG 升高才反映肾小管损伤。

(2) 其他小分子蛋白测定:尚有尿 α_1 微球蛋白、视黄醇结合蛋白和溶菌酶等测定同样反映近端肾小管重吸收功能。在评价化验结果时,尤其是 α_1 微球蛋白、溶菌酶,一定要排除使其血清浓度升高的因素。

2. 远端肾小管浓缩功能

(1) 莫森(Masenthal) 试验:是用于评价远端肾小管浓缩功能的常用方法。方法为试验当日患者保持其日常饮食和生活习惯,上午 8 时排尿弃去,自 8 时至 20 时,每隔 2 小时留尿标本一次,从晚上 20 时至清晨 8 时收集全部尿量,共计 7 个标本,分别测定尿量和比重。正常人夜尿量不超过 750ml,夜尿量与日尿量之比应为 1:3 ~ 1:4,最高比重应达 1.018 以上;且最低与最高比重之差 > 0.009。

(2) 尿渗透压:尿渗透压反映单位容积尿液中溶质颗粒数,即尿液的克分子浓度,能反映远端肾小管浓缩功能。正常情况下 24 小时混合尿渗透压应高于血渗透压;禁水 12 小时尿渗透压应不低于 800mOsm/(kg · H₂O)。

血清免疫学检查

(一) 免疫球蛋白测定

血清免疫球蛋白增高有多株和单株球蛋白增高两类。多株免疫球蛋白增高在肾脏疾病中多见于狼疮性肾炎、冷球蛋白肾损害、干燥综合征肾损害、肝硬化性肾小球病及感染性心内膜炎性肾损害等。单株球蛋白升高应考虑浆细胞病性肾损害,如多发性骨髓瘤肾损害、华氏巨球蛋白血症肾损害等;此外,在 IgA 肾病时,30% ~ 50% 患者也可有一过性血清 IgA 轻度升高。

血清免疫球蛋白降低在肾脏疾病时主要为肾病综合征时常伴有血

清 IgG 降低。

(二) 自身抗体测定

在肾脏疾病中较重要的自身抗体检查有：①血清抗核抗体、抗双链 DNA 抗体及抗 Sm 抗体等，用以协助狼疮性肾炎诊断。②抗肾小球基底膜抗体，用以协助急进性肾小球肾炎 I 型及 Goodpasture 综合征诊断。③抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)，用以协助小血管炎肾损害诊断。

(三) 补体测定

在肾脏疾病中常检测补体 C3。

特别提示

血清补体 C3 降低主要见于急性感染后肾炎、系膜毛细血管性肾炎及狼疮性肾炎。在狼疮性肾炎中，血清补体 C3 能作为判断系统性红斑狼疮是否活动的重要指标。

除此之外，乙型肝炎病毒相关性肾炎、感染性心内膜炎性肾损害、分流性肾炎、冷球蛋白血症肾炎及 II 型急进性肾小球肾炎也可有血清补体 C3 下降。

肾脏放射性核素检查

应用核素测定 GFR 结果最准确，它不但能测定总 GFR 值，还能测定分肾 GFR 值，后者是其他肾功能检查无法做到的。肾静态及动态显像还能显示肾脏位置及大小，了解肾血流灌注状态及尿路有否梗阻。

肾脏影像学检查

(一) 肾脏超声检查

B 超检查能显示肾脏位置、大小、形态和有无占位病变；彩色多普勒超声还能了解肾动脉主干及叶间动脉血流情况及肾脏供血状态，如此能帮助诊断肾脏占位病变（囊性或实性）及尿路梗阻，协助鉴别急、慢性肾衰竭，以及初筛有无肾动脉狭窄。B 超还能指导肾穿刺活检操作。

(二) 肾脏 X 线检查

1. 静脉肾盂造影(IVP)及逆行肾盂造影 IVP 法能清楚显示肾盏、肾盂及输尿管影像,从而帮助肾肿瘤、肾结核、肾结石、慢性肾盂肾炎、尿路梗阻及畸形等疾病诊断。但是肾功能不全时 IVP 常显影迟缓且不清,此时最好改做膀胱镜输尿管插管逆行肾盂造影。碘过敏患者禁用上述检查。

2. 肾动脉造影 肾脏科常用主动脉-肾动脉造影和选择性肾动脉造影,能显示肾动脉及其主要分支影像,有助于肾动脉疾病(如肾动脉狭窄)、肾脏占位性病变、肾脏动静脉瘘等疾病的诊断。

(三) 肾脏 CT 检查及螺旋 CT 血管造影(SCTA)

CT 检查(包括增强 CT 检查)能清楚显示肾脏位置、大小、形态和有无占位病变,敏感度远比 B 超;SCTA 能清楚肾动脉及肾实质影像(可以三维成像),诊断肾动脉病变(如肾动脉狭窄)的敏感性及特异性均很高。但是增强 CT 及 SCTA 检查需要注射碘造影剂且用量较大,所以碘过敏患者禁用,肾功能不全患者也应慎用。

(四) 肾脏磁共振检查(MRI)磁共振血管造影(MRA)

肾脏 MRI 和 MRA 检查在评估肾脏病上的意义,与肾脏 CT 和 SCTA 检查相当,但是,磁共振检查不需用具有肾毒性的碘造影剂,故能适用于碘过敏及肾功能不全患者,这是其最大优点。此外,磁共振水成像技术在诊断尿路梗阻上很有意义。

肾活体组织检查

肾活体组织检查包括开放肾活检(通过手术获取肾标本)及肾穿刺活检,现在前者已很少进行,而肾穿刺活检却应用十分广泛。

特别提示

凡是没有禁忌证的内科肾实质疾病几乎都可做肾穿刺,通过获取肾标本做病理检查,它能帮助确定疾病诊断及病变严重程度,协助制订治疗方案,而且通过重复肾穿刺还能评估治疗疗效。

(田雪飞 谌贻璞)

第四节 原发性肾小球疾病

急性肾小球肾炎

(一) 概念

急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)简称急性肾炎,好发于儿童,常于溶血性链球菌感染后1~4周(多为10~14天)发病,临床以血尿(常见肉眼血尿)、蛋白尿(少见大量蛋白尿)、高血压、水肿及肾功能一过性减退为主要表现,称为急性肾炎综合征。病初常伴血清补体C3下降,并于发病8周内逐渐恢复正常。病理表现为毛细血管内增生性肾小球肾炎。该病多能自发痊愈,但重症可出现心力衰竭、脑病、急性肾衰竭等并发症。

(二) 诊断

于链球菌感染后1~4周急性起病,呈现急性肾炎综合征,伴血清补体C3下降,即可于临床诊断急性肾炎。非典型病例需做肾穿刺活检,只有病理类型为毛细血管内增生性肾炎才与急性肾炎诊断相符。

(三) 鉴别诊断

1. IgA 肾病 患者常在上感后出现肉眼血尿,并可呈现急性肾炎综合征,故需鉴别。但是,IgA 肾病肉眼血尿多出现在感染后3日内,部分患者血清IgA升高,血清补体C3正常,均可资鉴别。

2. 急进性肾小球肾炎 该病除呈急性肾炎综合征外,早期出现少尿、无尿及肾功能急剧恶化,可与急性肾炎区分。不过少数重症急性肾炎也能呈现上述急进性肾炎表现,此时必须进行肾穿刺活检才能鉴别。

3. 慢性肾小球肾炎急性发作 某些病理类型的慢性肾炎如系膜毛细血管性肾炎(又称膜增生性肾炎),在感染后可急性发病,呈现急性肾炎综合征表现,此时需与急性肾炎鉴别。系膜毛细血管性肾炎除呈急性肾炎综合征外,常伴大量蛋白尿,甚至肾病综合征;患者血清补体C3常下降,但为持续性下降,发病8周内并不恢复;病变持续进展无自愈倾向。这些特点都与急性肾炎不同。

4. 继发性肾小球肾炎 系统性红斑狼疮肾炎及过敏性紫癜肾炎

等病也常需与急性肾炎鉴别,发现系统性疾病的临床及实验室证据是鉴别要点。

上述各病在进行临床鉴别困难时,做肾穿刺病理检查常有帮助。

(四) 治疗

本病是一自限性疾病,基本上以对症治疗为主。

特别提示

急性肾炎治疗的主要环节为预防和治疗水、钠潴留,控制循环血容量,从而达到减轻症状(水肿、高血压);预防致死性合并症(心力衰竭、脑病、急性肾衰),以及防止各种加重肾脏病变的因素,促进病肾组织学及功能上的修复。

1. 一般治疗

(1) 休息:急性期应卧床休息,直至肉眼血尿及水肿消失。

(2) 饮食:低盐(每日食盐 $< 3\text{g}$),出现肾功能不全时应限制蛋白质入量 $[0.6\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 。

2. 感染灶治疗 可选用对链球菌敏感的抗生素(如青霉素或大环内酯类抗生素)控制感染,以消除致病抗原。

3. 对症治疗

(1) 利尿:轻者用噻嗪类利尿剂,重者用襻利尿剂。尿少时禁用保钾利尿剂,以防高钾血症。

(2) 降压:常选用钙通道拮抗剂、 α -受体阻滞剂。尿少时禁用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素 AT1 受体阻断剂(ARB),防止产生高钾血症。

4. 透析治疗 重症病例者出现少尿、急性肾功能衰竭、高钾血症时需做透析,多采用血液透析。伴严重心力衰竭时可用连续肾脏替代治疗(CRRT)。

急进性肾小球肾炎

(一) 概念

急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis),简称急进性肾炎,临床表现为急性肾炎综合征,肾功能急剧坏转,早期出现少尿或无尿(以上表现统称急进性肾炎综合征),病理表现为新月体性肾

小球肾炎。此病进展快速,若无有效治疗患者将于几周至数月(一般不超过半年)进入终末期肾衰竭。

急进性肾炎可分为如下三型:Ⅰ型为抗肾小球基膜抗体型;Ⅱ型为免疫复合物型;Ⅲ型曾因病因不清而被称为特发型,现知其中80%病例为抗中性白细胞胞浆抗体(ANCA)致病。ANCA相关肾炎三型鉴别见表4-1。

表4-1 三型急进性肾炎的鉴别要点

	抗肾小球基底膜抗体型 (Ⅰ)	免疫复合物介导型 (Ⅱ)	ANCA相关型 (Ⅲ)
免疫病理特点	IgG沿GBM线条状沉积	IgG及补体颗粒状沉积	阴性或微量IgG沉积
光镜及电镜特点	肾小球炎症反应轻,无电子致密物	肾小球细胞增生及渗出明显,常伴广泛电子致密物	肾小球节段性坏死,无电子致密物
临床特点	见于20~30岁及50~70岁2个高峰年龄,贫血较突出(小细胞性)	肾病综合征较多见,有些患者有前驱感染性疾病	乏力、体重下降、发热、肌痛等全身症状较重,多见于中、老年人
血清学特点	抗GBM抗体(+)	循环免疫复合物(+) 冷球蛋白血症、 低补体血症	ANCA(+)

(二) 诊断

凡临床呈急性肾炎综合征的患者,肾功能急剧坏转,无论是否已达到少尿性急性肾功能衰竭,均应疑及此病而及时做肾活检,如病理证实为新月体性肾小球肾炎,急进性肾炎诊断即成立。

(三) 鉴别诊断

1. 引起少尿性急性肾衰竭的非肾小球病

(1) 急性肾小管坏死:常有明确的肾缺血或肾中毒诱因,急性肾衰竭发展快(数小时至数天),临床无急性肾炎综合征表现。

(2) 急性过敏性间质性肾炎:常有明确的用药史及药物过敏反应表现,急性肾衰竭发展快(数小时至数天),临床也无急性肾炎综合征表现。

(3) 梗阻性肾病:常突然无尿,而发生急性肾衰竭,影像学检查证实尿路梗阻存在。临床无急性肾炎综合征表现。

2. 引起急进性肾炎综合征的其他肾小球病

(1)继发性急进性肾炎:肺出血-肾炎综合征(即 Goodpasture 综合征)、系统性红斑狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎均可引起新月体肾小球肾炎,依据系统受累的临床表现和特异性实验室检查,鉴别诊断一般不难。

(2)原发性肾小球肾炎:某些重症原发性肾小球肾炎,如重症毛细血管内增生性肾炎,临床可呈现急进性肾炎综合征,临床上无法与Ⅱ型急进性肾炎鉴别,必须进行肾穿刺活检区分。

(四)治疗

1. 强化治疗 急进性肾炎在皮质激素及细胞毒药物(或其他免疫抑制剂)常规治疗(参阅本章第五节)基础上,必须尽早进行强化治疗。

(1)强化血浆置换:应用膜血浆滤器或离心式血浆细胞分离器,以正常人血浆或血浆成分置换患者血浆,每日或隔日1次,每次置换2L,直至血循环中抗肾小球基底膜抗体(Ⅰ型)、免疫复合物(Ⅱ型)或 AN-CA(Ⅲ型)转阴,病情好转,一般均需置换10次以上。该疗法适用于各型急进性肾炎,但临床上主要应用于治疗最困难的Ⅰ型。进行血浆置换治疗要注意心血管事件(心绞痛、心律紊乱、低血压等)及过敏反应等副作用。

现在又发展了双滤器血浆置换术(第一滤器分离血浆及细胞,第二滤器再将血浆中球蛋白与白蛋白分离,然后细胞与含白蛋白的血浆混匀做自体回输),及用免疫层析吸附治疗(先用滤器将血浆分离,让血浆过免疫层析吸附柱如蛋白A免疫层析吸附柱,吸附掉其中抗体及免疫复合物,再将细胞与吸附后的血浆混匀做自体回输),它们能利用自身血浆,避免了输注大量他人血浆的弊端。

(2)甲基泼尼松龙冲击治疗:甲基泼尼松龙0.5~1.0g溶于5%葡萄糖中静脉点滴,每日或隔日1次,3次为一疗程。必要时间隔3~5天可进行下一疗程,一般不超过3个疗程。甲基泼尼松龙治疗主要适用于Ⅱ、Ⅲ型,Ⅰ型疗效较差。用甲基泼尼松龙冲击治疗时,要注意继发感染、水钠潴留及消化道出血等副作用。

2. 替代治疗 急性肾衰竭已达透析指征者,应及时透析,以维持生命赢得治疗时间。对治疗无效、肾功能已无法逆转的晚期病例,则应长期维持透析或肾移植,肾移植应在病情静止半年至1年后,尤其Ⅰ型患者需在抗肾小球基底膜抗体阴转后才进行,否则移植肾可能复发新月体肾炎。

慢性肾小球肾炎

(一) 概念

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis),简称慢性肾炎,是由多种病因引起,多种病理类型组成,病情迁延、疾病缓慢进展而最终将进入慢性肾功能衰竭的一组原发性肾小球疾病。

多数患者起病缓慢,少数感染后发病者(多在感染后3~5天发病)起病急,甚至临床呈急性肾炎综合征(即所谓慢性肾炎急性发作)。患者常呈现不同程度的水肿、高血压、蛋白尿及血尿,病情迁延,逐渐进展,直至慢性肾衰竭。

(二) 诊断

呈现蛋白尿(常在1~3g/d范围)、肾小球源血尿、管型尿等尿化验异常,伴水肿(常为轻度水肿)或(和)高血压、或(和)肾功能损害,病情迁延即应考虑此病,必要时进行肾穿刺活检,病理类型常为系膜增生性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾炎(又称膜增生性肾炎)、膜性肾病、局灶节段性肾小球硬化、局灶增生硬化性肾小球肾炎及硬化性肾小球肾炎。

特别提示

慢性肾炎患者因其病理改变不同临床表现轻重不一。有的患者可无明显症状,或仅有乏力、腰酸痛,水肿时有时无。化验检查有轻度的尿异常(镜下血尿、少量蛋白尿或见管型),肾功能正常或轻度受损。这种状况持续数年、甚至数十年,肾功能逐渐恶化并出现相应的临床表现。有的患者可表现为大量蛋白尿,或突出表现为持续性中等以上程度的高血压,致肾功能恶化较快。部分患者易有急性发作倾向,每在疾病相对稳定的情况下,由于呼吸道感染或其他突然的恶性刺激(包括不适当的中西药物的运用等),导致在短期内病情急骤进展,肾功能坏转。

(三) 鉴别诊断

1. 继发性肾小球肾炎 如系统性红斑狼疮肾炎、过敏性紫癜性肾炎等,依据相应的系统表现及特异性实验室检查,不难鉴别。
2. 遗传性肾小球肾炎 如Alport综合征,家系调查,及眼(球形晶

状体等)、耳(神经性耳聋)、肾(血尿,蛋白尿及进行性肾功能损害)病变特点,可资鉴别。

3. 其他原发性肾小球疾病

(1)隐匿性肾小球肾炎:需与轻型慢性肾炎鉴别。该病呈现无症状性血尿或(和)蛋白尿,尿蛋白定量不超过 1.0g/d ,无水肿、高血压和肾功能减退,均与慢性肾炎不同。

(2)急性肾小球肾炎:需与慢性肾炎急性发作相鉴别。从感染到肾炎发病的潜伏期不同,血清补体C3的动态变化及疾病转归不同,均可资鉴别。

上述各病临床鉴别困难时,做肾穿刺病理检查将很有帮助。

(四) 治疗

要以延缓肾损害进展、改善临床症状为主要治疗目的,并非以消除蛋白尿及血尿为治疗目标。一般不给糖皮质激素及细胞毒药物,可采用下列综合措施:

1. 饮食蛋白控制 慢性肾炎患者应减少蛋白入量至 $0.8\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,肾小球滤过率(GFR)下降至 $60\text{ml}/\text{min}$ 即应进低蛋白饮食 $[0.6\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$,应以优质蛋白为主(主要指瘦肉、蛋清和牛奶等),并可适当加用复方 α -酮酸制剂——开同(ketosteril)。

特别提示

低蛋白饮食可减轻肾小球内高压、高灌注及高滤过,即“三高”,延缓肾损害进展。实施低蛋白饮食时,患者热量必须保持在 $125\sim 146\text{kJ}/\text{kg}$ ($30\sim 35\text{kcal}/\text{kg}$),以免发生营养不良。

2. 积极控制高血压 高血压可导致肾小球内“三高”,加速肾小球硬化,因此,积极控制高血压极重要。高血压控制要达标:尿蛋白 $<1\text{g}/\text{d}$ 时,血压应降至 $130/80\text{mmHg}$;尿蛋白 $>1\text{g}/\text{d}$ 时,血压需降达 $125/75\text{mmHg}$ 以下。

特别提示

降血压药物应首选具有较强肾脏保护作用的药物,如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素AT1受体阻断剂(ARB),并配合少量利尿剂应用。血压不能达标时,再加钙通道拮抗剂,及其他降压药。高血压患者应限盐(不超过 $3.0\text{g}/\text{d}$)。

3. 抗血小板药物治疗 血小板具有强大的促炎症作用,抗血小板治疗很可能对延缓肾损害进展有益。常用药物为双嘧达莫(dipyridamole),用量至少需达300mg/d,另一药物为阿司匹林,用量要小,100mg/d即可,两药均需长期服用。肾功能不全时,体内小分子毒素将抑制血小板功能,此时不宜再服抗血小板药物。

4. 其他防治措施 可配合中药辨证论治,实验研究发现某些中药确实具有抗纤维化作用,能够延缓肾损害进展。对患者并存高血糖、高脂血症及高尿酸血症时,也应相应治疗,以避免这些因素加重肾损害。感染、劳累、妊娠及肾毒性药物(包括西药及中药),均会损伤肾脏,致肾功能恶化,应予避免。

隐匿性肾小球肾炎

(一) 概念

隐匿性肾小球肾炎也称为无症状性血尿或(和)蛋白尿(asymptomatic hematuria and/or proteinuria),患者无水肿、高血压及肾功能损害,仅呈现少量蛋白尿($<1\text{g/d}$)或(和)血尿(一般为镜下血尿,可偶见肉眼血尿,均为变性红细胞血尿),多是患者长期保持上述状态,少数可自发痊愈或转成慢性肾炎。

(二) 诊断

仅有肾小球源性血尿或(和)少量蛋白尿($<1.0\text{g/d}$),无水肿、高血压及肾功能减退,并能除外其他肾脏疾病时,本病诊断即成立。本病病理改变轻,多为肾小球轻微病变、局灶性肾小球肾炎及轻度系膜增生性肾小球肾炎,包括IgA肾病及非IgA肾病。

(三) 鉴别诊断

1. 无症状性血尿鉴别 首先需做相差显微镜尿红细胞形态检查以鉴别血尿性质,若为均一红细胞血尿,即非隐匿性肾炎,应行泌尿外科检查。

特别提示

若为变形红细胞血尿,仍需小心除外其他肾小球病如薄基底膜肾病等,必要时必须做肾穿刺病理检查。

2. 无症状蛋白尿的鉴别 应小心除外功能性蛋白尿(仅发生于剧

烈运动、发热或寒冷时)及体位性蛋白尿(多见于青少年,直立腰椎前凸时出现,卧床后消失),后者多为“胡桃夹现象”(站立时腹主动脉及肠系膜上动脉间夹角变小,压迫左肾静脉淤血致成蛋白尿),超声检查能帮助确诊。同时,还需小心排除其他原、继发性肾小球病的早期或恢复期。

(四) 治疗

隐匿性肾炎无需特殊治疗,并可从事轻工作。患者应避免感冒及劳累,并勿用肾毒性中、西药物。如有反复发作的慢性扁桃体炎,可在急性期后行扁桃体摘除术(术前后均应注射青霉素预防感染)。患者应定期检查血压、尿常规(尿蛋白阳性时还应做尿蛋白定量)及肾功能(必须查肌酐清除率)。女性患者在妊娠过程中需密切监护。

(杨彦芳)

第五节 肾病综合征

概念

肾病综合征(nephrotic syndrome)是由不同病因、发病机制及病理类型的肾小球疾病引起的一组临床症候群,包括:①大量蛋白尿($\geq 3.5\text{g/d}$);②低白蛋白血症($\leq 30\text{g/L}$);③水肿;④高脂血症。肾病综合征可分为原发性及继发性两大类,后者继发于全身系统性疾病或先天遗传性疾病。下文将重点讨论原发性肾病综合征。

诊断

原发性肾病综合征应按如下思路进行诊断。

1. 是否肾病综合征 前文已述,肾病综合征由以下四方面表现组成:①大量蛋白尿;②低白蛋白血症;③水肿;④高脂血症。我国标准规定:头两条必备,再加上后两条之一,即能诊断肾病综合征。

2. 是否原发性肾病综合征 只有除外了继发性肾病综合征后(详见鉴别诊断),原发性肾病综合征诊断才能成立。

3. 是由哪种肾小球疾病引起 必要时应做肾穿刺病理检查,确定

该肾病综合征是由哪种病理类型的肾小球疾病引起。原发性肾病综合征的常见病理类型为:微小病变病、系膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病、系膜毛细血管性肾小球肾炎(又称膜增生性肾小球肾炎)和局灶节段性肾小球硬化。

鉴别诊断

导致肾病综合征的病因很多,因此必须除外全身系统疾病及先天遗传疾病所致的继发性肾病综合征后,才可诊断原发性肾病综合征。一般而言,婴幼儿时期患病应仔细除外先天性肾病综合征(包括芬兰型及非芬兰型);少年儿童患病应除外过敏性紫癜肾炎及乙型肝炎病毒相关肾炎;中青年患病应除外系统性红斑狼疮性肾炎(尤其女性应注意鉴别)、人免疫缺陷病毒相关肾病及海洛因相关肾病(后两种病国内目前尚少见);中老年患病应除外糖尿病肾病、肾淀粉样变性病、多发性骨髓瘤肾病及其他肿瘤相关肾病。

并发症

(一) 感染

感染是肾病综合征的常见并发症,也是导致肾病综合征复发和疗效不佳的重要原因之一。免疫功能紊乱、营养不良、使用糖皮质激素和免疫抑制剂是造成患者易于感染的原因。常见感染部位为呼吸道、泌尿道、消化道及皮肤。

(二) 血栓、栓塞并发症

肾病综合征大量蛋白尿时,小分子的抗凝因子(抗凝血酶Ⅲ等)及纤溶酶原从尿中丢失,大分子的凝血因子(V、Ⅶ、Ⅷ、X因子及纤维蛋白原)在肝内合成增多,血小板功能增强,使机体形成高凝状态;而血浆白蛋白降低致有效血容量不足、高脂血症和过度利尿又使患者血液黏稠度增高;此外,长期使用糖皮质激素也加重了高凝倾向,如此,患者极易发生血栓栓塞并发症,膜性肾病尤好发。临床以肾静脉及下肢静脉血栓常见,栓子脱落所致肺梗死可威胁患者生命。

(三) 蛋白质代谢紊乱

长期低白蛋白血症可导致营养不良、小儿生长发育延缓,并可导致

胶体渗透压降低,出现浮肿,甚至出现浆膜腔积液;免疫球蛋白 IgG 丢失可致机体抵抗力下降,易于感染;药物结合蛋白丢失可致血浆游离药物浓度增加,排泄或降解加速,使药物疗效降低及毒性增加;维生素 D₃ 结合蛋白丢失,可使肾脏 1,25-(OH)₂-D₃ 生成减少,导致低钙血症;金属结合蛋白丢失,可使微量元素锌、铁、铜等缺乏。

(四)高脂血症

低蛋白血症将刺激肝脏合成蛋白增加,此时脂质及载脂蛋白合成也增加,而乳糜微粒和极低密度脂蛋白的清除减少。高脂血症的危害包括:高黏状态及促血小板聚集,诱发血栓形成;促进动脉粥样硬化导致心血管疾病;促进肾小球硬化,加速慢性肾病进展。

(五)急性肾衰竭

1. 肾前性氮质血症 患者有效血容量不足,肾血流量下降,即可导致肾前性氮质血症。这些患者血红蛋白及血细胞比容常增高,可出现体位性低血压或循环虚脱,尿量减少、尿比重及渗透压增高,血尿素氮及肌酐成不成比例上升(若二者均以 mg/dl 为单位,血尿素氮与肌酐的比值此时常为 10:1)。若给予扩容、利尿治疗,患者尿量即迅速增加,肾功能恢复正常。

2. 特发性急性肾衰竭 该急性肾衰竭机制不清,可能由于肾间质高度水肿压迫肾小管,及大量蛋白管型堵塞肾小管,导致肾小囊内压升高,肾小球滤过率下降,而发生肾衰竭。临床多见于 50 岁以上微小病变病患者,尤其肾病综合征复发时,患者无明显诱因出现少尿或无尿,血清肌酐迅速增高。扩容利尿无效。需除外各种原因导致的急性肾衰竭,才能诊断本病。

治疗

(一)一般治疗

1. 休息 有严重水肿时应注意休息,卧床休息时要进行床上肢体活动,以免肢体血栓形成。

2. 饮食 应进低盐饮食(<3g/d)。蛋白质的摄入给予 1.0g/(kg·d)的优质蛋白,热量应保证不少于 125~146kJ/kg[30~35kcal/(kg·d)]。少进富含胆固醇及饱和脂肪酸的饮食,多食富含多聚不饱和脂肪酸及可溶性纤维的饮食。注意维生素及微量元素补充。

(二) 对症治疗

1. 利尿消肿 可予以噻嗪类利尿药(如氢氯噻嗪)及保钾利尿药(如氨苯蝶啶或安体舒通)联合治疗,效差时可用襻利尿剂(如呋塞米或布美他尼)。若低白蛋白血症,血浆胶体渗透压低,利尿效果不好时,则可先从静脉滴注低分子右旋糖酐或 706 代血浆(用含糖、不含氯化钠制剂)扩容,然后再静脉投给袢利尿剂,常可获利尿效果。

特别提示

但是,当尿量 $<400\text{ml/d}$ 时应禁用此类药,因为此时药物易滞留并堵塞肾小管,致成“渗透性肾病”,诱发急性肾衰竭。注意不应滥输血浆或白蛋白制剂扩容利尿,以免加重肾脏负担,损伤肾脏。利尿效果好时,注意勿利尿过快、过猛,以免出现电解质紊乱及血液浓缩形成血栓。利尿以每天减少体重 $0.5\sim 1.0\text{kg}$ 为宜。

2. 减少尿蛋白 服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)可对症性减少尿蛋白,服药期间、尤其头两个月应密切监测血清肌酐,若血清肌酐值增高超过基础值 50% ,则提示肾缺血(肾病综合征有效血容量不足,或过度利尿),应暂时停药,待纠正肾缺血,血清肌酐恢复至基础值再用。为有效减少尿蛋白,ACEI 或(和)ARB 剂量常需高于降血压治疗剂量。

(三) 主要治疗

1. 糖皮质激素 具有抑制免疫反应及炎症反应的作用。用药原则为“足量、缓撤、长期维持”。常用药物为泼尼松或泼尼松龙,起始剂量为 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (一般最高剂量不超过 60mg/d),口服 $8\sim 12$ 周,有效后每 $2\sim 3$ 周减少原用药量的 10% ,减至 20mg/d 左右时病情易于复发,应更加缓慢减量。减至 10mg/d 时可改为隔日顿服,继续服药半至 1 年或更久。

特别提示

长期大剂量应用激素需注意药物副作用:感染、水钠潴留、消化道出血、类固醇糖尿病、骨质疏松、股骨头无菌性坏死等。

2. 细胞毒药物 包括环磷酰胺、盐酸氮芥、苯丁酸氮芥及硫唑嘌呤等,它们常与激素配伍应用,不作为首选或单独使用。目前临床最常用环磷酰胺,每日 100mg 口服或 200mg 隔日静脉注射,累积量达 $6\sim 8\text{g}$

停药。主要副作用为骨髓抑制、中毒性肝损害、胃肠反应、性腺抑制、脱发及出血性膀胱炎。盐酸氮芥因副作用大,目前临床应用较少,仅在其他细胞毒药物无效时与激素联合使用,累积量达 80 ~ 110mg 停药。苯丁酸氮芥毒性较盐酸氮芥小,但疗效也较差,常用量为每日 0.15 ~ 0.2mg/kg,累积量达 10 ~ 15mg/kg 停药。

3. 环孢素 A 为二线药物,用于治疗激素及细胞毒药物无效的难治性肾病综合征。该药选择性作用于 T 淋巴细胞抑制免疫。起始用量常为每日 4 ~ 5mg/kg,分 2 次口服,2 ~ 3 个月后缓慢减量,共服药半年至 1 年。服药期间应定期监测血药浓度,并维持谷值在 100 ~ 200ng/ml。主要副作用为肝、肾毒性、高尿酸血症、高血压、齿龈增生以及多毛症等。

4. 吗替麦考酚酯 选择性作用于 T、B 淋巴细胞抑制免疫。常与激素合用,剂量 1 ~ 2g/d,分 2 次空腹口服。优点为副作用小,主要是胃肠道反应和感染,而骨髓抑制及肝功能损害轻。

5. 雷公藤多苷 具有免疫抑制作用,常与激素合用,30 ~ 60mg/d,分 3 次服。主要副作用为性腺抑制、肝功能损害及外周血白细胞减少。

(四) 并发症防治

1. 感染 在激素及免疫抑制剂治疗时不应使用抗生素预防感染,以免诱发二重感染。一旦发现感染,应及时选用敏感、强效、无肾毒性的药物进行治疗,并加强支持治疗。

2. 血栓及栓塞 如血浆白蛋白低于 20g/L,提示机体有高凝状态,可予以抗凝治疗。常给肝素钙 50mg,每 12 小时皮下注射一次,维持凝血时间于正常的一倍。同时应给予抗血小板治疗,双嘧达莫 300mg/d,或阿司匹林 30 ~ 100mg/d。如已发生血栓栓塞,应尽早给予尿激酶或链激酶溶栓,同时配合抗凝治疗。

3. 蛋白质代谢紊乱 肾病综合征在得到缓解前常难以完全纠正蛋白质代谢紊乱。除注意饮食中的蛋白入量及结构外,可服用黄芪和当归促进蛋白质的合成,并服用 ACEI 或 ARB 减少尿蛋白排泄。

4. 高脂血症 除上述饮食治疗外,对具有明显高脂血症的难治性肾病综合征病例应服用降脂药治疗。

特别提示

以胆固醇增高为主者,宜首选羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂;以甘油三酯增高为主者,应首选纤维酸类衍生物。但必须注意这两类药均有一定的肝毒性及肌毒性,为此不宜轻易并用。

5. 急性肾衰竭 肾前性氮质血症常在扩容利尿后迅速好转,而特发性急性肾衰竭常需大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗原发病,并用透析治疗维持生命及超滤脱水减轻肾间质水肿,病情才能恢复。

(陈文)

第六节 IgA 肾病

概念

IgA 肾病(IgA Nephropathy),又称为 Berger 病,它是一组具有共同免疫病理特征(IgA 或 IgA 为主的免疫球蛋白伴补体 C3 呈颗粒状沉积于肾小球系膜区或系膜及毛细血管壁)的原发性肾小球疾病。临床上,它常呈伴或不伴轻度蛋白尿的无症状性血尿(镜下血尿及间断肉眼血尿,均为变形红细胞血尿),但亦能呈肾病综合征、慢性肾炎、急进性肾炎或恶性高血压表现。病理检查它主要表现为局灶增生性肾小球肾炎及系膜增生性肾小球肾炎,但是,实际上它能见诸于除膜性肾病外的各个原发性肾小球疾病病理类型。此病在我国发病率高,约占肾穿刺病例的 40% 以上。

诊断

IgA 肾病是一个免疫病理诊断,必须进行肾活检病理及免疫病理检查才能确诊。该病免疫病理特征已如上述,有此免疫病理特征,并能从临床上除外过敏性紫癜肾炎、肝硬化性肾小球疾病及狼疮性肾炎,IgA 肾病诊断才能成立。

特别提示

临床上有如下两个特点对提示 IgA 肾病很有意义:
①上呼吸道或消化道黏膜感染后 1~3 天出现肉眼血尿;
②血清 IgA 水平升高,其多在黏膜感染后一过性升高,但也有较长期升高者。

鉴别诊断

(一) 急性肾小球肾炎

多发生于儿童患者,常在链球菌感染后1~4周、尤其7~14天出现急性肾炎综合征表现,血清补体C3水平下降,血清IgA正常,这些特点均可资鉴别。

(二) 非IgA系膜增生性肾炎

非IgA系膜增生性肾炎在我国发病率也较高,它在临床上无感染后3日内出现肉眼血尿及血清IgA升高的特点,但是确切地与IgA肾病鉴别,仍需靠肾活检免疫病理检查。

(三) 过敏性紫癜肾炎

患者肾病的临床、病理及免疫病理表现可以与IgA肾病完全一样,鉴别的关键是看有无典型过敏性紫癜皮疹。

(四) 薄基底膜肾病

应与表现为无症状性镜下血尿的IgA肾病鉴别。此病多有家族史,肾活检免疫病理检查阴性。电镜检查可见肾小球基底膜弥漫性变薄,鉴别不难。

治疗

IgA肾病是临床及病理表现均呈异质性的一组疾病,因此应针对不同的临床-病理症候群制订不同治疗方案。

(一) 无症状性血尿

预后较好,注意保养(预防上呼吸道感染,避免劳累,勿用肾毒性中、西药物),无需特殊治疗,仅需定期随访观察。如有反复发作的慢性扁桃体炎,目前多主张进行扁桃体切除治疗。

(二) 慢性肾炎

近年不少作者主张,对于尿蛋白较多(超过1.5g/d)及肾组织存在活动病变的患者,应给予皮质激素及细胞毒药物(或其他免疫抑制剂)

治疗,已有随机、前瞻、对照临床试验显示,如此治疗可减少尿蛋白及延缓肾损害进展。

另外,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或(和)血管紧张素 AT1 受体阻断剂(ARB)长期治疗,不仅能控制患者高血压,而且能显著降低患者尿蛋白及保护肾功能。有无高血压的 IgA 肾病患者均可服用。曾有作者推荐服用深海鱼油,认为对延缓 IgA 肾病患者肾损害进展有益,但是近来存在争议。

(三) 肾病综合征

与其他原发性肾小球疾病所致肾病综合征治疗原则相同,可参见本章第五节讲述。

(四) 急进性肾炎

临床呈现急进性肾炎综合征、病理检查为新月体性肾炎的 IgA 肾病,实际应归属急进性肾炎 II 型,治疗也应与之相同,请参见本章第四节讲述。

(五) 慢性肾衰竭

患者血清肌酐在 $133 \sim 265 \mu\text{mol/L}$ ($1.5 \sim 3.0 \text{mg/dl}$) 水平,仍可给予皮质激素及细胞毒药物(或其他免疫抑制剂)治疗,正如上述,该治疗能减少尿蛋白及延缓肾损害进展。若血清肌酐已超过 $265 \mu\text{mol/L}$ 、且肾脏病理以慢性改变为主,给予类固醇激素及细胞毒药物(或其他免疫抑制剂)治疗,则疗效较差,且易出现药物不良反应,应慎重治疗;若疾病进入终末肾衰竭,就应进行肾脏替代治疗,给予血液透析或腹膜透析,有条件时做肾移植。

(李文歌)

第七节 尿路感染

概念

尿路感染(urinary tract infection)是由大量微生物在尿路内繁殖而引起的尿路炎症,可分为上尿路感染(主要为肾盂肾炎)和下尿路感染

(主要为膀胱炎及尿道炎),女性发病率高。病原体以革兰阴性肠道杆菌为主,其他细菌及微生物(如霉菌、衣原体、支原体等)也可致病。临床出现尿频、尿急、尿痛等尿路刺激征,上尿路感染时还有发热、腰痛。尿常规化验白细胞增多,尿微生物培养可见致病菌或霉菌。本节将着重讨论急性上、下尿路感染。

特别提示

尿路感染以尿频、尿急、尿痛、尿路刺激症状,伴有高热、寒战、应考虑上尿路感染,尿常规检查可见白细胞,尿细菌培养阳性。下尿路感染可口服抗生素,以3日疗法,上尿路感染应针对尿细菌培养选用敏感抗生素,口服或静脉给药,疗程以2周为宜。

诊断

(一) 急性膀胱炎

急性起病,常有明显的尿频、尿急、尿痛及耻骨上不适等症状,有时出现肉眼血尿带血块,患者不发热或低热(常在 38.5°C 以下),无腰痛。尿常规化验白细胞增多(离心后尿沉渣高倍视野下白细胞多于5个即为白细胞增多,此时常为满视野),可伴血尿(为均一红细胞性血尿),无管型。尿细菌培养阳性。

(二) 急性肾盂肾炎

急性起病,有或无明显尿路刺激征,伴寒战、高热(常在 38.5°C 以上),常有腰痛和患侧肋脊角叩痛。血化验白细胞增多,出现核左移,尿常规化验白细胞增多,偶见小圆上皮细胞及白细胞管型。尿细菌培养阳性。

如果肾盂肾炎反复发作,则应检查有无尿路解剖异常(如尿路畸形、结石所致梗阻)或功能异常(常为膀胱-输尿管反流)等复杂因素存在,此时应做肾盂造影或排尿时膀胱输尿管造影检查。

鉴别诊断

(一) 肾结核

本病有明显尿频、尿急、尿痛症状,白细胞尿,以及血尿(均一红细

胞性血尿),但是,反复尿培养阴性,抗生素治疗无效,尿沉渣找到抗酸杆菌,尿结核菌培养阳性,以及静脉肾盂造影出现典型肾盏破坏影像,均可资鉴别。

(二)急性尿道综合征

此常见于曾经患过尿路感染、并有神经官能症的女性,患者主诉轻度尿频及排尿不适,但是反复尿常规化验及尿致病微生物检查均阴性。

治疗

选用对致病菌敏感、尿内及肾内浓度高、肾毒性低的药物,尽快将尿路炎症彻底治愈是治疗目的。

(一)急性膀胱炎

常选用磺胺类(如复方磺胺甲基异噁唑)、喹诺酮类(如环丙沙星或氧氟沙星)或抗生素类(选用广谱偏抗杆菌的抗生素,如羟氨苄青霉素或第二、三代头孢菌素类抗生素)药物口服治疗。关于疗程,曾一度提倡单剂疗法,但由于感染复发率高现已弃用,目前多采用3日疗法。

特别提示

应嘱患者于停药后1周及1个月,复查尿常规及尿细菌培养,如果始终阴性则认为急性膀胱炎已治愈。如果复发(尿路感染于停药后1个月内再次发生、且病原体与前相同即谓复发)即应考虑为肾盂肾炎可能,并按急性肾盂肾炎处理。

(二)急性肾盂肾炎

可先选用广谱偏抗杆菌的抗菌药物治疗,用药前尽可能先留尿做尿培养及药物敏感试验,以便获得结果后能适当调整用药。

1. 轻型急性肾盂肾炎 症状较轻无并发症、非院内获得感染的患者,可以仅口服抗菌药治疗,一般2~3天即可显效。如已显效,则不必更换药物,继续服药满2周;如无好转,则需参考药物敏感试验结果更换药物。

2. 重型急性肾盂肾炎 寒战、高热,外周血白细胞升高,全身中毒症状明显的患者,应予静脉抗菌药物治疗;病情极重,有并发败血症可能时,还应选两种抗菌药物联合应用。静脉点滴至退热3天后,再改口

服抗菌药物继续治疗满2周。如疗效差,则应参考药物敏感试验结果更换药物静脉点滴。

特别提示

患者停药后2、6周尚需返诊复查尿常规及尿细菌培养。只有疗程结束时症状消失,尿常规及尿细菌培养阴性,并于第2、6周复查仍阴性,才能判断急性肾盂肾炎治愈。

(姜筠)

第八节 急性肾衰竭

急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)是一个由多种病因引起的临床综合征,表现为肾功能急剧坏转,体内代谢产物潴留,水、电解质及酸碱平衡紊乱。ARF可分为肾前性、肾后性和肾实质性三种,下文将分别作一介绍。

肾前性急性肾衰竭

(一) 概念

指肾脏供血不足,肾实质有效灌注减少导致的ARF,此时肾组织尚未发生器质性损害。

常见的肾脏供血不足病因有:①腹泻、呕吐、过度利尿、皮肤烧伤渗出所致脱水;②严重失血;③休克;④肾病综合征导致有效血容量不足;⑤左心力衰竭心排出量减少;⑥肝肾综合征。

特别提示

主要临床表现为:尿量减少(不一定达到少尿,每日尿量少于400ml为少尿),尿比重及尿渗透压增高;血清肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)增高,且二者增高不成比例,BUN增高更明显(当二者均以mg/dl为单位时,Scr:BUN为 $>1:10$);患者尿常规化验可正常。

(二) 诊断

当患者存在肾脏供血不足诱因,尿量减少,Scr及BUN不成比例增

高,而尿化验正常,就应疑及本病;若能除外缺血导致的急性肾小管坏死,肾前性 ARF 即成立。

(三) 鉴别诊断

上述缺血因素不解除,肾前性 ARF 即可发展成急性肾小管坏死,临床上经常需要对二者鉴别。尿诊断指数对鉴别有一定帮助,详见表 4-2。尿诊断指数必须在应用利尿剂前检查,否则结果不准。

除此而外,也可做补液试验或速尿试验帮助鉴别。①补液试验:1 小时内静脉点滴 5% 葡萄糖 1000ml,观察 2 小时,若尿量增加至每小时 40ml 则提示为肾前性 ARF,若无明显增加则提示为急性肾小管坏死。②速尿试验:补液试验后尿量无明显增加者,还可再做速尿试验进一步鉴别。即静脉注射速尿 200mg,观察 2 小时,同补液试验标准判断结果。

表 4-2 尿诊断指标鉴别肾前性急性肾衰竭与急性肾小管坏死

	肾前性氮质血症	急性肾小管坏死
尿比重	>1.020	<1.015
尿渗透压(mOsm/L)	>500	<350
尿钠(mmol/L)	<20	>40
钠排泄分数(%)	<1	>2
肾衰指数(mmol/L)	<1	>1
尿/血肌酐	>40	<20
尿常规	正常	尿蛋白+~++,可见多数粗大颗粒管型,小圆上皮细胞及红细胞

注:钠排泄分数 = 尿钠 × 血肌酐 / 血钠 × 尿肌酐 × 100% ;

肾衰指数 = 尿钠(mmol/L) × 血肌酐 / 尿肌酐。

(四) 治疗

针对各种肾缺血病因进行相应处理,如脱水给补液,失血给输血,休克给升压治疗等,如果肾缺血能被纠正,肾功能会迅速恢复正常。

肾后性急性肾衰竭

(一) 概念

指尿路梗阻引起的 ARF。尿路梗阻后,肾小囊压增高,滤过压降低乃至消失,出现无尿,体内代谢产物潴留。

尿路梗阻多由尿路器质性疾病引起(如尿路外肿瘤压迫,尿路肿瘤、结石、血块、坏死组织阻塞,及前列腺肥大等),也可由尿路功能性疾病导致(如神经源性膀胱)。

主要临床表现为:突然出现无尿(每日尿量少于 50 ~ 100ml 称无尿),部分患者早期可先无尿与多尿交替,然后完全无尿,Scr 及 BUN 迅速上升。影像学检查(B 型超声、肾盂及输尿管造影、CT、磁共振水成像等)常见肾盂积水,及输尿管扩张。若为下尿路梗阻,还可见膀胱尿潴留。

(二) 诊断

患者突然出现无尿,Scr 及 BUN 迅速上升,影像学检查发现尿路梗阻,即能确诊。

(三) 鉴别诊断

应与呈现无尿的肾实质 ARF 鉴别,发现尿路梗阻是鉴别要点。

(四) 治疗

迅速解除尿路梗阻是治疗的关键,紧急情况下,前列腺肥大所致梗阻能通过导尿或膀胱造瘘解除,上尿路梗阻可通过输尿管插管或经皮肾盂插管解除。然后再设法根治疾病。梗阻解除后患者常出现多尿,应注意防治水、电解质及酸碱平衡紊乱。

肾实质性急性肾衰竭

(一) 概念

指各种肾脏组织病变导致的 ARF。肾性 ARF 按主要病变部位又可分为 6 种:肾小管性 ARF(如急性肾小管坏死)、肾间质性 ARF(如急性药物过敏性间质性肾炎)、肾小球性 ARF(如急进性肾炎或重症急性肾炎)及肾脏小血管性 ARF(如抗中性白细胞胞浆抗体相关性肾脏小血管炎),此 4 种 ARF 较常见。另外还有急性肾皮质坏死及急性肾乳头坏死所致 ARF,但少见。现将前 4 种肾实质疾病作一简述。

1. 急性肾小管坏死 常有明确诱因,如肾缺血(脱水、失血及休克等)或毒物肾损害(包括药物,造影剂,重金属,有机溶剂,及动、植物毒素等所致肾损害),迅速(数小时至数天)出现 ARF(包括少尿型或非少尿型),尿改变轻微(轻度蛋白尿,少量红细胞、小圆上皮细胞及管型)。

2. 急性药物过敏性肾间质肾炎 常有明确用药史及药物过敏反应表现(药疹、药物热、外周血嗜酸性白细胞增多等),迅速(数小时至数天)出现 ARF(包括少尿型或非少尿型),并常伴肾性尿糖等肾小管功能损害,尿改变轻微(轻度蛋白尿、白细胞、红细胞及管型)。

3. 急进性肾小球肾炎及重症急性肾小球肾炎 临床常出现急性肾炎综合征(血尿、白细胞尿、蛋白尿、水肿及高血压),肾功能急剧坏转(数周内进展至肾衰竭),早期出现少尿或无尿,前者肾穿刺病理检查为新月体肾小球肾炎,后者为内皮及系膜细胞高度增生的毛细血管内增生性肾小球肾炎。

4. 抗中性白细胞胞浆抗体(ANCA)相关性肾脏小血管炎 该病引起 ARF 时,病理常已为新月体肾炎,属于急进性肾小球肾炎Ⅲ型,详见本章第四节介绍。

(二) 诊断

正如上述,肾实质性 ARF 的基础肾脏病性质十分不同,要根据上述各病的临床及实验室特点来进行诊断,临床诊断困难时应及时进行肾穿刺活检,病理检查对确诊上述疾病具有绝对重要意义。

(三) 鉴别诊断

肾实质性 ARF 应与肾前性及肾后性 ARF 鉴别,鉴别要点已于前述。

若把肾实质性 ARF 中表现近似的肾小管性及肾间质性 ARF 作为一组,肾小球性及肾脏小血管性 ARF 作为一组,这两组疾病临床及实验室表现的鉴别要点已列入表 4-3。

表 4-3 肾实质性急性肾衰竭的鉴别要点

	肾小管及肾间质疾病	肾小球及小血管疾病
疾病诱因	明确	常不清
肾衰竭发生速度	数小时至数天	常数周
尿蛋白排泄量	少量	较多,可出现大量蛋白尿
肾小管功能损害	肾间质疾病常有肾性糖尿	不出现肾性糖尿
急性肾炎综合征	无	有

(四) 治疗

包括基础肾脏病治疗及透析治疗,基础肾脏病治疗因疾病不同而方案各异,在此无法详叙,这里只拟对 ARF 患者的透析治疗作一简介。

ARF 患者进行透析治疗是为了维持生命,赢得治疗时间,争取疾病

恢复。透析方式选择血液透析或腹膜透析皆可。ARF 进行透析治疗的指征与慢性肾衰竭不同,具体如下:

高分解代谢型 ARF 应立即透析,非高分解代谢型 ARF 出现下列任一情况时也应透析:①少尿或无尿超过 2 天;②血肌酐 $\geq 442\mu\text{mol/L}$ (5mg/dl);③血尿素氮 $\geq 21\text{mmol/L}$ (60mg/dl);④血钾 $\geq 6.5\text{mmol/L}$;⑤二氧化碳结合率(CO_2CP) $\leq 13\text{mmol/L}$;⑥出现肺水肿、脑水肿先兆;⑦尿毒症症状极重。

(程虹 谌贻璞)

第九节 慢性肾衰竭

概念

慢性肾衰竭(chronic renal failure)是慢性肾脏病(CKD)肾组织被严重破坏,不能有效排出代谢产物,导致毒素体内潴留,水、电解质及酸碱平衡紊乱,并出现多系统症状的综合征。

慢性肾衰竭可引起多系统损害,常出现食欲不振、恶心、呕吐等消化道症状,并出现高血压及贫血;严重时可出现尿毒症心包炎及心肌病、尿毒症脑病、尿毒症肺水肿、内分泌功能失调、钙磷代谢紊乱(低血钙、高血磷)及肾性骨病等。水、电解质及酸碱平衡紊乱以水肿、高钾血症及代谢性酸中毒最常见。病史不清的 CKD 患者,在发生慢性肾衰竭时如未检查肾功能,则可能因上述某系统症状突出,而被误诊为该系疾病。

诊断

慢性肾衰竭的诊断要点是:①有 CKD 证据,如确凿的病史或影像学检查肾脏萎缩;②肾小球滤过率(GFR)渐进下降,血清肌酐(Scr)逐渐升高;③常伴随水、电解质及酸碱平衡紊乱,及多系统临床症状。

慢性肾衰竭确诊后,尚应根据 GFR 或(和)Scr 水平进行分期。其分期标准各国不同,现将我国肾脏病学界 1992 年制订的标准及美国肾脏基金会 2000 年于 K/DOQI(Kidney Disease Outcome Quality Initiative)中公布的标准作一简介。

我国慢性肾衰竭分期如下:

第一期,肾功能不全代偿期:GFR 50 ~ 80ml/min, Scr133 ~ 177 μ mol/L(1.5 ~ 2.0mg/dl)。临床常无症状。

第二期,肾功能不全失代偿期:GFR 20 ~ 50ml/min, Scr177 ~ 442 μ mol/L(2.0 ~ 5.0mg/dl)。临床上常出现乏力、食欲减退或轻度胃部不适,有时出现贫血等症状。

第三期,肾功能衰竭期:GFR 10 ~ 20ml/min, Scr442 ~ 707 μ mol/L(5 ~ 8mg/dl)。症状明显,乏力、消化道症状尤为突出,贫血严重,出现代谢性酸中毒,水、电解质紊乱、低血钙、高血磷等。

第四期,尿毒症期:GFR < 10ml/min, Scr707 μ mol/(> 8mg/dl)。临床出现尿毒症症状。

美国 NKF - K/DOQI 慢性肾脏病的分期见表 4 - 4。

表 4 - 4 美国 NKF - K/DOQI 慢性肾脏病的分期

分期	描述	GFR[ml/(min · 1.73m ²)]
1	肾损伤, GFR 正常或升高	≥90
2	肾损伤, GFR 轻度下降	60 ~ 89
3	GFR 中度下降	30 ~ 59
4	GFR 严重下降	15 ~ 29
5	肾衰竭	<15 或透析

注:慢性肾脏病是指肾脏损伤或 GFR < 60ml/(min · 1.73m²)持续 3 个月。肾损伤的定义是指肾病理学异常或血液、尿液、影像学的检查异常。

特别提示

既往有糖尿病、高血压的患者,应定期做尿常规化验做到早发现,早预防,早治疗。如果有肾脏病病史的患者,应定期检查肾脏功能。

鉴别诊断

CKD 病史不清的慢性肾衰竭患者应与急性肾衰竭鉴别,鉴别可从临床资料、影像学检查及实验室检查三方面进行,简述如下。

(一) 临床资料

下面资料可供参考:①有否夜尿增多病史?夜尿增多系指夜间尿量超过全日尿量 1/2,提示远端肾小管浓缩功能障碍,有此病史者多为慢性肾衰竭。②是否早期出现少尿?少尿系指每日尿量少于 400ml。部分急性肾衰竭患者肾衰竭尚欠严重即出现少尿,而慢性肾衰竭病例

只有到终末肾衰竭才发生少尿,因此,如果肾衰竭早期即出现少尿多提示为急性肾衰竭。③是否出现贫血?

特别提示

慢性肾衰竭几乎均有贫血,肾小球性及肾血管性急性肾衰竭也多出现贫血,而肾小管性及肾间质性急性肾衰竭则多无贫血或仅轻度贫血,因此不伴贫血的肾衰竭,多提示肾小管性或肾间质性急性肾衰竭。

上述资料对鉴别急、慢性肾衰竭局限性很大,但仍有参考价值,不应忽视。

(二) 影像学检查

虽然各种影像学检查都能检测肾脏大小,但是临床常用 B 型超声检查。B 超检查除能准确测量肾脏体积帮助鉴别外,观察肾实质回声高低对鉴别也有一定参考价值。急性肾衰竭时肾脏常明显充血、水肿,故双肾体积常增大,肾实质中锥体呈低回声清晰可见;而慢性肾衰竭患者肾小球硬化、小管萎缩及间质纤维化,故双肾体积常缩小;肾实质回声普遍增强。

特别提示

所以,双肾体积增大者多为急性肾衰竭(肾淀粉样病变或糖尿病肾病所致慢性肾衰竭早期,有时双肾体积亦大,应予鉴别),而双肾体积缩小者均为慢性肾衰竭。但是,有时急性及慢性肾衰竭早期,肾脏体积并无增大或缩小,此时影像学检查对鉴别诊断则无帮助,而必须依赖其他检查。

(三) 实验室检查

用于鉴别急、慢性肾衰竭的化验主要是指甲肌酐检查及头发肌酐检查。指甲(头发)肌酐化验常只在肾脏影像学检查对鉴别急、慢性肾衰竭无帮助时(即肾脏大小正常时)才应用。指甲(头发)肌酐正常而 Scr 明显增高者,提示急性肾衰竭;指甲(头发)肌酐及 Scr 均增高者,提示慢性肾衰竭。指甲(头发)肌酐化验较易出现误差,具体应用时一定要严格质量控制。

在上述鉴别方法中,影像学检查意义最大而且误差小。但在临床上具体进行鉴别诊断时,仍必须考虑各种检查结果进行综合分析,不可

偏颇。

治疗

包括对慢性肾功能不全患者进行的非透析治疗,及对尿毒症患者进行的肾脏替代治疗(包括血液透析、腹膜透析及肾移植)。由于肾脏替代治疗已在第十节详述,此处只重点介绍非透析疗法,它主要包括如下三方面措施。

(一) 延缓肾损害进展

除积极治疗基础 CKD 外,尚可采取下列措施延缓肾损害进展:

1. 低蛋白饮食治疗 低蛋白饮食可减轻肾小球内高压、高灌注及高滤过,即所谓“三高”,从而延缓肾小球硬化及肾功能损害进展。CKD 患者从患病起即应减少蛋白入量至 $0.8\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, GFR 下降到 $60\text{ml}/\text{min}$ 后即应进低蛋白饮食 [$0.6\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$], 应以动物蛋白为主,并可适当配合服用复方 α -酮酸制剂——开同(ketosteril)。实施低蛋白饮食时,患者热量必须保持在 $125\sim 146\text{kJ}/\text{kg}$ ($30\sim 35\text{kcal}/\text{kg}$, 其中碳水化合物约占 70%, 脂肪约占 30%, 蛋白质约占 10%), 以免发生营养不良。

2. 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素 AT1 受体阻断剂治疗(ARB) 长期服用或 ACEI 或(和)ARB 能够延缓肾损害进展,这已被许多循证医学试验证实,它们主要是通过降低肾小球内“三高”、减少尿蛋白排泄及减少肾脏细胞外基质蓄积而起效。应用这类药时(尤其用药头 2 个月)应密切监测 Scr, 若 Scr 值增高超过基础值 50%, 则提示有肾缺血存在,例如:①肾动脉狭窄;②呕吐、腹泻、过度利尿导致脱水;③左心力衰竭心搏出量减少,致肾供血不足;④同时使用非甾体类抗炎药(它能抑制扩血管的前列腺素产生,使肾动脉、尤其入球小动脉收缩)等。此时,应首先停药 ACEI 及 ARB,设法纠正肾缺血。若肾缺血能纠正,Scr 回复至基线,可以再用 ACEI 及 ARB;若肾缺血不能被纠正,就应禁用这类药物了。从前曾规定 $\text{Scr} > 265\mu\text{mol}/\text{L}$ ($3\text{mg}/\text{dl}$) 时不能应用这类药,现已没有这一限制,但是此时服药必须警惕高血钾发生。

3. 控制系统高血压 降低系统高血压能间接减低肾小球内高压、高灌注及高滤过,从而延缓肾损害进展。一般首选 ACEI 或 ARB,并配合少量利尿剂应用,血压不能达标时,再加钙通道拮抗剂,及其他降压药。

特别提示

降血压一定要达标,才能有效发挥保护肾脏效应,目标值如下:尿蛋白 < 1g/d 时,血压应降达 130/80mmHg 以下;尿蛋白 > 1g/d 时,需降达 125/75mmHg 以下。

4. 其他 应尽量避免感染、劳累、妊娠及肾毒性药物加重肾损害;其他能加重肾损害的并发症,如高血糖、高脂血症及高尿酸血症也需相应治疗。

(二) 排出体内毒素

主要是服用中药大黄制剂(如大黄粉、大黄苏打片、中成药尿毒清等),或用含大黄中药煎剂灌肠来从肠道清除毒素。灌肠中药组方有:①大黄 10g,附子 10g,炒槐花、生龙牡各 30g。②大黄 30g,煅牡蛎 30g,蒲公英 20g。③大黄 10g,生牡蛎 30g,皂荚子 9g,六月雪 30g,徐长卿 15g。将这些煎剂浓缩成 150 ~ 200ml 保留灌肠,每日 1 次。

(三) 维持机体内环境平衡

1. 维持水、电解质及酸碱平衡 患者容易水钠潴留,出现水肿及高血压,故应严格限盐(不超过 3.0g/d);患者容易发生高钾血症,当血钾高于 5.5mmol/L 时,可口服降钾树脂(每次 15 ~ 30g,每日 1 ~ 2 次),并输注高张葡萄糖及胰岛素(二者比例 4 ~ 6g:1U),若高于 6.5mmol/L 则应紧急透析。患者容易发生代谢性酸中毒,若血清二氧化碳结合率(CO_2CP)低于 13mmol/L,则应静脉输注碳酸氢钠。

2. 纠正贫血 如果患者出现肾性贫血时,应给予促红细胞生成素皮下注射,并同时静脉或口服补铁,以纠正贫血。

3. 纠正甲状旁腺功能亢进及钙磷代谢紊乱 高磷血症患者应在进食时口服磷结合剂,使磷被结合从肠道排出。甲状旁腺功能亢进明显时,应给予活性维生素 D 钙三醇[$1,25 - (\text{OH})_2 - \text{D}_3$]及钙剂口服,药物治疗无效的重症病例还可做部分甲状旁腺切除术治疗。

(付芳婷 谌贻璞)

第十节 肾脏替代治疗

肾脏替代治疗指肾衰竭时需要长期或临时替代肾脏功能的治疗方

法,包括血液透析(hemodialysis)、腹膜透析(peritoneal dialysis)和肾移植(renal transplantation)。本节将着重对透析治疗作一简介。

血液透析

(一) 血液透析原理

血液透析是利用透析器的半透膜,使血液和透析液隔着半透膜利用扩散(diffusion)和超滤(ultrafiltration)进行水和溶质的交换。血液透析效率包括清除率(对溶质的清除)和超滤率(对水的清除)。

1. 清除率 溶质的清除率是指单位时间内完全清除某物质的血液容积,单位是 ml/min。例如透析器入口端的某溶质浓度是 100mg/dl,出口端为 30mg/dl,那么约 70% 被清除,如果血液流速为 300ml/min 则此透析器的清除率为 300ml/min(70% 为 210ml/min)。清除率与物质的分子量、血流速度、透析膜特性及透析液流速相关。

2. 超滤率 超滤指在透析膜上施加水压,使水分子连带部分溶质通过透析膜的过程。超滤率指单位时间的脱水量,其大小取决于透析膜的超滤系数(K_{uf})和其跨膜压(transmembrane pressure, TMP, 即血液侧静脉压减透析液侧水压)。如某透析器 $K_{uf} = 3.5 \text{ ml}/(\text{mmHg} \cdot \text{h})$, TMP 为 500mmHg, 那么超滤率 = $3.5 \text{ ml}/(\text{mmHg} \cdot \text{h}) \times 500 \text{ mmHg} = 1750 \text{ ml/h}$ 。目前透析机基本均为电子计算机容量超滤控制脱水,不用 TMP 的人工计算,更为准确、安全。

(二) 透析用水和透析液

透析用水须经过特殊的反渗透膜处理,过滤水中的杂质、细菌、致热原和离子。透析用水的标准包括微生物和化学要求,微生物要求主要指细菌计数应 $< 200 \text{ CFU/ml}$,内毒素应 $< 2 \text{ EU/ml}$;化学指标包括重金属元素(如铜、铝、锌、镁、钙)和氯胺等应在安全范围内。透析液有醋酸盐和碳酸盐透析液二种,醋酸盐透析液制备容易,易保存,但患者常不耐受已基本淘汰;碳酸盐透析液能快速纠正酸中毒,对心血管影响小,已得到广泛应用。透析液中的钾、钠、钙、葡萄糖浓度可根据患者病情个体化调整。

表 4-5 血液透析用水可允许的化学污染物
最大浓度(AAMI 标准,2004 年)

污染物	允许的最大化学污染物的浓度(mg/L)
钙	2(0.1mEq/L)
镁	4(0.3mEq/L)
钠	70(3.0mEq/L)
钾	8(0.2mEq/L)
氟	0.2
氯(自由态)	0.5
氯胺	0.1
硝酸盐	2.0
硫酸盐	100.0
铜、钡、锌	每种 0.1
铝	0.01
砷、铅、银	每种 0.005
镉	0.001
铬	0.014
硒	0.09
汞	0.0002
铋	0.006
铍	0.0004
铊	0.002

表 4-6 碳酸盐透析液中的溶质浓度

溶质	浓度(mmol/L)
钠	135 ~ 145
钾	0 ~ 4.0
钙	0 ~ 1.75
镁	0.25 ~ 0.5
氯	102 ~ 106
醋酸根	2 ~ 4
碳酸氢根	30 ~ 39
葡萄糖	0 ~ 11
pH	7.1 ~ 7.3

(三) 抗凝剂

血液透析需要使用抗凝剂以防止透析器和血液回路凝血堵塞。常用方法:

1. 全身肝素化 用法是先给首剂肝素 2000U(约 50U/kg),以后给予维持剂量 500 ~ 2000U/h,最后半小时停止应用。或利用凝血时间来调整肝素剂量,保持凝血时间为正常的 1.5 ~ 2 倍。

2. 低分子量肝素 常用低分子量肝素钙或达肝素钠 4000 ~ 5000U 从静脉侧一次性注入,治疗中不需追加量,出血危险小于肝素,适于有出血倾向的患者。

3. 无肝素 每 15 ~ 30 分钟用生理盐水 25 ~ 200ml 冲洗循环管路,同时超滤量扣除冲洗盐水,尽量加大血流速(最好大于 300ml/min)。用于有出血危险的患者如新近手术、脑出血、肠胃出血、血小板减少、凝血障碍等。

4. 局部肝素化 是在血液回路的动脉侧持续注入肝素,在血液回路的静脉侧持续注入鱼精蛋白中和肝素,达到透析器和血液回路抗凝,患者体内不抗凝,适于有出血倾向的患者,但是临床很难监测和调整鱼精蛋白剂量,安全性差,现已少用。

(四) 血管通路

血液透析需要充足的血流量,通常为 150 ~ 300ml/min,所以建立合适的血管通路非常重要。临时血管通路有中心静脉双腔导管,通常导管留置于颈内静脉、股静脉和锁骨下静脉 2 ~ 4 周,一般不推荐直接穿刺股静脉、足背动脉或桡动脉。长期血管通路尽量提早准备,有前臂的动静脉内瘘和移植物搭桥术,也有用半永久中心静脉双腔导管。

血管通路相关的并发症有血栓、感染、血管狭窄、假性血管瘤、窃血综合征、上腔静脉或中心静脉栓塞综合征等。

(五) 适应证

血液透析的适应证主要是急性肾衰竭和慢性肾衰竭终末期(ESRD)。

1. 急诊透析 包括:①高钾血症(血 K^+ > 6.5mmol/L);②代谢性酸中毒;③容积负荷过多,严重高血压或肺水肿;④尿毒症性昏迷;⑤尿毒症心包炎或心包积水;⑥严重电解质紊乱,如高、低钠血症,高钙血症等;⑦药物中毒,适于小分子量、水溶性药物中毒。⑧其他如高尿酸,代谢性碱中毒,误输异型血,游离血红蛋白 > 80mg/L 等。

2. 急性肾衰竭 有多器官衰竭、菌血症和术后急性肾衰竭的患者,应该尽早透析治疗。通常在血清肌酐(SCr) > 442mmol/L(5mg/dl)或出现容量超负荷时就应该开始透析治疗。

急诊透析方式的选择可以是血液透析、腹膜透析和连续性肾替

代治疗,对于在ICU内,需要呼吸机等多器官支持的多器官衰竭或重症感染的危重患者通常选择连续性肾替代治疗获延长的每日血液透析。

3. ESRD 没有硬性指标,通常在内生肌酐清除率(Ccr) $<20ml/min$ 开始做动-静脉内瘘手术等准备工作。

特别提示

透析开始指标通常包括:血清肌酐(SCr) $>707\mu mol/L$ ($8mg/dl$),或 $Ccr < 10ml/min$,糖尿病肾病的慢性肾衰竭终末期 $Ccr < 15ml/min$ 。

(六) 禁忌证

血液透析无绝对禁忌证,只有相对禁忌证,包括:①休克,包括低血容量性休克或严重心脏病变导致的心源性低血压;②痴呆;③急性心肌梗死,顽固性心力衰竭;④恶性肿瘤晚期。

(七) 血液透析处方

1. 急诊透析处方 首次透析应掌握时间短(2~3小时),频度高(连续2~3天),超滤速度缓慢增加的原则避免失衡综合征等不适症状。

2. 慢性透析处方 对于没有残余肾功能的患者,应该每周透析3次,时间可通过 Kt/V 值计算决定,多数为4小时,血流速度 $250ml/min$,透析器的材料、膜面积和超滤率、抗凝技术也是影响透析效果的重要因素。透析液流速通常 $500ml/min$ 。超滤量要求尽量不大于患者干体重的5%。

(八) 并发症

1. 急性并发症 包括:①失衡综合征;②低或高血压;③肌痉挛;④恶心和呕吐;⑤发热;⑥出血;⑦首次使用综合征;⑧心律失常;⑨瘙痒;⑩头痛、胸痛或背痛。

技术性急性并发症常见:①穿刺不当致血肿、感染;②空气栓塞;③急性溶血;④硬水综合征;⑤透析器凝血;⑥致热源反应等。

2. 慢性并发症 包括:①贫血;②慢性肾脏病-骨及矿物质代谢紊乱($CKD-MBD$),包括继发性甲状旁腺功能亢进症等;③透析相关性淀粉样变;④肿瘤;⑤获得性肾囊肿;⑥铝中毒;⑦病毒性肝炎等。

腹膜透析

腹膜透析是利用人体的腹膜做半透膜进行溶质的弥散,以葡萄糖溶液(浓度为1.5%、2.5%或4.25%)形成的渗透压差进行水的超滤。典型腹透方法是持续不卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD),每次交换透析液2L,每天交换3~5次。其他方法还有:间歇性腹膜透析(intermittent peritoneal dialysis, IPD),持续循环腹膜透析(continuous cyclerassisted peritoneal dialysis, CCPD),自动腹膜透析(automated peritoneal dialysis, APD)等,APD是由自动腹膜透析机完成的。

它和血液透析的差别在:①除IPD外透析都是持续进行,这更符合生理状态;②由于持续透析,体内的生化环境呈稳定状态;③没有体外循环,对心脏的负担较小,也不需要外周血管造瘘;④自己在家就可以操作,不必到医院进行。

特别提示

另外,腹膜透析和血液透析的差别还有腹膜透析可以更好地保留残余肾功能。

(一) 适应证

腹膜透析的适应证和血液透析一样,至于选择腹膜透析或血液透析,主要依患者意愿和有无腹膜透析或血液透析禁忌证来选择,两种治疗方式的长期存活率及并发症发生率几无区别。

临床常在下列情况首选腹膜透析:①无血管通路可进行血液透析;②严重心、脑血管病;③12岁以下儿童。

(二) 禁忌证

而在下列情况不宜使用腹膜透析:①曾做腹部大手术造成严重粘连;②腹部皮肤感染;③慢性肺功能不全;④智力缺陷无法自我照顾。

特别提示

腹膜透析治疗中也需要控制饮食,即保证热量的情况下,限制水分及钠的摄入。

(三) 腹膜平衡试验

腹膜平衡试验(peritoneal equilibration test, PET)是评估腹膜溶质转

运特性的工具,依 PET 结果腹膜溶质转运类型可分成高、高平均、低平均及低转运四种。高转运者对溶质清除好,但超滤水差,患者容易发生水负荷过多,患者适于进行短时透析。相反,低转运者超滤水较好,但是溶质清除不足,往往须用大量透析液($>9\text{L/d}$)才能达到较好清除溶质,有时甚至必须改成血液透析。而高平均或低平均转运者,对水的超滤和溶质的清除都较好,最适宜 CAPD 或 CCPD。

(四) 腹膜炎

临床上出现下列情形应怀疑发生腹膜炎:①流出的透析液变浑;②透析液中白细胞 $>100/\text{ml}$;③透析液细菌培养阳性;④腹痛或压痛;⑤发热。上述①②③中符合两项即可确定诊断。

特别提示

处理原则:

(1) 冲洗腹腔后在透析液中加抗生素(一般先试用头孢菌素类或万古霉素)及肝素 1000U,按常规继续 CAPD。

(2) 参考细菌培养及药物敏感试验结果调整抗生素。

(3) 若 96 小时治疗仍无效,应重新评估细菌种类和用药,并考虑拔管。细菌培养结果 60% 是革兰阳性菌,20% 是阴性菌,其他是真菌。

透析疗效评估

充分透析可减少透析并发症,提高患者生活质量及社会回归率,并改善患者长期存活率。以下几点可作为评估指标,其中临床整体评估最重要。

(一) 临床整体评估

充分透析的患者整体状态应与健康人相似,无不适感觉,血压控制良好,血色素 $>10\text{g/dl}$,无电解质紊乱。

(二) 实验室指标评估

每月检验血常规、SCr、尿素氮(BUN),及计算 Kt/V (>1.2)和血清电解质,iPTH 和胸部正位 X 相每 2~6 个月检查一次。

(三) 营养状态评估

推荐血液透析患者蛋白质入量为 $1.2\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,CAPD 患者为

1.2~1.3g/(kg·d),其中一半应为高生物价蛋白,并保证热量不少于146kJ/kg[35kcal/(kg·d)]。

临床上常用蛋白分解率(nPCR)来评估患者蛋白质入量和透析充分性,目标值1.0g/(kg·d);用3日饮食记录来计算患者摄入热量;而营养状态可用体重指数(BMI)、肱三头肌皮褶厚度、上臂肌围等物理指标,及血清前白蛋白、白蛋白、主观综合性营养评估(SGA)及转铁蛋白等生化指标来综合评估。

(张 凌)

第五章

神经病学

第一节 绪 论

导读

(1) 脑血管病的病因绝大部分是内科疾病,如:高血压病、心脏病、糖尿病、高血脂、血液疾病等。因此,内科医师对脑血管病患者的诊断有不可推卸的责任。

(2) 鉴于脑血管病的高发病率、高死亡率、高致残率和高复发率,本章用较大篇幅叙述其诊断、鉴别诊断和治疗。如果具备了相关的知识,加上细心和耐心,脑血管病的诊治并非困难。在这本手册内,把一些比较确定、具有实效的具体治疗方法整理出来,希望有助于临床医师的实际应用。有些尚有争论的内容,欢迎随时提出来深入讨论。

(3) 意识障碍、谵妄、痴呆、失语症、眩晕、晕厥和癫痫等临床病症,常伴随脑血管病及其他的重大内科情况出现,因此把它们诊断、鉴别诊断和处理重点写在第二节内,供临床医师参考。

(4) 本章对中枢神经系统急性病毒感染做一概念性介绍;对帕金森病临床表现介绍相对详细,因为该病也为常见神经病,临床表现对诊断至关重要。

(5) 神经系统疾病的实验室检查为神经疾病的诊断和治疗带来了革命性的变化,我们专用一节做概念性的介绍。

第二节 神经系统常见的症状诊断及处理

谵妄和痴呆

谵妄和痴呆是老年患者中常见的两种症状,也可见于任何年龄段。

(一) 谵妄

谵妄是以意识紊乱、特别是对环境的反应减弱,不能维持注意力为特征的全面性精神功能障碍。伴随特征包括睡眠周期紊乱、昏睡、烦躁、易怒、语无伦次、情绪不稳、错觉和幻觉等,这些症状呈波动性,常在夜晚恶化。

一般而言,几乎任何一种严重的急性内、外科疾病均能引起谵妄。常见的原因可为原发性脑部疾病和全身性疾病两大类。原发性脑部疾病包括脑外伤、卒中、颅内压增高、颅内感染和癫痫。全身性疾病可以是感染性疾病、心血管和内分泌疾病,以及中毒代谢性疾病等。此外许多药物能引起震颤,在老年患者中,抗胆碱能药物和催眠剂是诱发谵妄的尤为常见的原因。

特别提示

谵妄属于内科急症,严重者可致死,高龄和患有多种疾病是评价预后的两项最重要因素。对谵妄须进行相关病因检查。谵妄的处理包括全身性支持、对症治疗以及对某些特殊基础疾病的处理。

(二) 痴呆

痴呆的特征是严重妨碍社交和职业功能的进行性智力减退,患者的记忆、定向、抽象思维、学习能力、视觉空间感知能力、语言功能、结构运用以及高级执行功能如计划、组织和顺序等均受损。

特别提示

痴呆常由脑的原发性变性或结构性疾病所致。

1. 变性病 阿尔茨海默病约占 50%。
2. 血管性痴呆 是第二常见的原因,占 20% 左右。
3. 混合型 阿尔茨海默病合并血管性痴呆。
4. 其他变性病 路易体痴呆是变性病痴呆第二常见的原因,亨廷顿病、皮克病、帕金森病、帕金森综合征也是痴呆的原因。
5. 颅内占位病变 包括脑肿瘤及硬膜下血肿可引起痴呆。
6. 营养性、代谢性及中毒性疾病引起的痴呆 部分是可逆的。嗜酒者的 Korsakoff 征群与维生素 B 族缺乏有关;维生素 B₁₂ 缺乏偶可致痴呆而不伴有贫血或脊髓病变;甲状腺疾病是代谢性疾病导致痴呆的最

常见的病因,如甲状腺功能减退和 Hashimoto 脑病等;某些药物和重金属中毒也可致痴呆。

7. 感染性疾病 20 世纪初,神经梅毒是痴呆常见的病因,现已少见,但需注意正在增多;人类免疫缺陷病毒相关性痴呆已成为痴呆最常见的感染性原因,并且是在年轻人中最常见的痴呆原因;其他颅内感染、Creutzfeldt-Jakob 病是传染病性痴呆的另一原因。

8. 其他原因 正常压力脑积水是痴呆的一个原因;免疫性疾病、其他遗传性疾病包括肝豆状核变性、遗传性共济失调、肾上腺脑白质营养不良及线粒体疾病等均可导致痴呆

特别提示

要注意对抑郁症所致的假性痴呆的识别,但在痴呆症,抑郁可能是其临床表现之一。

对痴呆患者的智能状态做评价是重要的,简易智能状态检查法(MMSE)是基本的认知功能检查方法,还可行更详细的神经心理检查。对痴呆患者应行相关检查以明确病因,早期发现并积极治疗可逆性痴呆,对不能逆转性痴呆的治疗也可能改善症状损害的程度。

失语症、失用症和失认症

(一) 失语症

右利手的人失语几乎完全为左侧大脑半球病变所致,仅 1% 的人为右侧大脑半球病变。左利手的人失语 60% 为左侧大脑半球病变所致。

1. 运动性失语 凡累及脑岛或皮质岛盖上部的局限性病变均可引起运动性失语,尤其是额下回区域,表现为语言的表达和书写困难,患者对词语的视、听理解正常。急性病灶越大,症状越严重,引起电报样语言或语法缺失。卒中是最常见的原因,由大脑中动脉上半部的分支阻塞所致。

2. 感觉性失语 凡累及颞叶后半部、后顶叶和外侧枕叶的急性病变均可引起感觉性失语。患者发声容易,能进行简单的会话交流,然而几乎不能表达用意,说出使人不懂的莫名其妙的话。

3. 遗忘性失语 又称命名性失语,患者记不起物品的名称,但可以描述物品的功能作用,这种障碍在正常个体也可以见到,但在患者身上非常突出,达到影响交谈的程度。常是颞叶深部灰质和白质疾病所

致。一种常见的病因是阿尔茨海默病。肿瘤和脓肿等占位性病变早期也可发生,但脑梗死却很少出现这样的体征。

4. 丘脑性失语 丘脑后部急性病变可致失语,患者找词困难,可伴有语序错误。丘脑核团与语言区有互相的联系,常见的原因是丘脑出血、梗死。

(二)失用症

确切地称为运用障碍,是指在执行已经学会的动作方面的障碍,而不是因为有任何共存的肢体无力性疾病。从广义上讲,是失语的躯体性运动的等同物。是由大脑表面的病变或紧密邻近白质的病变所致。要求患者完成诸如书写或使用器皿等任务时,表现很笨拙或不熟悉这种动作。

1. 观念性运用障碍 为优势半球的后部病变所致。患者对动作缺乏基本的计划,对下一步做什么不知所措,弄错动作前后次序,如穿衣、洗澡困难等。

2. 观念运动性运用障碍 即涉及观念的脑区和涉及动作执行区域之间的联系被破坏所致。病变可能累及优势半球运动皮质及其白质通路或胼胝体与非优势半球运动皮质的联系纤维。当患者自发性动作时,运动行为是完整的,也可模仿,但当对言语指令做动作时,却出现错误。

3. 失认症 是指脑损害时患者并无视觉、听觉、触觉、智能障碍等而不能通过某一种感觉辨认以往熟悉的物体,但能通过其他感觉进行识别。

(1) 视觉失认:患者视觉无丧失,能看到却不认识原来熟悉的物品,多见于后枕叶、纹状体周围区和角回病变。

(2) 听觉失认:患者听力正常,却不能辨别原来熟悉的声音。病变多位于双侧颞上回中部皮质、左侧颞叶皮质下白质等。

晕厥和癫痫性发作

(一)晕厥

晕厥是严重脑灌注暂时性下降,引起短暂意识丧失,伴有肌张力下降。

1. 诊断 是否为真正的晕厥。

(1) 是否为完全性意识丧失?

(2)完全性意识丧失是否为一过性,是否伴快速起病及短暂持续?

(3)晕厥是否为自发性、完全恢复不留后遗症?

(4)患者是否丧失肌张力?

若上述四个问题的答案均为肯定的,则晕厥的可能性极大。若 ≥ 1 个问题的答案为否定的,则应首先排除其他类型的短暂性意识丧失。

2. 病因

(1)神经源性晕厥

1)血管迷走神经性晕厥。

2)颈动脉窦综合征。

3)排尿性晕厥。

4)咳嗽性晕厥。

5)情感反应。

(2)血管运动性晕厥(不能维持周围血管张力)

1)药物作用。

2)姿势改变。

3)自主神经病和周围神经病。

4)周围血管病。

5)神经变性病合并体位性低血压。

6)血液丢失。

(3)心源性晕厥

1)心脏停搏和心脏传导阻滞。

2)快速性心律失常。

3)流出道梗阻。

4)心脏功能减退。

3. 辅助检查

(1)颈动脉按摩:室性停搏 > 3 秒和(或)收缩压降低 $> 50\text{mmHg}$ 称为颈动脉窦超敏反应。既往有TIA史、过去3个月有卒中或有颈动脉杂音(除外超声排除狭窄)均属禁忌证。

(2)ECG/Holter或体外或置入式心电记录仪以及远程监护系统等。

(3)诱发室速的电生理检查

1)ATP试验:在ECG的监护下,快速(< 2 秒)注射 20mgATP 或腺苷,诱发出房室传导阻滞且室性停搏 > 6 秒,或诱发的房室传导阻滞 > 10 秒,则有临床意义。但对此方法存在争议。

2)UCG及CT/MRI检查。

3)运动激发试验。

(4)心导管检查。

4. 评价

(1)精神疾病(状态)评价:多种抗精神病药物可通过体位性低血压和延长QT间期导致晕厥。

(2)神经系统评价

1)最常见的晕厥是血管迷走神经性晕厥,常发生在成人和年轻人,特别是情绪不稳的个体,各种躯体诱因,如闷热的房间、疲劳都可增加发生机会。血管交感张力的突然丧失(血管减压效应),常伴有迷走神经活动过度——心动过缓,常于站立位或坐位时发生,有前驱症状:头晕、面色苍白、出汗、恶心,可伴有尿意和便意,可过度换气,有一种强烈的难以明状的疾病感,视力模糊,但无视物变形和视幻觉,前驱症状几秒钟到几分钟,如躺倒或把头低于心脏平面以下则可中止发作。如继续发展,患者意识丧失时下肢及躯干肌张力丧失,肢体松软,可跌倒,意识丧失时间短暂,数秒或数分,如果晕厥所致的缺氧严重,在晕厥后期可有短暂的躯干僵直或四肢的阵挛性抽动,这些不自主动作表面上看起来像癫性发作,但缺乏典型的强直阵挛过程,且迅速恢复,并综合以上其他的表现,不难正确诊断。尿失禁极少见。意识恢复后,仍可有乏力、恶心等,数分钟或数十分钟后缓解,不留后遗症。

2)颈动脉窦综合征的发生与颈动脉窦对正常压力刺激的过度反应有关。在老年人与颈动脉窦区的动脉粥样硬化有关。晕厥常由硬领或不在意的颈区受压有关,直接导致心脏抑制。

3)排尿性晕厥局限于男性,出现在排空充盈的膀胱以后,通常在摄入过多的饮料和酒精后,此时同时有迷走神经刺激和体位性低血压两种因素所致。

4)长时间咳嗽后的晕厥,胸内压增加,减少心输出量,迷走神经刺激也起作用。

5)血管运动性晕厥:正常人直立时可发生轻度的血压下降,但不产生症状。但当保持直立时脑血流量稳定的血管反射受损时,将会发生晕厥。药物可能是最常见的原因,年老体弱更易发生。吩噻嗪类、抗高血压药、利尿药、动脉舒张药、左旋多巴、钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂、三环类抗抑郁药和锂盐均可致。一些神经系统疾病也可产生体位性低血压,这些疾病包括周围神经病,特别是糖尿病性周围神经病;影响脊髓外侧束的疾病,如脊髓空洞症、多系统萎缩等。体位性低血压也可出现在站立过久,其他产生虚弱或低血压的疾病,也易导致体位性低血压。

6)心源性晕厥:为心脏本身疾病致心排血量突然减少所致,心源性

晕厥较少和体位、姿势、特殊的诱因有关,晕厥前症状较少,患者可有胸前不适感。心源性晕厥最常发生于完全性房室传导阻滞和脉率 ≤ 40 次/分的患者。长QT综合征(0.47~0.65秒)由于心脏骤停和脑缺血,可以出现癫痫发作或晕厥,治疗是给予 β 受体阻滞剂。在置入Holter 1.5年内,60%~80%不明原因晕厥者的病因得以明确,绝大多数为缓慢性心律失常,主要为间歇发生的房室传导阻滞。

7)椎基底动脉系统严重动脉粥样硬化所致的短暂脑缺血发作是晕厥的一个少见原因,由于脑干网状结构缺血导致发作,患者还可出现脑干、小脑和枕叶功能障碍的症状。

(二) 癫痫性发作和癫痫

癫痫是大脑皮质神经细胞阵发性、突发的不正常兴奋(速度过快放电)所造成的临床表现,常伴有意识障碍及异常的动作。至少有两次发作才可称之为癫痫,一次发作称之为癫痫性发作。如果发生反复性全身或局部肌肉抽动,则为抽搐或惊厥。惊厥在代谢异常(如尿毒症、低血糖、高血糖和肝功能衰竭)、中毒(如药物过量或戒断综合征)以及感染性疾病(如脑膜炎和脑炎)中很常见,这类疾病患者发生的惊厥不能诊断为癫痫,尽管有时需要使用抗癫痫药来迅速控制发作,但当患者病情好转后通常不必继续用药。当患者连续重复发作,发作间隔很短,而期间意识未能回复时,或发作时间长达30分钟以上者称为癫痫持续状态。此时需紧急处置,以免脑部缺氧而严重受损。一般来说,癫痫的原因可分为先天的遗传因素与后天的脑组织损伤因素。多数病例的病因不明,尽管脑血管病是老年癫痫患者较常见的病因,但是在大于65岁的患者中,仍有25%~40%病例的病因不明。诊断癫痫需先确定患者有癫痫发作。癫痫发作包括临床症状与异常脑波。患者在求诊时往往无脑波记录,因此发作症状即成为诊断的重要依据。脑电图是诊断癫痫的最好工具,有疑似癫痫发作的患者,如果脑电波出现异常的发作性阵发波,就可以确定诊断。由阵发波的形态与位置,可帮助癫痫的分类和病灶的定位。

癫痫性发作,不像晕厥,与体位无关,癫痫性发作常伴有尿失禁和发作后的意识模糊或昏睡,而晕厥很少见。发作前的虚弱感和头昏感及出汗在癫痫性发作不常见,在复杂部分性发作,意识丧失或意识障碍常伴有自动症和一些不自主运动,眼球上视和肌肉强直痉挛是癫痫最早和最常见的表现,而晕厥时少见并出现较晚。其他全身性疾病也可与癫痫性发作混淆,应加以鉴别。

(三) 一般癫痫症的治疗

确定癫痫的诊断后,应先寻找可治疗的病因,如代谢性障碍(电解质紊乱、低氧血症、血液酸碱失衡、内分泌障碍等)、脑膜炎、慢性硬脑膜下血肿、脑瘤等,应及时给予必要治疗。

避免再发的药物有多种,需依癫痫种类来选择药物。

(四) 癫痫持续状态的治疗

此是神经病学急症,需尽快加以控制,其治疗重点为:

- (1) 确保呼吸道畅通:先马上放入硬式经口式气道管,可同时防止舌头咬伤。必要时气管插管。
- (2) 给予氧气。
- (3) 建立静脉通道,同时抽血做全套生化检查及血气分析。
- (4) 静脉点滴生理盐水,内加复合维生素 B。
- (5) 可能存在低血糖时,可在抽血后立即给予一支 50% 的葡萄糖溶液(20ml)。
- (6) 静脉注射抗癫痫药物。

特别提示

1) 地西洋为救急第一线药物,通常先用 10mg 静脉注射,速率为 2mg/min。无效时,可重复 1 剂(小儿 0.5mg/kg,不可超过 10mg),总量可至 30mg。需注意呼吸抑制问题,注射前要先有气管插管的准备,对心率过慢及血压偏低的患者,不可注射太快,因可能引起心跳暂停及血压快速下降,另外亦可选择注射劳拉西洋 4mg(0.05~0.1mg/kg),速率为 2mg/min。

2) 随后可立即给予苯妥英钠负荷量静脉注射,因为地西洋并不能防止再发。其用法为 15~18mg/kg 入 0.9% 生理盐水中。速度为 25~50mg/min。注射太快会引起心跳暂停或低血压,尤其当患者先前亦注射过地西洋时。另外注意苯妥英钠不可和其他药物混合注射。

3) 如经过以上治疗癫痫持续状态仍未停止,有以下几种方案可供选择。最常用且最可靠的是静脉注射苯巴比妥钠,直到发作停止或总量用至 10~15mg/kg,但呼吸抑制作用很强,也会使血压下降,一般要先插气管内管及呼吸器帮助呼吸。静脉点滴速度为 100mg/min;或地西洋 50~100mg 加于 5% 葡萄糖液 500ml,速度为 40ml/h 点滴 12 小时;或咪唑安定,先给予 0.2mg/kg 的负荷量,然后给予每小时 0.1~

0.4mg/kg;或德巴金 10~15mg/kg 负荷量以 3~5 分钟推注,然后 0.5~1mg/(kg·h),24 小时不超过 2500mg。如果以上治疗均无效果,则应赶快请麻醉科医师进行全身麻醉。

4)患者为孕妇时,以上药物均不适用,应马上请妇产科医师给予硫酸镁或其他方法治疗。

意识障碍

意识障碍的原因很多。意识障碍的患者,应一方面赶快找原因,一方面给予紧急处理。

(一)意识障碍的原因和鉴别诊断

意识障碍的原因,可借助下列英文字母代码法来帮助记忆和诊断。(AIUEO—TIPS)

A:alcoholism 及相关问题(维生素 B₁ 缺乏症,戒酒综合征等)

I:Insulin 有关糖尿病性昏迷症(酮症酸中毒昏迷、高渗性昏迷、低血糖等)

U:Uremia 及其他代谢性障碍(肝性脑病、呼吸衰竭、电解质不平衡、内分泌障碍等)。

E:Encephalopathy 脑部病变如脑卒中、癫痫、脑肿瘤等。

O:Opiate 等镇定剂、麻醉药等引起。

T:Trauma 脑部外伤。

I:Infection 感染症如脑炎、脑膜炎、败血症等。

P:Psychiatric 精神疾病(癔症、精神分裂症、抑郁症等)。

S:Syncope 因心脏病、失血过多、姿势性低血压等引起急性脑缺血而昏厥。

意识障碍可以根据神经系统检查进行临床诊断,特别是对外界刺激的反应。分别诊断为嗜睡、昏睡和昏迷。偶尔真正的意识水平很难确定,如紧张症、严重的抑郁症、运动不能伴失语等。意识模糊和谵妄指无注意力、精神内容改变的状态,有时对唤醒呈过度而非低水平反应,这些状态可以和嗜睡、昏睡或昏迷交替变化。

闭锁综合征:脑桥基底部病变,产生低位脑神经和四肢麻痹,觉醒和呼吸保留,初看,患者呈无反应状态,但检查发现患者可通过眨眼或眼球上下运动进行交流,表示是或否。

植物状态:大面积脑损害后仅保存间脑和脑干功能的意识障碍并持续 3 个月以上为植物状态,患者存在睡眠觉醒周期,心血管、呼吸功

能保留,刺激出现原始反射,但感受不到自身和环境的存在。

(二) 意识障碍的紧急处理

在评价意识障碍患者时,首先需检查和处理威胁生命的疾患。

(1) 确保气道畅通:防止误吞,排除食物,分泌物。有呕吐可能时,宜侧躺。可放经鼻或经口气道管,必要时气管内插管。

(2) 建立静脉注射管道。

(3) 给予维护基本生命体征所需的治疗。

(4) 然后针对鉴别诊断的可能性,赶快做实验室、放射科等检查,并请相关医师会诊。针对最可能的诊断,先对重点尝试治疗,并仔细评估其结果。

眩晕

眩晕常因第八对脑神经中的前庭神经或相关结构(如内耳、脑干、小脑等)的功能障碍而产生。患者有天旋地转或自身不稳的感觉,常伴有恶心,甚至呕吐。眩晕的原因、鉴别诊断及基本处置如下:

(一) 良性阵发性体位性眩晕

这种迷路功能障碍的疾病较梅尼埃病(Meniere)病更常见,为头的位置快速改变时所诱发,尤其是卧倒时或在床上翻转时、弯腰和站起及头后仰时,以发作性眩晕和眼震为特征,通常在1分钟内症状达高峰,然后消退,可反复发作。应做头部和身体姿势的测验,有时可诱发短暂的眼震(约10秒钟),但重复操作时,则减轻或不发生,即所谓有易疲劳性,一般认为是后半规管的耳石钙化所致。多数在几周内自行痊愈,但可再发。应该指出的是,位置的突然变化,特别是头位变化诱发的眼震和眩晕或使这些症状加重,可见于任何的迷路前庭病变,如Meniere病、椎-基底动脉卒中及后颅窝肿瘤等疾病。

处置重点:

(1) 发病期间,避免头部和身体突然改变。

(2) 向患者充分说明病情,让其安心,宜减少操作。

(3) 如上述方法无效,可给予抗组胺药或地西泮等药物,并请耳鼻喉科医师会诊。

(二) 椎-基底动脉供血不足

由于脑干、小脑缺血引起的眩晕,并伴有其他神经学异常,怀疑该

病时,仔细的脑神经检查非常重要,并应做脑血管超声检查。强烈怀疑时,应安排 MRI 检查。

处置重点:请参考短暂脑缺血发作治疗。

(三)梅尼埃病

常于中年时发病,会不定期重复发作。发作前,会有听觉障碍或耳鸣加剧的现象。即耳鸣、耳聋和眩晕三种症状。病因可能为内耳迷路的水肿。

处置重点:

特别提示

- (1)请耳鼻喉科医师共同诊治。
- (2)严重发作,可考虑静注7%的碳酸氢钠20ml。
- (3)可口服减缓症状的药物如抗组胺药或地西洋等。

(四)前庭神经细胞炎

为突然严重的眩晕伴呕吐和眼震,无耳蜗症状。可能是上呼吸道或鼻咽部的病变所引起,与病毒感染有关,多为良性,常可在几周内恢复。

(五)小脑桥脑角肿瘤

症状以单侧耳鸣及听觉障碍为主,有时会出现眩晕或第七对脑神经的麻痹。大多数为听神经瘤,应手术治疗。

(六)精神功能性眩晕

如过度换气综合征、癔症等,有时会以眩晕为主诉,仔细问其病史,通常没有真正的天旋地转的感觉,更不会有眼震。若能很清楚地问出典型的病史,则多数的检查是不必要的。

(七)体位性或姿势性低血压

突然坐起或站起时,因血压急剧下降,引起脑干缺血而产生眩晕,基本上与椎-基底动脉缺血相关,但一般不会有脑神经障碍。

处置重点:

- (1)姿势的改变要慢。
- (2)避免服用引起体位性低血压的降压药物、心血管药物等。
- (3)检查有无潜在的心脏病和动脉疾病等。

(4) 避免水分不足。

第三节 神经系统疾病的辅助检查

腰椎穿刺和脑脊液检查

(一) 适应证

腰椎穿刺只能在对患者进行了临床评估并考虑其可能的价值和风险后才进行。脑脊液检查对中枢神经系统感染、蛛网膜下腔出血、脑膜恶性病变、脱髓鞘性疾病和中枢神经系统血管炎及脑卒中的鉴别诊断是重要的。

(二) 禁忌证

(1) 颅内压明显升高, 怀疑后颅窝肿瘤, 有脑疝迹象或危险者。

(2) 穿刺部位皮肤、皮下组织或脊柱有感染, 穿刺易将感染带入中枢神经系统时。

(3) 血小板减少和其他出血素质及溶栓抗凝治疗患者, 腰椎穿刺后易出现蛛网膜下腔、硬膜下腔或硬膜外腔出血, 血小板低于 $50 \times 10^{12}/L$, 只有临床适应证非常迫切时, 才行腰椎穿刺。

(三) 并发症

并发症包括脑疝、脊髓压迫恶化、头痛、背痛和根性症状、蛛网膜下腔出血等。最常见的是腰穿后头痛, 由脑脊液从硬膜孔持续漏出引起的低颅压所致。坐、立位时症状加重, 平卧时缓解。可持续 2~8 天, 重者还可伴有恶心、呕吐。

特别提示

为预防腰穿后头痛, 尽量选小号穿刺针, 进针时针尖斜面应与脊柱轴线平行。腰穿后至少去枕卧位 4~6 小时。为减轻腰穿后头痛, 应多喝水, 卧位休息, 必要时可静脉输入生理盐水。

(四) 方法

(1) 一般选择腰椎₃₋₄间隙进针, 相当于两侧髂嵴连线中点。亦可

选择下一或上一腰椎间隙。儿童不宜在腰椎₂₋₃间隙及以上穿刺,以免损伤脊髓。

(2)一般患者宜侧卧位,背部与床面垂直,头向胸部俯屈,两膝弯曲至腹部,使椎间隙尽量增宽。

(3)选定穿刺部位后,消毒皮肤,戴无菌手套,以垂直于背部或稍向头端方向缓慢进针4~6cm深度(儿童2~3cm),当针尖穿过韧带和硬膜时可感到阻力突然消失的“突破感”,此时针尖即已进入蛛网膜下腔。

(4)缓慢抽出针芯,即可见脑脊液流出。

(5)压腹试验可了解穿刺针头是否在椎管蛛网膜下腔内:用手掌深压腹部,可见脑脊液压力迅速上升,去除压力后,压力迅速下降,如穿刺针不通畅或不在蛛网膜下腔内,则压腹时压力不升,测压前,患者应双下肢稍伸,头恢复至自然位,全身放松。

(6)待压力测定后,一般将脑脊液分别收集于3个无菌试管中。第1管做细菌培养,第2管做化学分析和免疫学检查,第3管做一般性状及显微镜检查。每管收集1~2ml。脑脊液标本必须立即送验和及时检查。放置过久则出现细胞破坏、变性;存放中的脑脊液葡萄糖也会分解,使之含量降低,细菌自溶可影响细菌检出率等。若压力过高可将针芯插入,半堵针孔,使脑脊液缓慢流出,此时留取脑脊液不可过多,也不可进行动力试验。

(7)术毕,将针芯插入后再拔出,局部涂以碘酊,覆盖消毒纱布并用胶布固定。术后患者去枕卧位至少4~6小时,以免引起术后低颅压性头痛。并应注意观察病情变化,防止脑疝形成,尤其是有高颅内压者。

(五)常规检查

1. 脑脊液压力 应常规用测压管测压。包括初压(取脑脊液前)和终压(取脑脊液后)。通常所说的压力均指初压。正常成人侧卧时的压力为80~180mmH₂O,高于200mmH₂O为颅内压增高,低于70mmH₂O为颅内压降低。

在脊髓病变疑有椎管梗阻时,可行压颈试验(Queckenstedt's test)。压颈试验前应先做压腹试验,以了解穿刺针头是否在椎管内。压颈试验有指压法和压力计法。前者是用手指压迫颈静脉,后者是将血压计气带轻缚于患者的颈部,测定初压后,迅速充气分别至20mmHg、40mmHg和60mmHg,记录脑脊液压力变化直至压力不再上升为止;然后迅速放气,记录脑脊液压力至不再下降为止。正常情况下压颈后脑脊液压力迅速上升100~200mmH₂O以上,解除压颈后,压力迅速下降

至初压水平。如在穿刺部位以上有椎管梗阻,压颈时压力不上升(完全梗阻)或上升、下降缓慢(部分梗阻),称为压颈试验阳性。如压迫一侧颈静脉,脑脊液压力不上升,但压迫对侧上升正常,常提示该侧的横窦闭塞。有颅内压升高或怀疑后颅窝肿瘤者,不应做压颈试验,以免发生脑疝。

2. 外观 正常脑脊液无色透明。

特别提示

(1)若脑脊液为血性或粉红色,多提示颅内或脊髓腔内有出血。可用三管连续接取脑脊液,前后各管为均匀一致的血色,或离心后上清液呈淡黄色或黄色,表明为非损伤性出血,如SAH;前后各管的颜色依次变淡,提示为穿刺损伤出血;离心后上清液无色透明,提示为穿刺损伤或新鲜出血。

(2)若脑脊液呈淡黄色或红黄色,提示脑或脊髓有出血,红细胞已破坏。由于炎症、肿瘤,脑脊液循环受阻,脑脊液中蛋白质含量增高而呈黄色,甚至金黄色,其黄变程度与蛋白质含量成正比。当脑脊液蛋白含量极高(多超过 10g/L)时,脑脊液离体后不久自发凝固,称为Froin综合征。

(3)若脑脊液混浊呈云雾状,通常是由于白细胞数超过 $300 \times 10^6/\text{L}$ 所致,蛋白质含量增加或含有大量细菌、真菌等也可使脑脊液混浊;结核性脑膜炎常呈毛玻璃样微混;而化脓性脑膜炎常呈明显混浊。

3. 细胞数 正常脑脊液不应有红细胞。白细胞数成人为 $(0 \sim 5) \times 10^6/\text{L}$,儿童为 $(0 \sim 10) \times 10^6/\text{L}$,超过 $10 \times 10^6/\text{L}$ 为异常。白细胞增多常提示中枢神经系统有炎症;红细胞增多提示有出血。急性细菌性感染早期,常出现多核白细胞增多;结核或真菌性脑膜炎常出现单核白细胞增多,但在早期也可出现多核白细胞增多。

4. Pandy 试验 为蛋白质定性试验。正常人多为阴性,部分正常脑脊液亦可出现极弱的阳性结果。具有所需标本量少,灵敏度高,操作简便和结果易于观察等优点。

(六)生化检查

1. 糖 取决于血糖的水平,正常值为 $2.5 \sim 4.4\text{mmol/L}$ ($50 \sim 75\text{mg/dl}$),为血糖水平的 $50\% \sim 70\%$ 。糖明显减少见于化脓性脑膜炎,轻至中度减少见于结核性或真菌性脑膜炎以及脑膜癌。增高见于血糖增高的情况。

2. 氯化物 正常值为 120 ~ 130mmol/L(700 ~ 750mg/dl), 较血氯水平高。细菌性和真菌性脑膜炎时, 含量减低, 尤以结核性脑膜炎明显。此外血氯降低时也下降。

3. 蛋白质 正常值为 0.15 ~ 0.45g/L(15 ~ 45mg/dl), 增高见于中枢神经系统感染、脑肿瘤、脑出血、脊髓压迫症等疾病, 其中尤以椎管完全梗阻、听神经瘤增高显著。降低见于腰穿或硬膜损伤引起的脑脊液丢失、身体极度虚弱和营养不良者。

4. 特殊检查

(1) 细胞学检查: 用脑脊液离心沉渣涂片进行细胞分类, 并可发现肿瘤细胞。正常脑脊液细胞主要是小淋巴细胞, 其次是单核样细胞。化脓性脑膜炎可见中性粒细胞增多; 结核性脑膜炎呈混合细胞反应; 脑寄生虫病以嗜酸性粒细胞增多为特征; SAH 可见吞噬细胞, 根据吞噬物(红细胞、含铁血黄素、胆红素)推断出血时间及有无再出血。

(2) 细菌学检查: 对各种脑膜炎都应做脑脊液的细菌学检查, 包括涂片和培养, 还可动物接种。疑有真菌性脑膜炎可做墨汁涂片检查。革兰染色可查找革兰阳性球菌、阴性杆菌。抗酸染色可查找结核菌。结核性脑膜炎的脑脊液静置 12 ~ 24 小时后, 可见表面有纤维的网膜形成, 取此膜涂片检查结核杆菌, 阳性率较高。可用新鲜脑脊液直接涂片, 快速查找病原体。

(3) 蛋白电泳: 脑脊液蛋白电泳的正常值(滤纸法)为前白蛋白 2% ~ 6%, 白蛋白 44% ~ 62%, α_1 球蛋白 4% ~ 8%, α_2 球蛋白 5% ~ 11%, β 球蛋白 8% ~ 13%, γ 球蛋白 7% ~ 18%。电泳带的质和量分析对神经系统疾病的诊断有一定帮助。前白蛋白降低见于神经系统炎症, 升高见于脑萎缩、脑积水及中枢神经变性病; 白蛋白减少多见于 γ 球蛋白增高症, α 球蛋白增高主要见于中枢神经系统感染早期; β 球蛋白增高见于肌萎缩侧索硬化和退行性病变; γ 球蛋白增高多见于脱髓鞘疾病和中枢神经系统感染。

(4) 免疫球蛋白: 正常脑脊液免疫球蛋白含量极少, 其中 IgG 为 0.01 ~ 0.04g/L(1 ~ 4mg/dl), IgA 为 0.001 ~ 0.006g/L(0.1 ~ 0.6mg/dl), IgM 不能测出。脑脊液 IgG 增高见于多发性硬化等许多神经系统免疫性疾病。脑脊液 IgG 指数 = (脑脊液 IgG/血清 IgG)/(脑脊液白蛋白/血清白蛋白), 正常值 ≤ 0.7 , 如 IgG 指数 > 0.7 则为异常, 提示脑脊液免疫球蛋白增高来源于中枢神经的合成。脑脊液 24 小时 IgG 合成率的测定, 以及脑脊液寡克隆 IgG 带(oligoclonal IgG bands, OB)检测, 均是中枢神经系统内自身合成免疫球蛋白的标志, 脑脊液髓鞘碱性蛋白的测定已被广泛应用于多发性硬化等疾病的辅助诊断。脑脊液髓鞘

碱性蛋白升高是活动性脱髓鞘病变指标,一般其值 $>8\mu\text{g/L}$ 时为异常。

(5)脑脊液特异性抗原抗体检测:对一些中枢神经系统感染性疾病的诊断有较大的帮助。如脑膜炎球菌抗体检测、乙型脑炎病毒抗体检测分别有助于流脑和乙脑的早期诊断。脑脊液螺旋体荧光抗体吸收试验对神经梅毒,麻疹病毒抗体效价测定对亚急性硬化性全脑炎,囊虫补体结合试验和囊虫酶联免疫吸附试验对脑囊虫病等,均起着重要的诊断作用。用单克隆抗体技术检测脑脊液中的癌细胞,不仅有助于癌性脑病的早期诊断,而且还可鉴定癌细胞的来源。

(6)其他特殊检查

1)酶:酶活性测定对某些中枢神经系统疾病的诊断及预后可能有一定意义,但尚缺乏诊断的特异性,有待进一步研究。

2)神经生化物质:脑脊液乙酰胆碱、儿茶酚胺等神经递质的测定,有助于了解中枢神经系统的活动与代谢情况,对某些药物疗效的观察也起一定的作用。

3)分子生物学:临床已采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)。用于单纯疱疹病毒脑炎等的早期诊断,此方法有快速、敏感、特异性高的优点。

神经影像学检查

电子计算机 X 射线断层成像(CT)和磁共振成像(MRI)是神经系统病变诊断的核心影像方法。CT 耗时较少,费用较低,但目前 MRI 是检测颅内和脊髓病灶的“金标准”。

(一)电子计算机 X 射线断层成像

电子计算机 X 射线断层成像(computerized tomography, CT)是多角度 X 射线透过人体以后的衰减信号由电子检测器接收,再将这些 X 线衰减信号转换成数字信号,经计算机处理得出该薄层断面各点的吸收系数空间分布,重建出人体断层图像,图像上每个像素都有一定的灰度,代表对应组织的密度,在 CT 上称 CT 值。

现 CT 机可扫描 1~2mm 薄层,在 2~3 分钟的时间内即可完成整个颅脑扫描。CT 影像也愈来愈清晰。在 CT 片上,骨和血肿等 X 线衰减较大,表现为增白的高密度阴影;而软组织和水肿等 X 线衰减较小,表现为灰黑色的低密度阴影。一般颅脑扫描以眶耳线为基线,即眼外眦和外耳口连线,平行于此平面,每层 10mm,扫描 12 个层面。CT 能清晰显示绝大部分脑的结构性病损,如脑外伤、脑出血、SAH、脑梗死、脑

肿瘤、脑积水、脑萎缩、脑寄生虫病等,但对颅底及后颅凹的病变,由于骨质伪影的影响,分辨率较差。

螺旋 CT(helical CT)采集高分辨率的、各向同性的三维数据,可进行任意层面、间隔及不同方式的图像重建。由于扫描速度的提高,显示造影剂的动脉期、毛细血管期和静脉期,从而促进了 CT 血管造影技术的迅速发展。CT 血管造影的优点是显示脑血管图像质量稳定,受患者运动影响较小;并可同时显示脑组织,了解血管与脑组织的关系,还可识别钙化病灶。主要缺点在于空间分辨力不如常规脑血管造影,不能评价血流量和流速。

(二) 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)

对大部分中枢神经系统病变来说, MRI 较 CT 更清楚,并可清楚地显示脑干及后颅窝病变,且对人体无放射性损害,但对骨、钙化病灶及出血性病变显示不如 CT。体内有某些金属植入物的患者,尤其是心脏起搏器、耳蜗植入物、较早的动脉瘤夹、眼球内的金属异物以及植入的神经刺激器绝对禁忌 MRI。

MRI 能提供多方位和多层面的解剖学信息。MRI 可有多种扫描成像方法,如 T_1 加权像、 T_2 加权像、FLAIR 图像等。

MRI 图像呈黑色时,称为低强度信号,也即长 T_1 加权像,或短 T_2 加权像。图像呈白色时,称为高强度信号,也即短 T_1 加权像,或长 T_2 加权像。在 T_1 加权像上:脂肪 T_1 短,呈白色;脑与肌肉 T_1 居中,呈灰色;脑脊液 T_1 长,呈黑色。在 T_2 加权像上:脑脊液 T_2 长,呈白色;而脑灰质呈黑色,脑白质呈灰色。空气和骨皮质,无论在 T_1 或 T_2 加权像上均为黑色。而心腔和大血管,由于血液流动迅速,测不到磁共振信号,因此在 T_1 和 T_2 加权像上均呈黑影,此现象称流空效应。利用这一效应可使心腔和血管显影。FLAIR 图像呈 T_2 加权,脑脊液为低信号,检测病灶更敏感。

在脊髓 MRI 成像时,可获得冠状、矢状和横轴三位像,对脊髓内病变较 CT 显示清楚。

静脉注入造影剂行 MRI 增强扫描,临床常用的造影剂为顺磁性造影剂(Gd-DTPA),对肿瘤和炎性病变可提供重要信息。可以显示在 CT 上难以检出的小的脑部转移瘤、神经鞘膜瘤、下丘脑胶质瘤以及癌性脑膜病等。

功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)是研究活体脑神经细胞活动状态的一项新技术。此项技术已用于脑部手术前的评估,如通过标记肿瘤与功能区之间的关系,最大程度地切除肿瘤,同时使功能区得到

保护;也用于认知功能的研究,以及卒中患者脑功能恢复的评价等。

磁共振弥散加权(diffusion-weighted images, DWI)及灌注加权(perfusion-weighted images, PWI)也是近年来临床应用的磁共振成像新技术。急性脑缺血最初1~2小时, T_1 和 T_2 加权像均不能显示出病灶,而在弥散加权像上能显示病灶。灌注加权像还可显示出缺血区的局部脑血容量和局部脑血流量的下降。因此进一步提高了对脑血管病的诊断能力。联合DWI和PWI,可判断脑梗死的半暗带,为脑梗死溶栓治疗提供依据。

磁共振成像血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)可清楚显示颅内大血管,如Willis动脉环,大脑前、中、后动脉及其主要分支,有不需注入造影剂、不需插管、无放射损伤等优点。缺点是信号变化复杂,对血管病变有夸大效应。临床上,MRA主要用于颅内动脉瘤、脑血管畸形、颅内大血管闭塞性疾病等,已替代相当部分的常规血管造影检查、数字减影血管造影。

(三) 脑血管造影

是将造影剂注入动脉内,在造影剂随血流通过颅内的过程中,摄取头颅X线影像,包括动脉期、毛细血管期和静脉期。双侧颈动脉和椎动脉造影称全脑血管造影。通常采用股动脉或肱动脉插管法。目前脑血管造影已被数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)所取代,该技术先将组织X线图像转变成数字信号输入电子计算机并储存,再将注入造影剂后获得的第二次图像也输入计算机内,然后进行减影处理,只保留下充盈造影剂的血管图像,使脑血管显像更清晰。常用含碘造影剂,如泛影葡胺等。DSA是目前显示脑血管最灵敏的方法,对细小血管也能清晰显示。主要适应证是头颈部血管病变,如脑动脉瘤、血管畸形、血管狭窄等。脊髓血管造影(angiography of spinal cord)目前也采用数字减影血管造影技术,以诊断脊髓血管畸形和脊髓动静脉瘘等。

(四) 单光子发射计算机断层扫描

单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)使用发射单光子(γ 射线)的放射性核素,由旋转探头上的 γ -照相机在不同的方位多次采集体内核素的分布信息,应用断层扫描和影像重建技术,进行各层面脑组织放射性核素显像。

脑血流显像放射性生核素标记物常用 ^{99m}Tc -HM-PAO和 ^{99m}Tc -ECD。这些放射性药物注入血液循环后,可通过正常的血脑屏障,快速

进入脑组织,其在脑内的分布与局部脑血流量成正比,了解脑血流和脑代谢,临床应用于短暂脑缺血发作、早期脑梗死、帕金森病、癫痫、痴呆及脑生理功能活动等研究。

脑内受体显像放射性核素标记物(如 ^{123}I -IBZM 和 ^{123}I - β -CIT)进入脑组织与受体结合后,经 SPECT 可获得脑内多巴胺受体分布图,并可根据显像剂与受体的结合密度及结合离解常数,推算出受体的数量和活性。临床用于帕金森病、Hunting-ton 病以及精神病的病理生理和药理研究。

(五) 正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)

PET 是一种无创性的探索人脑生化过程的技术,它既能检测脑组织的局部脑血流,也能检测局部脑代谢率。PET 灵敏度和分辨率均较高,定量分析精确,是目前最理想的定量代谢显像技术。但 PET 使用发射正电子的放射性核素,如 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{50}O 、 ^{18}F -脱氧葡萄糖和 ^{18}F -多巴,其半衰期都很短,必须就近配备加速器和标记室。因此 PET 仪器设备昂贵,仅少数大医院能进行该项检查。

PET 目前主要用于术前的癫痫病灶定位,早期诊断 Hunting-ton 病和帕金森病、Alzheimer 痴呆和血管性痴呆,鉴别帕金森病、帕金森综合征,也用于脑肿瘤的分级和肿瘤组织的鉴别。PET 对认知和行为的大脑皮质功能研究以及脑缺血病理生理学研究也有十分重要的价值。

神经电生理学检查

(一) 脑电图

脑电图(electroencephalography, EEG)是将脑部自发的电活动经电子放大器放大 100 万倍描记出来的曲线图,用以了解脑功能状态。

1. 检测方法 一般在清洁去脂的头皮上,按规定部位放置 15~21 只电极。开颅手术时电极可直接置于暴露的大脑皮质表面,也可将电极插入颞叶内侧的海马及杏仁核等较深部位。记录颞叶底部的电活动可增加鼻咽电极、蝶骨电极或鼓膜电极。常规脑电图至少记录 20~30 分钟,包括安静闭目状态(3 秒)、睁眼过度换气(3 分钟,每分钟 20 次)。可通过一些特殊的手段诱发不明显的异常电活动,如闪光刺激、睡眠、静脉注射戊四氮等。有时需进行脑电图监测。进行闭路电视脑电图和录像监测可同时观察到患者的情况及脑电图变化。携带式脑电图监测仪可将脑电信号连续 24 小时记录在随身携带的记录仪上。

2. 正常脑电图 在清醒状态下,健康成人脑电图的基本节律是8~13Hz的 α 节律,波幅20~100 μ V,约占75%,主要分布在枕部和顶部。全头 α 频率变化不超过2Hz,两侧对应区不超过0.5Hz,两侧波幅差可达30%。在额中央区有少量 β 波,频率为14~30Hz,波幅低于25 μ V。额颞区有少量 θ 波,频率为4~7Hz。频率4Hz以下为 δ 波,清醒状态下几乎没有,但入睡可出现,且由浅入深逐渐增多。 θ 波和 δ 波称为慢波。在声光刺激或精神活动时, α 节律消失,代之以低波幅 β 波。过度换气时,约80%的儿童和30%的成人出现高波幅的慢波节律,不应认为是异常。

正常脑电图与年龄密切相关。初生时婴儿以 δ 波为主,随着年龄增加,慢波逐渐减少,而 α 波逐渐增多,至14~18岁时接近于成人脑电图表现。脑电图在睡眠时与清醒时完全不同。在非快速眼动相(NREM)的第1期(困倦期),清醒时的 α 节律消失,代之以低波幅慢波;第2期(浅睡期)出现睡眠纺锤波(12~14Hz);第3、4期(深睡期)出现广泛性分布的高波幅慢波。在快速眼动相(REM)则出现低电压、混合频率的脑电活动。

3. 异常脑电图 脑电图偏离正常范围即称为异常。常见的异常表现包括:①慢波增多。②出现异常波,如棘波、尖波、棘慢复合波、多棘复合波、三相波等。③波幅改变,其中以波幅降低比较有意义。

广泛性脑电图异常可根据异常程度分为:边缘状态,轻度异常,中度异常和重度异常。

4. 脑电图的临床 应用脑电图是目前监测脑功能的一个最敏感指标,不同病因的中枢神经系统疾病可以出现相同的脑电图异常表现,而同一种脑电图异常表现也可由多种病因引起。

特别提示

脑电图在临床上最大的应用价值在于帮助癫痫的诊断,可帮助癫痫的分型,指导治疗。如棘波、尖波、棘慢复合波等,是癫痫诊断的强有力证据,高度节律失调对婴儿痉挛的诊断;双侧同步对称3Hz重复出现的棘慢复合波对失神小发作的诊断等。此外周期性偏侧以额颞区为重的痫样放电现象对单纯疱疹性脑炎的诊断;周期现象对亚急性硬化性全脑炎及广泛性周期性尖波对Creutzfeld-Jakob病的诊断;低电压脑电图对Huntington病的诊断;电静息($<0.5\mu$ V)对脑死亡的诊断等也都有重要价值。

(二) 肌电图和神经传导速度测定

肌电图(electromyography, EMG)是用表面电极或针电极,通过电子放大技术,记录肌肉在安静状态、随意收缩及周围神经受刺激时各种电生理特性的技术,用以判定神经和肌肉功能,诊断神经和肌肉疾病。包括神经传导速度、重复神经电刺激、单纤维肌电图、精确分解肌电图及巨肌电图等。

1. 正常肌电图 正常肌肉静息时无电活动。当检查针电极插入肌肉时,刺激肌纤维产生短暂的电活动,称插入电位。当肌肉收缩时产生运动单位动作电位(MUAPs)。常规肌电图应用的同轴单芯针电极所记录的电位为运动单位动作电位,是电极记录范围内一个运动单位所属肌纤维同步放电的总和。不同程度用力收缩时,由于参与收缩的运动单位数量、频率不同而出现不同的波型,当肌肉极轻微收缩时,只可记录到单个运动单位动作电位,频率5~15Hz,持续时间2~10ms,振幅一般为500~1000 μ V,波形多为双相或三相,称单纯相。四相以上的波则称为多相波。当肌肉中度收缩时,参与的运动单位数目增多,时而较稀疏可分辨出单个运动单位电位,时而密集难于分辨出单个运动单位电位,称混合相。当肌肉最大力收缩时,几乎所有的运动单位参与收缩,呈密集的相互重叠的难以分辨基线的许多运动单位电位,称干扰相。

2. 异常肌电图

(1)插入电位异常:可见纤颤波、正锐波或其他自发电位。插入电位增多或延长见于神经源性和肌源性损害。插入电位减少或消失见于严重肌萎缩、肌纤维化和脂肪组织浸润等。

(2)异常自发电位:①纤颤电位。为肌肉放松时出现的短时限、低电压自发电位,其波形多为双相,起始为正相,时限1~5ms,波幅20~200 μ V,是由于肌纤维失神经支配所致。②正锐波。为失神经支配的多数肌纤维同步放电,时限10~100ms,波幅20~200 μ V。产生机制同纤颤电位。③束颤电位。为运动单位兴奋性增高所致的肌肉自发电位。波形为双相、三相或多相,起始为正相,时限1~15ms,波幅100~600 μ V。

(3)肌强直放电:为肌肉自主收缩或受机械刺激后出现的节律性放电。波幅通常为10 μ V至1mV(10~1000 μ V),频率25~100Hz。

(4)运动单位电位的异常改变:①单纯相和混合相。肌肉重收缩时出现单纯相表明运动单位数量减少75%或更多;出现混合相表明运动单位数量部分减少。②病理性干扰相。肌肉重收缩时,虽肌力减弱,而

电位相位明显增多,波形过分密集,其波幅也低。为肌纤维变性坏死致运动单位变小所致。

3. 肌电图检查的临床意义 主要是帮助诊断及鉴别诊断神经源性损害、肌源性损害和神经肌肉接头病变;帮助确定神经元、神经根、神经丛、周围神经病损害的部位、程度和病程,协助确定周围神经是轴索损害为主还是髓鞘损害为主;对一些肌肉病的诊断等也有重要意义。

神经源性损害的肌电图表现为插入电位延长,常见纤颤电位和正锐波。轻收缩时运动单位电位时程延长、波幅增高、多相波百分比增高;用力收缩时,由于运动单位电位数量减少,呈单纯相或混合相。

肌源性损害的肌电图插入电位一般正常,但也可偶见纤颤电位和正锐波,肌强直时可见肌强直电位。轻收缩时运动单位电位时程缩短、波幅降低、多相波百分比增高。用力收缩时出现病理干扰相。

单纤维肌电图是目前诊断运动终板功能障碍最敏感的方法。重复神经电刺激是检测神经肌肉接头功能的重要手段。对 10Hz 以下的低频重复电刺激,重症肌无力患者呈逐渐递减,波幅递减 15% 以上为异常。对 20Hz 以上的高频重复电刺激,Lambert-eaton 综合征患者呈波幅递增反应,高频刺激波幅递增 $>57\%$ 为可疑异常, $>100\%$ 为异常。

神经传导速度主要包括运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MCV)、感觉神经传导速度(sensory conduction velocity, SCV)、F 波和测定。神经传导速度的主要异常所见是传导速度减慢和波幅降低。运动神经传导速度障碍主要反映髓鞘损害,而感觉神经传导速度障碍主要反映轴索损害。感觉神经传导速度比运动神经传导速度改变更为敏感。F 波是超强电刺激神经干在 M 波后的一个波,由神经回返放电引起。F 波的异常通常提示周围神经近端病变。

(三) 脑诱发电位

当人体的各种感受器受外界刺激时,相对应的神经系统的各个水平就会发生电兴奋产生电位变化。当刺激强度和类型不变时,诱发电位的波形和波幅稳定,且在固定的时间出现,即一定的潜伏期。一般诱发电位波形的命名为:波峰向下为 P,向上为 N,如果在刺激后 100ms 出现的向下的波则称 P100。脑诱发电位可较为敏感地检出亚临床病灶,甚至包括一些 CT 和 MRI 等影像学技术不能显示的中枢神经系统损害。脑诱发电位包括以下几种类型。

1. 体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SSEP) 是通过正中神经和胫后神经的电刺激而产生的,在躯体感觉上行通路不同部位记录诱发电位,主要反映感觉通路的功能。刺激正中神经产生的

体感诱发电位波形包括 Erb 点电位,它是感觉冲动穿过臂丛神经时记录下来的;N13 表示颈髓;N14 表示下位脑干;N18 表示上位脑干;N20 为皮质感受区。胫后神经的体感诱发电位类似于正中神经体感诱发电位,波形成分来自于腰段脊髓灰质、脑干和感觉皮质。

2. 视觉诱发电位 主要用于反映视通路的功能。如果在头皮记录的枕叶皮层对视觉刺激所产生的诱发电位。临床常用黑白棋盘格翻转作为刺激,正常视觉诱发电位为一个由 N75、P100 和 N145 组成的 NPN 复合波。P100 潜伏期最稳定且波幅较高,是惟一可靠的指标。视觉诱发电位异常表现为 P100 潜伏期延长、波幅减低或消失。

3. 脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP) 主要反映听觉通路的功能。通常有 7 个波,以罗马数字 I ~ VII 来表示,分别代表听神经远端、听神经近端或耳蜗核、上橄榄核、外侧丘系及其核团、下丘、内侧膝状体、听辐射和颞叶的电活动。脑干听觉诱发电位可用于听神经瘤的筛查,婴幼儿听力障碍的检测,区分中枢性和周围性眩晕,了解脑干功能和协助确定脑死亡等。

4. 事件相关电位(event-related potential, ERP) 是认知过程中大脑的一种神经电生理改变,潜伏期在 100ms 以上。主要用于各种大脑疾病引起的认知功能障碍的评价,目前应用最广泛的是 P300 电位。

5. 运动诱发电位(motor evoked potential, MEP) 是应用无创伤性电流或磁场,经皮刺激脑运动区或第七颈髓,诱发对侧肢体肌肉出现的复合肌肉动作电位。运动诱发电位为运动通路中枢传导时间的测定提供了客观依据,临床主要用于运动通路病变的诊断。

(四) 神经系统其他辅助检查

1. 颅脑超声检查

(1) 经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD): 是一种利用低频超声波的良好穿透能力,探查颅内动脉血流动力学状态的超声诊断技术。具有无创伤性、体积较小、便于移动的特点。

临床最有应用价值的方面是:①探查狭窄 > 65% 的脑底大动脉。②了解严重狭窄或闭塞血管的侧支循环。③脑血管痉挛的评估和动态观察。④探查动静脉畸形,研究其供血动脉和血流类型。⑤帮助判断脑死亡。较有应用价值的方面包括:镰状细胞病,锁骨下动脉盗血综合征,脑动脉瘤,危重患者手术过程中的脑血流监护,偏头痛,脑血流微栓子的监测等。

(2) 彩色双功能超声:D 型超声(Doppler mode) 诊断仪利用多普勒原理可检测血流速度。B 型超声可显示人体结构的二维切面图像。双

功型超声(duplex mode)诊断仪是B型和D型超声相结合的产物,它用同一探头既显示B型图,又可显示其多普勒频谱。双功型超声诊断仪如同时具备彩色血流显像功能的,则称为彩色双功能超声。颈部二维超声能很好地检测颈动脉内膜、管腔和内膜斑块情况。目前,在很大程度上已取代血管造影。

(3)经颅彩色多普勒双功能超声(transcranial color duplex sonography, TCCD):是彩色双功能超声和TCD相结合的产物。但有时由于所检处血液流速低、位置较深或阴影影响,使TCCD在诊断高度动脉狭窄或完全闭塞时有困难。这时如果应用超声增强剂进行双功能超声检查则可提高检出率。

2. 眼震电图 眼震电图(electronystagmography, ENG)是利用角膜(正电位)与视网膜(负电位)之间存在的电位差,通过电子放大技术,记录眼球运动时眼球电场的变化。它是目前研究眼球运动的一种比较精确的方法,可用于周围和中枢病变的诊断。

3. 电测听 电测听检查为听觉功能检查中比较准确而常用的方法。它利用电声学原理,通过电子振荡装置和放大线路产生各种不同频率和强度的纯音,经过耳机和骨导器传输给受检者,以分别测试各频率的听阈强度。声强以分贝(decibel, dB)表示。检查的记录曲线(听力曲线)称听力图。听力计以正常人的平均听阈为标准零级,即正常青年人的听阈在听力计上为0dB或测听0级。听力减退时需增加声音强度方能听到声音,所增加的强度即为听力损失的程度。

(五)脑、神经和肌肉活组织检查

脑、神经和肌肉活组织检查是对患者少量的病变组织或细胞进行光镜、电镜、生化、免疫组化、病毒学和分子生物学等检查,为临床诊断、治疗和预后的判断提供重要依据。

1. 肌肉活组织检查

肌肉活组织检查对遗传性、炎症性、先天性、代谢性等各种肌肉疾病以及部分神经肌肉疾病的诊断和鉴别诊断均有重要的参考价值。

最常作为活检的肌肉有肱二头肌、三角肌、股四头肌和腓肠肌等。应避免在肌电图检查处取材,切忌选择严重萎缩的肌肉。活检取材时,应在肌腹上方顺肌纤维方向切开皮肤和筋膜,用小止血钳分离小块肌肉,钳住受检肌肉,快刀切断,取下标本。

肌肉活检标本可根据需要进行标本的处理和染色,一般常用石蜡包埋切片,用苏木精-伊红(HE)染色,也可用免疫组化等其他不同的染色技术。为了满足临床快速诊断的需要,可采用快速石蜡包埋切片

法,冷冻切片法。常规组织学可帮助鉴别神经源性损害和肌源性损害,有助于多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎等疾病的诊断。组织化学染色可测定肌肉中各种酶的含量,有助于糖原沉积病等的诊断。免疫组化染色可显示 Duchenne 型肌营养不良患者中 Dystrophin 缺乏等异常。应用聚合酶链反应(PCR)等分子生物学技术可对线粒体疾病进行诊断。

2. 神经活组织检查 神经活组织检查主要适应证是各种原因所致的周围神经病,包括麻风性周围神经病、结节性多动脉炎、原发性淀粉样变性、蜡样脂褐质沉积病、恶性血管内淋巴瘤、异染性白质营养不良、肾上腺脑白质营养不良、Guilain-Barre 综合征、糖尿病性周围神经病和酒精中毒性周围神经病等。

周围神经的活检取材多选择非重要功能部位的浅表皮神经。最常用的是下肢的腓肠神经,原因是该神经走行表浅、易于寻找、仅遗留局部皮肤麻木或感觉丧失。其他的神经活检取材部位包括前臂外侧皮神经,隐神经等。活检取材时,应沿神经走行切开皮肤,剪取 1~2cm 段的部分神经束,应注意神经干的粗细和颜色,不要压迫神经束,以免造成人为改变。

神经活检的标本根据需要进行特定的处理和染色,在光镜和电镜下观察周围神经的数目、体积、形态及髓鞘的变化,为周围神经病变提供诊断依据。

3. 脑活组织检查 脑活组织检查仅适用于无创伤性检查不能确定诊断的脑部病变患者。由于脑活检是一种有创性检查,可能造成严重的后果,因此必须权衡利弊后再做决定。主要用于脑肿瘤、Creutzfeld-Jakob 病、亚急性硬化性全脑炎、脂质沉积病、黏多糖沉积病、脑白质营养不良、急性单纯疱疹性脑炎等疾病。

脑活检取材应尽可能避免脑功能区,若病变表浅、靠近皮层,可采用颅骨钻孔后切开脑膜,锥形切取小块脑组织;有时也可用特制针头做穿刺采取脑标本。若病变组织在脑深部,通常是在 CT 下行立体定向穿刺活检。近年来也可在 MRI 定向引导下脑组织穿刺活检。

第四节 短暂性脑缺血发作

概念

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是脑或视网膜局

灶性缺血导致的一过性、非抽搐性的神经功能障碍,其临床症状大多持续2~15分钟,通常不超过1小时,并且无脑梗死证据,在可能的情况下应行头MRI检查,特别是DWI的检查,以排除脑梗死。TIA可以反复发作。对于动脉粥样硬化性血管病引起的TIA,致命性或非致命性脑梗死的5年发生率为23%,而心肌梗死的发生率为21%,特别对合并有颈动脉病变者。

临床表现

临床症状与累及的动脉供应区域有关。

1. 短暂的单眼全盲(一过性黑矇) 为视网膜中央动脉缺血所致,颈内动脉主干的TIA最具特征性表现为一过性单眼盲及对侧上、下肢程度一样的肌无力。

2. 颈内动脉系统TIA 以大脑中动脉TIA为最多见,其主要表现为以上肢和面舌瘫为主的对侧肢体无力,可伴有对侧肢体感觉障碍、对侧偏盲、记忆障碍、情感障碍、人格障碍及失用等;病变在主侧半球者,还可伴有失语、失算、失读及失写等。

3. 大脑前动脉TIA 表现为精神障碍、人格障碍和情感障碍等,可有对侧下肢力弱。

4. 椎-基底动脉系统TIA 最常见的症状有眩晕、复视、构音障碍、双侧面麻木、共济失调和单或双侧的上下肢体无力或麻木。其他症状按其受累的频率依次有蹒跚、转向一侧、视力模糊、部分性或完全性失明、瞳孔改变、上睑下垂、凝视麻痹和吞咽困难等。此外,该系统的TIA有些特殊表现:①猝倒发作(drop attack),是因脑干网状结构缺血所致,表现为突然四肢无力,跌倒在地,无意识障碍,患者往往在倒地后的数秒钟内能自行起立,不伴任何神经系统体征。②短暂性全面性遗忘症(transient global amnesia, TGA),是支配海马、两侧穹隆及乳头体的大脑后动脉颞支缺血所致,但一般不是动脉粥样硬化性病变,很少发展为脑卒中。其表现为持续数分钟至十几小时的记忆丧失和时间、地点及定向力障碍,但有自知力,能进行谈话、书写和计算,不伴其他神经体征。

病因机制

TIA病因与发病机制至今尚未完全清楚,大多数病例与动脉粥样硬化引起的血管狭窄和溃疡形成有密切关系。

(1)来自动脉粥样硬化部位的纤维蛋白-血小板形成的小栓子为一种解释。

(2)头部血流的改变和逆流:在椎动脉先天性过长、迂曲、硬化及颈椎骨质增生的基础上,当头颈转动时使动脉受压,而出现椎-基底动脉系统缺血症状。

(3)血流动力学改变:在脑动脉狭窄或闭塞的基础上,当血压突然下降时,脑血流量减少,使得靠侧支循环供血区域的脑组织发生缺血性症状。

(4)血液成分改变:某些血液系统疾病,如真性红细胞增多症、血小板增多症、骨髓增生性疾病、白血病、异常蛋白血症、长期应用避孕药、术后、产后等使血液凝固性增高,导致动脉内血流受阻或缓慢,而引起TIA。

(5)脑小动脉痉挛:常由于严重的高血压病和微栓子对小动脉的刺激所致。

诊断

这类患者来诊时,大多均已恢复正常。因此,主要靠患者及陪同者讲述病史方能作出诊断。

特别提示

本病的诊断要点是:①好发于中老年人。②多数伴有高血压病、高脂血症、糖尿病、心脏病等。③发病突然,迅速达高峰,持续数分钟至1小时。④局灶性神经功能障碍完全可用某一脑动脉病变解释。⑤常有反复发作。⑥脑CT或MRI检查排除脑部其他疾病。

CT、MRI应无新的异常发现。必要时再行MRA、DSA及PET检查。在发作期间,FMRI可显示明显的缺血病灶。PET显示缺血病灶比CT、FMRI和MRI敏感,但价格昂贵,不作为常规检查。诊断TIA后应行病因相关检查,如超声心动图可发现心脏瓣膜病变、心内附壁血栓;血管超声检查可发现主动脉弓和颈动脉粥样斑块或血栓;TCD可了解颅内动脉病变情况,对于发作比较频繁者,还可监测颅内血管内的微血栓情况。心电图可发现心律失常、心肌损害等。血液检查血常规了解是否红细胞增多,血生化检查可提示有高血脂、高血糖等危险因素。凝血功能检查了解有否高凝状态。

鉴别诊断

须注意与以下疾病相鉴别:

1. 癫痫 某些癫痫发作时临床表现类似于 TIA。但癫痫表现为神经刺激症状,如肢体麻似放电感或抽动,而 TIA 为神经破坏症状,如肢体麻木感或无力。脑电图有助于区别癫痫与 TIA。

2. 梅尼埃病(Meniere's disease) 椎-基底动脉系统 TIA 表现为眩晕、恶心、呕吐和眼震,应注意与梅尼埃病鉴别。梅尼埃病发病年龄轻,反复发作及伴有耳鸣、听力下降或耳聋,而无脑干局限性神经功能障碍,可区别于 TIA。

3. 晕厥 表现为面色苍白、出冷汗、脉细、血压下降及意识丧失,不伴有任何神经功能受损表现。而椎-基底动脉系统的 TIA 突发性意识丧失少见,此外多伴有脑干体征。

4. 其他 TIA 还应注意与先兆性偏头痛、位于或接近皮质的脑膜瘤、胶质瘤和其他肿瘤,甚至硬膜下血肿的患者偶尔也出现与 TIA 相似的症状,需注意鉴别。

治疗

TIA 的治疗原则是寻找病因,迅速中止发作和预防复发。

1. 病因治疗 如高血压者,应积极稳定血压在正常范围之内;糖尿病者,血糖应控制在正常范围之内;高脂血症者,应积极降血脂治疗;有心脏病者,应进行相应治疗。发现颅内动脉有明显斑块或严重狭窄者,(>70%)可予动脉内放置支架或超声成形术等介入性治疗;不适宜介入性治疗者,可行动脉内膜切除或颅内外动脉吻合术等手术治疗。如为吸烟和酗酒者,应劝其戒禁。

2. 抗凝治疗 抗凝治疗是否可以预防 TIA 患者发展为脑卒中还没有满意的答案,但仍应用于临床,依 TIA 的严重性及患者整体情况,可选择以下一种抗凝治疗方法。

(1) 普通肝素抗凝治疗:一天发作 3 次或一周发作 5 次以上,可迅速进行抗凝治疗。在抗凝治疗之前检查凝血时间、凝血酶原时间和活动度。肝素 100mg 溶于生理盐水 500ml 中,按每分钟 10~30 的滴速静滴,每半小时采静脉血监测凝血时间,调整滴速,直至凝血时间延长至正常的 2~2.5 倍时,维持至 24 小时。如系椎-基底动脉系统的 TIA 发作极为频繁,可用肝素 50mg 加生理盐水 50ml 直接静脉推注以快速达到抗凝

效价,而后再缓慢滴注以维持肝素化状态。在应用肝素的同时,当日口服双香豆素类药物,如华法林5~10mg,次日依凝血酶原时间和活动度再决定华法林用量,继续依监测的指标摸索出有效维持量。一般每日口服2.5mg可使凝血酶原时间和INR分别保持在25~30秒和2.0~3.0。抗凝治疗有较好的效果,但也有一定出血危险性。因此,需严密观察病情变化,如有出血,应迅速中止治疗,改换其他方法,必要时还应止血治疗。

(2)低分子肝素抗凝治疗:不适应上述治疗者,可选用低分子肝素治疗。用法为5000U,腹壁皮下注射,2次/日,连续7~10天。不需监测凝血指标,且较安全,但效果不如普通肝素。

3. 抗血小板治疗 可用于较轻的发作或长期预防性治疗。具体参照第五节脑血栓形成的抗血小板治疗。

4. 其他治疗 扩血管(如倍他定、尼莫地平、桂利嗪)及扩容(低分子右旋糖苷)治疗,中药治疗如丹参、红花、蚓激酶等单方或复方制剂,可用于发作期和长期预防性治疗。

第五节 脑血栓形成

概念

脑血栓形成(cerebral thrombosis)指因血液在脑动脉管腔内凝集,造成管腔狭窄或闭塞,使该动脉所供应的脑组织发生缺血性坏死,出现相应的神经系统受损表现。

病因

(1)动脉粥样硬化是脑血栓形成最常见的病因,引起动脉粥样硬化的最常见的疾病有高血压、糖尿病和高脂血症等。此外,高龄、吸烟和酗酒也是动脉粥样硬化的主要原因。动脉粥样硬化斑块可发生在动脉系统的任何部位,最常见的部位在颈内动脉的近分叉处、大脑中动脉和大脑前动脉及椎动脉起始处。

(2)各种大动脉炎、血栓闭塞性脉管炎、钩端螺旋体感染、系统性红斑狼疮、白塞病、结节性多动脉炎、巨细胞动脉炎、梅毒性动脉炎等,均可导致局部脑血栓形成。

(3)先天性脑动脉发育障碍或外伤等原因引起的动脉畸形也可导

致该动脉血栓形成。

(4)真性红细胞增多症、血小板增多症、高心磷脂抗体、产后、长期口服避孕药、恶病质、严重脱水等因素也可导致脑血栓形成。血浆中同型半胱氨酸增高可以加速动脉粥样硬化,促使动、静脉内血栓形成,是脑血管疾病的一项独立危险因素。

病理

急性期的梗死灶包括中心坏死区及其周围缺血区,后者称为缺血半暗带(ischeme penumb)。中心坏死区的神经细胞均已发生死亡,不可挽救;而半暗带是因血流量降低使其神经细胞功能受抑制,如果能迅速提高血流量,尚可能使其功能恢复,否则可能继续发生坏死。因此临床治疗的主要目的是挽救半暗带的神经细胞。一般来讲,半暗带神经细胞可存活6小时以内,因此,超早期治疗的时间窗为6小时。如果超过此时间窗再通,则脑损伤继续加重,此现象称之为再灌注损伤(reperfusion damage)。

临床表现

本病好发于中老年人,男性多于女性,多在静态状态下发病,尤其是在睡眠中。症状多为突然偏瘫、偏身感觉障碍等,一般不伴有意识障碍、头痛、呕吐等全脑症状。具体临床表现取决于血栓形成的动脉,血栓形成的速度,分为4种类型。

1. 临床类型

(1)完全卒中(complete stroke):发病突然,症状和体征迅速在6小时内达到高峰。

(2)进展性卒中(progressive stroke):发病后的症状呈阶梯样或持续性加重,在6小时至3天发展至完全卒中。

(3)缓慢进展性卒中(chronic progressive stroke):发病后的症状和体征呈缓慢加重至数天、数周,酷似脑肿瘤的临床表现。

(4)可逆性缺血性神经功能缺损(reversible ischeme neurologic deficit, RIND):即脑缺血的临床表现较轻,但持续时间超过24小时,在3周以内可完全恢复。

2. 不同动脉血栓形成的临床表现

(1)颈内动脉血栓形成:典型表现为同侧眼失明,对侧上下肢程度相同的瘫痪,对侧偏盲,发生在优势半球者还出现失语、失读、失算、失

写等。因大面积脑梗死合并脑水肿,出现高颅压所致的头痛、恶心、呕吐、意识障碍,重者发生脑疝而死亡。

(2)大脑中动脉血栓形成:大脑中动脉及其分支是血栓形成的好发动脉。症状和体征取决于血栓形成发生在该动脉的哪一段。一般有以下几种情况。

1)大脑中动脉主干血栓形成:表现为对侧上下肢程度相同的瘫痪、对侧半身感觉障碍、对侧偏盲。发生在优势半球者,还有失语、失读、失算、失写等。由于该动脉所供应的范围也较广,脑梗死面积较大,可致颅内压增高,出现意识障碍,甚至脑疝死亡。

2)大脑中动脉深支血栓形成:主要表现为对侧上下肢程度相同的瘫痪。

3)大脑中动脉皮质支血栓形成:表现为对侧面、舌及上肢为主的偏瘫及偏身感觉障碍,且深感觉及皮层感觉障碍更重。发生在优势半球者,还可伴有运动性失语、感觉性失语、失算、失读、失用等。发生在非优势半球者,可出现体象障碍。

(3)大脑前动脉血栓形成:除有下肢为重的偏瘫和感觉障碍外,还可出现精神症状及大小便障碍。

(4)大脑后动脉血栓形成。

1)皮层支血栓形成:表现为对侧偏盲,但有黄斑回避现象。发生在优势半球者,可出现失读及感觉性失语。一般无肢体运动和深浅感觉障碍。

2)深支血栓形成:主要发生在两条动脉。丘脑膝状体动脉血栓形成者表现为典型的丘脑综合征,即对侧半身感觉障碍,伴有或单独出现对侧半身的自发性疼痛,可出现较轻的短暂性对侧偏瘫。丘脑穿通动脉血栓形成者表现为对侧肢体舞蹈样运动,不伴偏瘫及感觉障碍,这是因为损及丘脑后部和侧部之故。

(5)椎-基底动脉血栓形成:是较为严重的脑血栓形成,不同部位动脉的血栓形成,表现各异。

1)基底动脉主干血栓形成:发病虽然不如脑桥出血那么急,但病情常迅速恶化。表现为高热、昏迷、瞳孔缩小、脑神经麻痹、四肢瘫痪、小脑症状,常伴急性肺水肿、心肌缺血、应激性胃溃疡及出血等,大多数在短期内死亡。

2)基底动脉尖血栓形成:指基底动脉的顶端部位及其分支,如小脑上动脉、大脑后动脉及从顶端向间脑发出的深穿支。该部位发生的血栓形成致中脑、双侧丘脑、枕叶、颞叶梗死,称为基底动脉尖综合征,其表现为:意识障碍,轻者为嗜睡,重者为昏迷;记忆障碍;对侧偏盲或皮质盲;眼球活动障碍,即眼球内收障碍和上视障碍;瞳孔异常,即一侧或两侧瞳孔扩

大,光反应减弱或消失;眼球震颤,为垂直、旋转或水平性;共济失调等。

3)中脑穿通动脉血栓形成:表现为两个综合征。大脑脚综合征(Weber综合征),即同侧动眼神经麻痹,对侧肢体偏瘫,还可伴意识障碍;红核综合征(Benedikt综合征),即同侧动眼神经麻痹,对侧肢体不自主运动如震颤、舞蹈或手足徐动。

4)双侧脑桥正中动脉血栓形成:表现为典型的闭锁综合征,即四肢瘫痪、完全性假性球麻痹,双侧周围性面瘫、眼外展麻痹和侧视中枢麻痹;但视力、听力、意识、感觉及眼球垂直运动尚存在。患者用眼球上下活动来表示意识和交流。

5)单侧脑桥正中动脉血栓形成:表现为脑桥旁正中综合征(Fovine综合征),即双眼球向病变侧的侧视运动障碍及对侧偏瘫。但有的仅表现为对侧偏瘫,类似于一侧颈动脉系统血栓形成产生的症状。

6)单侧脑桥旁中央动脉血栓形成:表现为脑桥外侧综合征(Millard-Gubler综合征),即同侧眼球外展麻痹和周围性面肌麻痹,对侧肢体偏瘫。

7)小脑后下动脉血栓形成:表现为延髓背外侧综合征(Wallenberg综合征),其包括:眩晕、呕吐、眼球震颤;交叉性痛温觉减退,即同侧面部和同侧半身的感觉减退;同侧小脑性共济失调;同侧真性球麻痹,即吞咽困难、声音嘶哑、咽反射消失;同侧霍纳征(Horner征)。一般没有锥体束受损的表现。

8)小脑梗死:系因小脑上动脉、小脑前下动脉和(或)小脑后下动脉血栓形成所致。其临床表现依病灶大小而不同。轻者可仅为头晕或眩晕;重者除了严重的眩晕、恶心、呕吐外,还可出现明显的眼震、共济失调,甚至因大片梗死引起高颅压或脑疝。

辅助检查

应进行CT扫描、超声波、心电图及血液检查。必要时再进行MRI、MRA、PET、DSA及腰椎穿刺检查。

1. CT扫描 发病24小时内,多数正常。之后,梗死区为低密度影,边界不清,梗死面积大者可伴明显占位效应,发病第2~3周时,病灶可为等密度影。发病3天至5周,病灶区可出现增强现象。发病5周以后,大梗死灶呈长久性的低密度影,边界清楚,无占位效应及增强现象。病灶过小或病灶位于小脑、脑干,CT常不能发现病灶。

2. MRI 发病数小时即可显示病灶,在24小时后,可清楚地显示病灶及周围水肿,不伴出血的梗死灶在急性期及后遗症期均表现为长

T₁、长 T₂ 信号。如果伴有出血者,则混杂有短 T₁、T₂ 信号。MRI 优点是能检查出小的病灶,小脑和脑干的病灶以及较早期的病灶。DWI 在发病 2 小时左右即可显示出缺血区域,但对陈旧性梗死灶不显示。因此,可鉴别新发与陈旧的脑梗死灶。

3. PET 主要用于 MRI 还未能发现的缺血性病灶或低灌注状态的病灶。

4. 脑血管造影 DSA 和 MRA 可显示阻塞的动脉部位、脑动脉硬化情况,还可发现非动脉硬化性的血管病变,如血管畸形等。

5. 腰椎穿刺检查 颅内压和脑脊液的常规与生化检查大多数为正常。但大面积脑梗死者,或伴有出血性梗死时,可提示颅内压增高和脑脊液呈血性或黄变。如影像学检查已明确不需行此项检查。

6. 其他检查 见短暂脑缺血发作。

诊断

特别提示

脑血栓形成的诊断主要根据以下几点:(1)中老年多发。(2)突然发病,迅速出现局限性神经功能缺失症状和体征。(3)病后数小时或数天内症状达高峰。(4)脑 CT 或 MRI 提示相应的病灶。(5)多有高血压病、糖尿病、高血脂、心脏病及脑卒中史。

鉴别诊断

脑血栓形成应与以下疾病鉴别:

1. 脑出血 少量脑出血的表现类似于脑血栓形成,大片脑梗死也类似脑出血的表现,须依靠脑 CT 检查鉴别之。

2. 脑栓塞 脑栓塞患者一般在动态下发病更快,可有明确的栓子来源如心房纤颤等。脑栓塞的 CT 可表现为多个新发的梗死灶,易有出血性脑梗死。

3. 颅内占位性病变 许多颅内占位性病变,如脑肿瘤、硬膜下血肿、脑脓肿等,可表现为进展性头痛、呕吐、肢体瘫痪等,类似于缓慢进展性卒中,脑卒中则快速发病,应注意与之鉴别。CT、MRI 可鉴别之。

治疗

治疗的基本原则应根据缺血性卒中的病理生理变化,按不同时间

分期来确定治疗方针,实行个体化原则。

(一) 分期治疗原则

1. 超早期 指发病3~6小时之内,此时半暗带还存在,为治疗的最关键时期。治疗:溶栓、降纤、抗凝、抗血小板聚集剂、血液稀释疗法、脑保护剂等。

2. 早期 指发病后6~72小时,此时半暗带已消失。治疗:溶栓已无意义,可降纤、抗凝、抗血小板聚集及脑保护治疗。

3. 急性期后期 指发病后72小时到1周,此期主要抗凝、抗血小板聚集、脑保护治疗及控制感染和其他并发症。

4. 恢复期 指发病1周以后。治疗:以应用抗血小板聚集剂为主,脑保护剂也重要。应积极配合康复治疗。

(二) 整体治疗

(1) 维持气道通畅,严重缺氧患者可经鼻吸氧,2~4ml/min为宜。

(2) 控制血糖在正常水平,>200mg/dl或10mmol/L应使用胰岛素,使血糖逐渐平稳恢复正常,应避免忽高忽低剧烈波动。

(3) 控制体温在正常水平,体温>38℃应给予物理或药物降温。

(4) 有吞咽困难者应在病后2~3天插胃管,以维持营养和避免吸入性肺炎及窒息。

(5) 尽量用生理盐水来维持水和电解质平衡。

(6) 控制血压的原则:应根据梗死灶的大小、颅内压及既往血压等来决定血压的调控水平。

特别提示

缺血性卒中的急性期,为了保证脑的灌注压,原则上不主张降压治疗,在发病后第1个24小时,维持血压在较高水平尤其重要。卒中应激、膀胱充盈、疼痛、既往高血压病史、颅内压增高都可引起血压增高。既往有高血压的患者血压维持在160~180/100~105mmHg水平。既往无高血压的患者,血压维持在160~180/90~100mmHg,血压在180~200/90~105mmHg,可暂不用药严密观察,血压高于200/105mmHg水平时,给予降压药,药物以ACEI和 β 受体阻滞剂为主,血压高于220/120mmHg时,可选用卡托普利6.25~12.5mg,或拉贝洛尔5~20mg,舒张压高于140mmHg,也可慎重静滴硝普钠或硝酸甘油。应避免舌下含服钙拮抗剂。

1) 如果卒中合并急性心衰、主动脉夹层、急性心肌梗死、急性肾衰竭、溶栓或静脉内使用肝素,在中度血压升高时就立即开始降压治疗,其他情况下应小心使用。溶栓治疗血压应控制在 180/105mmHg 以下。

2) 卒中恢复期,血压均应降低到可以耐受的水平,药物选择利尿剂和(或)ACEI 类等。尽管缺乏有力证据,但是由于颈动脉或椎-基底动脉阻塞或狭窄可能导致血流动力学卒中危险的患者,不应将血压降得过低。

(7) 降颅压:缺血性脑水肿发生于卒中后 24~48 小时,是早期及后期临床表现加重的主要原因。最令人担心的情况是大脑中动脉完全梗死的年轻患者,脑水肿和颅内压升高可在 2~4 天内导致 80% 的患者死亡,有颅压增高症状者采取下述措施:

1) 控制液体入量,原则上维持每日 300~500ml 液体负平衡,保持轻度脱水状态。

2) 渗透性脱水,20% 甘露醇或 10% 甘油果糖静滴,剂量参照脑出血。

3) 严重高颅压、有发生脑疝可能者应急做减压手术。皮质类固醇对卒中后脑水肿治疗没有作用。短效的巴比妥类药物如硫喷妥钠快速应用能显著降低颅内压,但效果持续时间短,仅在治疗急性危急情况时方使用,如手术前处理。巴比妥类药物治疗需要进行心电图血压监测,因为可引起显著的血压下降。

(三) 特殊治疗

1. 溶栓治疗 主要目的是溶解血栓,恢复病灶区血液循环。如有效,则改变患者的预后,但并非完全有效,并有一定的危险性,严重者可导致致命性出血性梗死。因此,应严格掌握治疗指征,在治疗过程中严密观察病情变化。

(1) 尿激酶:100 万 U 加入生理盐水中,静脉滴注,1 小时输完;也可用 50 万 U 溶于生理盐水,通过介入方法直接将药物注入发生血栓的脑动脉。

(2) 重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA):0.9mg/kg,最大剂量为 90mg,10% 于静脉推注,余 90% 于 1 小时内静脉滴注,或通过介入方法直接将药物注入发生血栓的脑动脉。

2. 抗凝治疗

(1) 不提倡对急性缺血性卒中患者常规应用任何类型的抗凝剂。

(2) 可给予长期卧床、血压稳定、CT 除外大面积脑梗死的患者,无禁忌证的缺血性卒中患者肝素或低分子肝素,以预防深静脉血栓或肺栓塞。

(3)对于进展性卒中,尤其对于正在进展的椎-基底动脉血栓形成,可考虑抗凝治疗。但患者须在70岁以下,无出血倾向,凝血功能正常,CT扫描提示没有颅内出血。抗凝治疗的药物、方法及注意事项请参考本章第四节。

特别提示

有合并症如跌倒、癫痫、严重痴呆或胃肠道出血的患者禁用抗凝剂。

3. 降纤治疗 主要通过降低血液纤维蛋白原,抑制血栓继续形成;其适应证较宽,安全性较好。只要没有颅内出血、大片新发脑梗死灶及全身出血倾向者均可应用。首次应用降纤酶10U静脉滴注;之后,隔天用5~10U,共用3次。

4. 抗血小板聚集治疗 应在发病48小时内尽早使用。药物有阿司匹林、氯吡格雷(Clopidogrel)和双嘧达莫。

(1)给予阿司匹林50~325mg。只要有可能可首选阿司匹林50mg和双嘧达莫200mg,一日2次,联合应用是单用阿司匹林或双嘧达莫效果的两倍,可减少卒中复发危险。

(2)氯吡格雷,剂量75mg/d。可作为首选,或者不能耐受阿司匹林和双嘧达莫,或者高危患者,也要注意副反应。

特别提示

所有复发危险性增加的患者,应接受阿司匹林加双嘧达莫治疗。所有复发危险性增加的患者、并有冠心病或外周血管病的患者,应接受氯吡格雷单药治疗。不能使用阿司匹林类药物的患者可单独使用双嘧达莫200mg,一日2次。

5. 扩血管治疗 主要是通过扩张脑血管,改善局部脑循环。可用罂粟碱、己酮可可碱、环扁桃酯、氢化麦角碱等。有认为扩血管治疗可导致脑内异常盗血和加重脑水肿,但没有更多的临床实验研究证据。

6. 其他治疗

(1)各种脑保护剂的应用:脑保护剂包括钙拮抗剂、自由基清除剂、兴奋性氨基酸抑制剂、脑代谢改善剂及中药等。尼莫地平、银杏叶提取物、依舒佳林、都可喜、丹参等都可归于脑保护剂这一组药物。

(2)通过补充叶酸、维生素B₆、维生素B₁₂可降低血浆中同型半胱氨酸水平。

7. 康复治疗 病情稳定后,进行早期康复功能锻炼,如对语言障碍、肢体瘫痪、球麻痹、大小便障碍进行针对性康复治疗。

预后

脑血栓形成的恢复程度取决于病变的部位和大小,局部侧支开放程度,合理性治疗,并发症的防治和早期康复治疗等。脑血栓形成患者的病死率为30%,致残率为40%,存活者的复发率为40%~50%。

第六节 腔隙性脑梗死

概念

腔隙性脑梗死(lacunar infarct)是指大脑、脑干、小脑的缺血性小梗死。

病因病理

高血压导致小动脉管腔闭塞及来自心脏、颈动脉系统、椎-基底动脉系统的各类小栓子阻塞小动脉为主要致病机制。腔隙性梗死灶呈不规则圆形、卵圆形,直径为2~20mm,主要分布在放射冠、基底节区、脑干,大脑、小脑皮质也可见。

临床表现

(1)多见于40岁以上,多伴有高血压病等脑血管病的危险因素。

(2)多为急性起病,常为轻偏瘫,持续时间常为半小时以上,不伴有头痛、呕吐、意识障碍等全脑症状。症状多于1~2周恢复。

具体临床表现视腔隙性脑梗死累及的部位而定。可表现为①纯运动性轻偏瘫。②共济失调性轻偏瘫(只要病变累及皮质脑桥束和锥体束)。③构音障碍-手笨拙综合征(病变累及脑桥或内囊膝部)。④纯偏身感觉障碍。⑤偏身感觉运动障碍。⑥腔隙状态:多发性腔隙性脑梗死出现认知功能障碍、假性球麻痹及双侧锥体束征等称腔隙状态。

辅助检查

1. CT 可发现直径在2mm以上的腔隙病灶,但漏诊率较高,CT不

易发现脑干、小脑病灶。

2. MRI 是最佳检查手段,病灶呈 T_1 等信号或低信号, T_2 高信号,可清晰显示脑干、小脑病灶。

诊断及鉴别诊断

1. 诊断 主要依据临床表现及头 CT 及 MRI 检查,需查找相关病因。
2. 鉴别诊断 需注意排外小出血、脱髓鞘病、转移瘤、脑脓肿、囊虫病等。

治疗

参照短暂脑缺血发作。

第七节 脑栓塞

概念

脑栓塞(cerebral embolism)是指脑动脉被异常的栓子阻塞,使脑组织发生缺血性坏死,出现相应的神经功能障碍。栓子以血栓栓子为最多,此外还有脂肪、空气、癌栓、医源性物体等。

病因及发病机制

栓子来源可为三种:

1. 心源性 其占有所有脑栓塞的 70%。最常见的是慢性房颤,左心房内的附壁血栓脱落,其次风湿性心瓣膜病在瓣膜产生的栓子脱落,造成此类栓子的心脏病还有心肌梗死、心功能衰竭、亚急性细菌性心内膜炎、非细菌性血栓性心内膜炎、心脏黏液瘤、心脏手术后、二尖瓣脱垂及心内膜纤维性变性、粥样硬化斑块脱落等。心脏的左右侧之间出现异常的交通时(特别是卵圆孔未闭时)可出现反常栓塞,静脉系统的栓子可通过肺循环到达脑血管。

2. 非心源性 是指心脏以外来源的栓子。主动脉、颈动脉粥样硬化斑块脱落,是除心源性栓子之外的常见栓子来源。此外有骨折引起的脂肪栓子,气胸、介入或注射导致的空气栓子,肺静脉内的栓子,恶性

肿瘤侵破血管引起的癌栓子,寄生虫虫卵进入血管形成的栓子,血管内介入发生脱落的医源性栓子等。

3. 不明原因 少数患者在各种临床检查或尸解时仍未发现栓子来源。

病理

脑栓塞主要发生在颈动脉系统,少数发生在椎-基底动脉系统。大脑中动脉特别是其上部分支最易受累。脑栓塞发生时首先出现该动脉供血区脑组织梗死,当栓子出现萎缩并被血流冲击随血流移向远端,使得原先栓塞处血管壁破坏而导致血液外渗,发生出血性梗死,导致脑损伤面积加大,水肿加重。由于栓塞性梗死发生的很快,来不及建立侧支循环,较大面积的梗死灶,尤其并发出血时,可出现高颅压,严重者发生脑疝危及生命。一些非血栓性栓子在发生栓塞后,还出现相应的生物学病理变化。如细菌栓子除了造成脑梗死外,还引起局灶性脑炎或脓肿。除了出现脑栓塞外,身体其他部位,如肺、肾、脾、肢体、肠系膜、皮肤、眼底等也出现栓塞改变。

临床表现

在所有的脑卒中中,脑栓塞起病最快。多数在动态下突然发病,在数秒或数十秒内症状达高峰,任何年龄均可发病,平均发病年龄较轻。少部分患者在几天内呈阶梯式进展恶化,可因为反复栓塞或出血性梗死所致。脑栓塞的表现取决于被栓塞的动脉。也可因多条脑动脉栓塞而表现复杂。多数的脑栓塞发生在颈内动脉系统,表现为头痛、抽搐、失语、面舌瘫、肢体瘫痪、感觉障碍等。少数发生在椎-基底动脉系统,可表现为意识障碍、复视、口舌麻木、面瘫、眩晕、共济失调、交叉性瘫痪等。较大动脉栓塞致大块梗死或多发栓塞者,在发病后3~5天病情加重,甚至因高颅压引起脑疝致死。

辅助检查

基本同脑血栓形成,需特别行相关病因检查。

诊断

突然发病并迅速达高峰,有明确的神经系统定位症状和体征,如有

栓子来源者可考虑本病的诊断。脑 CT 和 MRI 能明确脑栓塞的数量、部位、大小及是否伴有出血。

鉴别诊断

脑栓塞主要与脑出血、脑血栓形成相鉴别,依靠病史、症状和体征、CT、MRI 进行鉴别。

治疗

治疗原则与脑血栓形成相同。但有以下几点应注意:

(1) 栓塞型脑中风如果再发,其神经学预后常变得很差,因此应积极加以预防。

(2) 脑栓塞的栓子来源,主要为心脏疾病所形成的心脏内血块,使用抗凝药物来预防再发已被广泛接受。但是,因为脑栓塞本来就较容易发生出血性脑梗死,抗凝血药物的使用必须很小心。

特别提示

使用抗凝血药物前,应仔细评估患者可能再发脑梗死及发生出血性脑梗死的几率,再决定是否给肝素或给华法林或给抗血小板药物或暂时都不给。一般而言,急性期应该避免同时给抗凝血和抗血小板药物。

患者发生出血性脑梗死几率的高低,可由以下几点来判断:①脑梗死的大小。此应由临床表现及头部 CT 二者来判断,不可光靠 CT 的发现。脑梗死越大,出血性梗死的几率就越高,这是一个很重要的决定性因素。②有否高血压症。血压的高低也是影响出血性梗死几率的重要因素。血压越高,出血性梗死的几率就越高。脑栓塞的发病与血压高低并无相关,不需特意维持偏高的血压。③年龄及一般身体状况。年龄太大或身体状况不佳者较容易发生出血性梗死。④有否任何出血性倾向,如自发性皮肤淤血、血小板偏低、肝肾功能不好、嗜酒史或过去曾有出血性疾病等。参酌以上因素,如果出血性梗死的几率很低,就可以给传统性肝素或华法林,如仍担心,可暂给阿司匹林来代替,但此种用法仍有争议,比较常用在同时有动脉硬化狭窄的患者。如预估出血性梗死几率很高,应暂时不给任何抗凝血或抗血小板药物,等 2 周后追踪头部 CT 检查再决定。对大面积梗死的患者,特别是伴有高血压者,有抗凝治疗相关出血致死的危险,这些患者的急性期治疗应避免使用抗

凝剂。⑤由亚急性细菌性心内膜炎引起的栓塞者,应加强抗生素治疗,依细菌培养及药敏结果使用抗生素最佳,因有颅内出血的危险,一般不对这些患者进行抗凝治疗。

(3)由心源性栓塞所致者,常伴有心功能不全,在用脱水剂时应酌情减量。此外,水分不足、血液浓缩可能是心脏内血块形成的促进因素之一。因此在治疗心脏本身的问题时应避免使用过多、太强的利尿剂。

(4)心源性脑栓塞者,长期应用抗凝剂华法林可预防心房颤动、心肌梗死和人工瓣膜的患者发生栓塞。可定期进行心脏超声检查,监测瓣膜、心房或心室壁的血栓块情况,以调整抗凝药剂量。

(5)特殊栓子所致的脑栓塞,有相应的治疗。如空气栓塞者,可应用高压氧治疗。脂肪栓塞者,加用5%碳酸氢钠250ml,静脉滴注,每日2次;也可用小剂量肝素10~50mg,每6小时1次;10%乙醇溶液500ml,静脉滴注,以达到溶解脂肪作用。

第八节 脑出血

概念

脑出血(cerebral hemorrhage, CH)有外伤性和非外伤性两种,后者指颅内或全身疾病引起的脑实质内出血。本节所述的为非外伤性脑出血,其占全部脑血管病的20%~30%,且死亡率高,是危害中老年人的常见疾病。

病因机制

多数是由高血压导致动脉硬化引起的,因此,也称为高血压性脑出血,少数由其他原因所致,如先天性脑血管异常、血液病、结缔组织病、脑淀粉样血管病、脑动脉炎、脑梗死、脑恶性肿瘤、抗凝、溶栓治疗后等。

患者的凝血功能如正常,在脑出血发生后,在短时间内破裂的动脉很快发生血液自凝而使出血终止,血肿不再扩大。较少数者为多发性脑出血,其主要见于血液病、抗凝或溶栓治疗后、炎症性脑血管病等。出血的部位、速度与量决定临床表现。小量出血者,可不产生任何症状和体征,渐被吸收后由增生的胶质细胞所填充,形成胶质瘢痕。

血量大时,可向周围脑组织扩散,或破入脑室及脑表面,脑出血破入脑室,尤其是四脑室时,可产生脑室铸型,导致急性阻塞性脑积水,颅内压急剧升高。较大血肿腔的周围为坏死水肿带,水肿在3~5天达最高峰,严重者形成脑疝,导致死亡。在脑出血3~4周后,大的血肿液化并被吸收,周围水肿逐渐消失。原发脑干出血或脑疝形成是致死的主要原因。

临床表现

高血压性脑出血好发于中老年人,大多在动态下发病,如紧张、激动、疲劳、过度用力等。气候变化剧烈时,发病增多。一般无先兆,发病突然,症状和体征多在数分钟至数小时内达到高峰,在3~7天时加重。临床表现取决于出血的量和部位、小量脑出血临床表现较轻,甚至可没有明显表现而由脑CT扫描发现确诊。大量出血者多表现为血压增高、头痛、恶心、呕吐、意识不清、大小便失禁、言语障碍、偏瘫。下述不同部位出血的临床表现特点。

1. 基底节区出血 为高血压性脑出血最好发部位,约占全部脑出血的70%(壳核60%,丘脑10%)。由于出血常累及内囊,而出现一些共同的表现,故又称内囊区出血。

(1)壳核出血:系豆纹动脉破裂所致,表现为突发的病灶对侧偏瘫、偏身感觉障碍和同向性偏盲,双眼球偏离病侧肢体,主侧病变还可伴有失语等。出血量大可有意识障碍。

(2)丘脑出血:临床表现取决于出血量的多少,一般为突发的病灶对侧偏瘫、偏身感觉障碍甚至偏盲,丘脑出血可以扩展到下丘脑和上部中脑,引起一系列眼球运动障碍和瞳孔异常,通常感觉障碍严重,特别是深感觉障碍更为突出。该部位出血还有以下特殊表现:①丘脑性感觉异常:对侧感觉过敏或自发性疼痛;②丘脑性失语:言语缓慢而不清、重复言语、发音困难、复述差,但朗读和认读正常;③丘脑性痴呆:记忆力下降、计算力障碍、情感障碍、人格障碍等。若出血量少者,仅表现为对侧肢体感觉障碍,或甚至无明显的表现。

2. 脑叶出血 系大脑皮质支血管破裂所致,也称皮质下出血。约占脑出血的10%。脑叶出血的原因除高血压外,其他原因还有脑血管淀粉样变性、脑血管畸形、脑肿瘤、血液病、抗凝或溶栓治疗后等。出血以枕叶、颞叶最多见,其次为顶叶、额叶;多数为单发,少数为多发。多数的脑叶出血均有头痛、呕吐,癫痫发作也较常见,其他的表现取决于出血的部位,如额叶出血表现为精神障碍、运动性失语、失用、对侧肢体

瘫痪等;顶叶出血者表现为体象障碍,对侧肢体轻偏瘫和明显的感觉障碍,颞叶出血者表现为感觉性失语,部分性偏盲和精神症状。枕叶出血只表现为对侧偏盲并有黄斑回避现象。一般来讲,脑叶出血病情较轻,但出血量较大者,病情重并可导致死亡。

3. 脑桥出血 原发性脑干出血占脑出血的10%。在脑干出血中,绝大多数为脑桥出血,少部分为中脑出血,而延髓出血极为少见。脑桥出血量大于5ml者,通常患者很快进入昏迷,双侧针尖样瞳孔、四肢瘫,可伴有胃出血、高热、呼吸困难、去大脑强直等,多在发病24~48小时内死亡。小量脑桥出血可无意识障碍,表现为突然头痛、呕吐、复视、眼震、凝视麻痹、交叉性感觉障碍、交叉性瘫痪、偏瘫等,其预后良好,有的仅遗留轻偏瘫或共济失调。

4. 小脑出血 占脑出血的10%。由于出血量及部位不同,其临床表现分为三种类型:①暴发型。约占小脑出血的20%。为一侧小脑半球或蚓部较大量出血,一般出血量在15ml以上,血肿迅速压向脑干腹侧,引起高颅压,导致枕骨大孔疝而死亡。患者表现为突然头痛、眩晕、呕吐,迅速出现昏迷,常在发病后1~2天内死亡。②一般型。约占小脑出血的70%。出血量为5~15ml,病情发展相对缓慢,不少患者可存活。头痛、眩晕、反复呕吐是一个突出特征。可有明显的小脑及脑干受损表现,如瞳孔缩小、眼震、眼球活动障碍、角膜反射消失、外展神经麻痹、周围性面瘫、交叉性肢体瘫痪和感觉障碍、同侧肢体共济失调、构音障碍等。病情加重者可出现昏迷及脑疝而致死。③良性型。占小脑出血的10%。出血量在5ml以内。患者均能存活,多仅表现为眩晕、眼震、复视、周围性面瘫。

5. 脑室出血 占脑出血的3%~5%。由脑室内脉络丛动脉或室管膜下动脉破裂出血,血液直接流入脑室所致,称原发性脑室出血,其临床表现取决于出血的量。大量出血者的表现为突然剧烈全头疼痛、呕吐和脑膜刺激征,很快进入昏迷、去大脑强直、瞳孔缩小及高热,迅速死亡。小量出血者仅出现一般性头痛、头晕、恶心、呕吐、脑膜刺激征,可完全恢复。继发性脑室出血为脑出血合并症,即脑实质出血破入脑室。

辅助检查

1. CT扫描 可及时、准确地显示出直径1.0cm及更大的出血:出血的部位、量、占位效应、脑积水、是否破入脑室和周围脑组织受损情况。出血灶为均匀一致的高密度影,高密度出血灶周围为水肿的低密

度影,边界不清楚。当血肿液化成为囊腔时,出血灶由高密度影变为低密度影。

2. MRI 与 MRA MRI 主要用于发现 CT 扫描发现不了的小量出血及 4~5 周后 CT 不能显示的脑出血。脑出血的 MRI 表现复杂,不同的时间,其信号不同,分为 4 期:①超急性期(<24 小时)。血肿及其周围水肿区均为长 T_1 、长 T_2 信号。②急性期(24~48 小时)。血肿为等 T_1 、短 T_2 信号,血肿周围为长 T_1 、长 T_2 。③亚急性期(3 天至 2 周)。血肿为短 T_1 、长 T_2 信号,其周围为长 T_1 、长 T_2 信号。④慢性期(>3 周)。血肿为短 T_1 、长 T_2 信号,周围均为低信号。MRI 可清楚地观察到血肿及其与周围脑组织的关系,有时可以发现其他病因,如血管畸形、动脉瘤、肿瘤等。MRA 检查可显示脑血管畸形或动脉瘤。

3. DSA 怀疑 有血管异常时,应行 DSA 检查。其可发现脑血管畸形、脑底异常血管网病和动脉瘤。

4. 腰椎穿刺检查 CT 扫描确诊后,一般不做腰穿检查,但如患者不能做 CT 扫描或怀疑颅内炎性疾病所致的脑出血,应做该项检查。

诊断

在动态下突然出现明显头痛、呕吐、意识障碍、失语、瘫痪、血压高的中老年人应考虑脑出血可能。脑 CT 检查可以确诊,并能与其他疾病鉴别。对于 45 岁以下无高血压病史者,应进行进一步检查,寻找脑出血的其他原因。

鉴别诊断

需要与脑出血鉴别的疾病有:

1. 脑梗死 小量脑出血的临床表现与脑梗死非常相似,或大面积脑梗死引起的严重表现也酷似脑出血,行 CT 扫描可以鉴别。

2. 蛛网膜下腔出血 可表现为突然剧烈头痛、呕吐、意识障碍、脑膜刺激征及血性脑脊液,一般没有局限性神经功能障碍。但如合并动脉痉挛导致局限性神经功能障碍者,则不易与脑出血鉴别,可借助 CT 扫描鉴别之。

3. 高血压性脑病 表现为血压突然急剧升高并伴有明显的头痛、呕吐、眩晕、视盘水肿,甚至有意识障碍等,但没有明确的局限性神经功能障碍。降血压治疗效果和 CT 扫描结果可明确鉴别之。

4. 瘤卒中 即脑肿瘤发生的出血,CT 或 MRI 增强扫描可明确

鉴别。

5. 中毒与代谢性疾病 突发的大量脑出血在发病后迅速进入深昏迷状态,而没有明显的局限性神经功能障碍的表现,此时应注意与药物、一氧化氮、有机磷、酒精等中毒,低血糖昏迷,中暑,肝昏迷,尿毒症等鉴别。其主要是通过询问病史及相关血生化检查及头 CT 加以区别。

治疗

治疗原则为积极降低颅内压,防治并发症,早期功能锻炼。

1. 积极降低颅内压 是挽救生命的关键。

(1)甘露醇:是降低颅内压最有效的药物,一般而言,甘露醇的好处是效果较快,不会引起血糖上升,坏处则为对老年人的肾功能影响较大,对电解质平衡的影响较为常见以及停用太快可能会有脑水肿反弹上升。用法:20%甘露醇,每次 125 ~ 250ml,静脉快速滴注,30 分钟内滴完,需要使用多少剂量、使用几天,应以脑部 CT 上血块的大小及出血的部位来决定,最简单的方法为:血肿最大直径约 2、3 或 4cm 者,以每天注射 2、3 次或 4 次开始,可连续用 5 ~ 15 天。血肿最大直径若大于 4cm,则要增至每天 6 次,较重要部位的出血,如脑干、小脑等,也应增加剂量。使用之后须小心追踪患者的临床表现,依病情的变化调整剂量,且需同时注意水电解质平衡和心肾功能。

(2)速尿:如心肾功能不好或甘露醇应用后仍不足以降低颅内压者,则应用或加用速尿。用法:每次速尿 40 ~ 100mg,肌肉注射或静脉滴注,每 4 ~ 8 小时 1 次。

(3)甘油盐水:作用较上述两种药物弱,如脑水肿不严重者或需长期应用者,可用甘油盐水。老年人宜使用,但须注意血糖上升的问题。本来血糖就很高的患者或脑压很高,情况紧急时,则宜使用甘露醇。用法:10%甘油,每次 250 ~ 500ml,静脉滴注,每日 1 ~ 2 次。

(4)白蛋白:是较强的脱水剂。用法:白蛋白 10g,静脉滴注,每日 1 ~ 2 次。

(5)采用控制过度通气使 PaCO₂ 保持在 25 ~ 30mmHg。

(6)手术治疗:如上述治疗仍无法控制,且可能出现脑疝时,应及时进行手术治疗,以挽救生命。手术治疗方法可采用颅骨钻孔吸血块术、颅骨钻孔脑室穿刺引流术或开颅清除血肿并颞下减压术。外科治疗在脑出血的适用情况主要有 4 点:①血肿很大,估计脑压会很高时。②血块靠近脑干时(如小脑出血等)。③持续出血或再出血时。④血液破入脑室引起急性脑积水症时。

特别提示

遇有以上情形,除了应尽快给予降脑压治疗以外,并应马上请神经外科医师处理。一般而言,神经外科医师最希望的手术时机是:患者的意识状态逐渐在变坏的初期,因此,内科医师对可能需要手术的患者,应密切注意患者的意识状态。

2. 血压管理 脑出血后血压升高是对颅内压增高情况下为保持脑血流量的血管自动调节反应,当颅内压下降时血压也会随之下降,但血压过高,也可加重脑水肿和再出血的危险。急性期时,血压可先控制在160/95mmHg左右,等脑压改善后,再把血压逐步降至正常范围内。原则上,任何时刻都应不要让血压高于180/105mmHg,除非患者有严重的脑高压病症。最近3~5年来,有一种新观念为:血压较高可改善脑血流及促进受伤神经的恢复,收缩期血压200~220mmHg也可能没关系。这种通常用于年轻人脑外伤的新治疗观念不能也不应该完全拿来应用于年纪较大、高血压性脑出血的患者。因为很可能造成再出血。当血压超过220/119~105mmHg时,可口服 β 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂;当血压超过230/120mmHg时,可用硝普钠静点。

3. 止血药 不主张应用止血药,但因凝血机制障碍引起的脑出血或伴有应激性溃疡引起大量胃出血时,可用止血药。

4. 应激性溃疡治疗 一般应用 H_2 受体阻滞药物,如西咪替丁200~400mg/d,静脉滴注;如效果不好,可用质子泵抑制剂,即洛赛克40mg,静脉注射,每日1次。

5. 抗感染 病情轻者一般不用抗生素。但如意识障碍和球麻痹者或体温超过38℃以上者,应使用抗生素防治感染。

6. 保持呼吸道通畅 给予吸氧,同时应注意翻身、叩背、雾化吸入,以协助排痰;咳痰困难者应给予人工吸痰;严重者,应尽早插管,甚至气管切开;以防止因痰阻塞造成的窒息和防止吸入性肺部感染。

7. 保持水电解质及酸碱平衡 脑出血患者处于高代谢状态,且大量应用脱水剂及进食不够,应及时补充和纠正水电解质和酸碱失调。

8. 神经细胞营养剂 病情稳定后,可给予神经细胞营养剂,请参考脑血栓形成治疗。

9. 一般情况处理 脑出血急性期应保持安静,绝对卧床,保持大便通畅。不能进食者,应留置胃管,给予鼻饲;对于病情较重不能自我运动者,应每2小时翻身及活动四肢关节,注意防治下肢静脉血栓和压疮。平卧有助于脑灌注。如无基底动脉、颈内动脉等大动脉主干闭塞所引起的血流动力学性梗死,患者的头部可抬高约30°。头部稍微抬高

可促进脑静脉血液回流至心脏而减少脑压,头部太高则可能增加脑移位的危险,须小心。

10. 早期康复治疗 脑出血病情稳定者,应尽早开展康复治疗,以利于神经功能的恢复。康复治疗先在床上进行,可加用针灸治疗。但须视病情而行,避免过度活动以加重病情或促使再出血。

11. 预防性治疗 尽管脑出血的复发率远低于脑梗死,但在本次脑出血治疗后,应长期进行预防性治疗,其包括稳定血压,避免过度疲劳、情绪激动、过度饮食等。非高血压性脑出血者,应积极寻找原因并给予治疗。

预后

脑出血死亡率约为40%,存活者中,70%遗留不同程度的神经功能障碍。

第九节 蛛网膜下腔出血

概念

血液破入蛛网膜下腔称为蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH),其分为外伤性和非外伤性。非外伤性SAH又分继发性和原发性。继发性SAH是由脑实质、脑室、硬膜外或硬膜下的血管破裂,血液冲破脑组织,流入蛛网膜下腔所致。原发性蛛网膜下腔出血则是由于脑、脊髓表面的血管破裂,血液直接进入蛛网膜下腔。

病因病理

1. 病因 在SAH的各种原因中,先天性囊状动脉瘤(aneurysm)占50%以上;动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM)占15%;脑底异常血管网病(moyamoya病)占10%;其他原因如高血压梭形动脉瘤、血液病、肿瘤、炎性血管病、感染性疾病、抗凝治疗后并发症、颅内静脉系统血栓、脑梗死等占15%;原因不明者占10%。

先天性囊状动脉瘤90%以上位于脑底Willis环的前部,特别是在颈内动脉与后交通动脉连接处(约40%)、前交通动脉(约30%)、大脑

中动脉在外侧裂处的第一个分支处(约20%)。其他的部位包括基底动脉尖端或椎动脉与小脑后下动脉的连接处、海绵窦内的颈内动脉、眼动脉起始处、后交通动脉与大脑后动脉连接处、基底动脉的分叉处和三支小脑动脉的起始处。海绵窦内的动脉瘤破裂可引起动静脉瘘。近20%的患者有2个或2个以上的动脉瘤,多数位于对侧的相同血管,称为“镜像”动脉瘤。典型动脉瘤的管壁仅由内膜和外膜组成,可像纸一样薄。先天性囊状动脉瘤的患病率随年龄增大而增高,特别是有动脉粥样硬化、动脉瘤家族史及患有常染色体显性遗传的多囊肾者中更为明显。动脉瘤出血的主要危险因素包括:既往有动脉瘤破裂者、动脉瘤体积较大者和吸烟者。动脉瘤破裂的危险因素还包括高血压、饮酒、女性、后循环动脉瘤、多发性动脉瘤和服用可卡因者。少数的动脉瘤是由于高血压动脉硬化,经过血流冲击逐渐扩张形成梭形的动脉瘤。动静脉畸形是胚胎期发育障碍形成的畸形血管团,多位于大脑中动脉和大脑前动脉供血区的脑表面。炎性病变、颅内动脉夹层、脑组织梗死和肿瘤也可直接破坏脑动脉壁,导致管壁破裂。凝血功能低下时,脑动脉也易破裂。

2. 病理 SAH后,可引起一系列颅内、外的病理过程。

(1) 颅内容量增加:血液流入蛛网膜下腔,使颅内体积增加,引起颅内压增高,严重者出现脑疝。

(2) 化学性炎症反应:血细胞崩解后释放的各种炎性或活性物质,导致化学性炎症,进一步加重高颅压,同时也诱发血管痉挛导致脑缺血或梗死。

(3) 下丘脑紊乱:由于急性高颅压或血液及其产物直接对下丘脑或脑干的刺激,引起神经内分泌紊乱,出现血糖升高、血钠降低、发热、急性心肌缺血和心律失常等。

(4) 脑积水:如血液在颅底或脑室发生凝固,造成脑脊液回流受阻,可导致急性阻塞性脑积水,颅内压增高,甚至脑疝形成。血红蛋白和含铁血黄素沉积于蛛网膜颗粒,导致脑脊液回流的缓慢受阻而可逐渐出现交通性脑积水。

临床表现

(1) 囊状动脉瘤未破裂前通常无症状,但动脉瘤较大可引起头痛或局灶体征:部分性眼球运动麻痹伴瞳孔扩大常为后交通动脉与颈内动脉连接处动脉瘤,在海绵窦也可压迫第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ脑神经或第Ⅴ脑神经的眼支。

(2)SAH 的典型表现为突然出现的剧烈头痛、呕吐、意识障碍、脑膜刺激征及血性脑脊液或脑 CT 扫描显示蛛网膜下腔为高密度影。但是,由于发病年龄、病变部位、破裂血管的大小、发病次数等不同情况下,临床表现差别较大;轻者可无明显症状和体征,重者突然昏迷并在短期内死亡,20%可有癫痫发作。老年、出血量少、疼痛耐受性强或重症昏迷者可以没有明显的脑膜刺激征。有时背后较低位置的疼痛比头痛更为突出。大约 25% 的患者可出现视网膜前或玻璃体出血,这是有临床价值的特征性体征。发病年龄以中青年为最多,但是儿童和老年也可发病。大部分在发病前有明显的诱因,如剧烈运动、过度疲劳、用力排便或咳嗽、饮酒、情绪激动等动态下发病,也有少数患者在安静下发病,包括睡眠中。1/3 以上患者,在病前数日有头痛、颈部强直、恶心、呕吐、晕厥或视力障碍,常是由于动脉瘤的少量渗血所致。蛛网膜下腔出血在发病初期的误诊可达 25%,可导致治疗的延误、病死率的升高。

(3)SAH 患者到达医院时神经系统的状况是决定预后的最重要因素。只有少数患者有局灶性神经系统体征,可为局部血肿、继发性脑梗塞所致。

(4)并发症

1)脑积水:急性脑积水发生于 15% ~ 20% 的 SAH 患者。轻症者可出现昏睡、精神运动迟缓,也可出现眼球向上凝视受限、第 VI 对脑神经麻痹及下肢腱反射亢进。重者可导致颅内压增高、脑疝形成。病情稳定后数周或数年,可出现交通性脑积水,表现为进行性精神智力障碍、下肢活动障碍及大小便障碍三联征。

2)血管痉挛:其发生率为 30% ~ 60%,可导致脑缺血,甚至脑梗死,表现为意识水平改变、言语障碍、瘫痪等。严重者可导致死亡或遗留严重的神经功能障碍。血管痉挛一般出现于发病后 2 ~ 4 天,5 ~ 7 天达高峰,2 ~ 4 周后逐渐缓解。

3)水和电解质紊乱:SAH 后 5% ~ 30% 的患者可出现低钠血症和血管内血容量减少,可加重脑水肿,主要由抗利尿激素分泌不当所致。

4)神经源性心肺功能紊乱:严重的 SAH 伴有儿茶酚胺水平和交感张力的波动,继而引起神经源性心功能不全、神经源性肺水肿或两者同时发生。

5)再出血:动脉瘤首次破裂后 24 小时内再出血发生率最高,为 4%,可持续 4 周,6 个月后再出血的危险率每年为 2% ~ 4%。再出血患者的预后很差,约 50% 即刻死亡,30% 死于并发症。

辅助检查

1. CT 是诊断 SAH 最首要的检查方法。CT 最常见的表现是蛛网膜下腔高密度影,多位于鞍上池、环池、四叠体池、大脑外侧裂、前纵裂、后纵裂。也可扩大至脑实质、脑室内和大脑凸面上。血液积聚的位置是提供破裂动脉瘤的重要线索。CT 还可显示大的动脉瘤、继发性脑梗死及动静脉畸形或其他病灶。CT 在 24 小时内诊断敏感性可达 90% ~ 95%,3 天时为 80%,1 周时为 50%,CT 正常但临床疑有 SAH,须行腰穿检查。如 CT 明确诊断 SAH,则无必要行腰穿。

2. 腰椎穿刺 腰穿检查提示颅内压增高;脑脊液外观呈均匀一致的血性;红细胞总数为数千、数万,甚至上百万,白细胞与红细胞比例接近周围血,为 1:700,并可见皱缩的红细胞及离心后的上清液呈黄变,可排除穿刺损伤性出血,发病 12 小时后,脑脊液开始出现黄变,蛋白质随细胞总数有不同程度的升高,糖和氯化物正常,细胞数因破坏而明显下降;1 周后,观察不到细胞,脑脊液呈黄变状态;3~4 周后,脑脊液基本恢复至正常状态。

3. DSA 一旦确诊为 SAH,在病情允许下,应尽早进行 DSA 检查,以发现动脉瘤或血管畸形,阳性率可达 85%,DSA 阴性者可在适当时机再重复检查,发现动脉瘤的机会可达 5%。

4. MRI 和 MRA 主要用于恢复后不能进行 DSA 或脑动脉瘤和脑血管畸形的筛选性检查,但阳性率及可靠性不如 DSA。

诊断

不论任何年龄,突然出现剧烈头痛、呕吐和脑膜刺激征者,应考虑为 SAH;如行脑 CT 或腰穿发现脑脊液或蛛网膜下腔有血者,即可确诊。但在临床表现不典型时,容易漏诊或误诊。确定为 SAH 之后,再进一步寻找原因。

鉴别诊断

1. 脑出血 当 SAH 出现局限性神经体征时,应与脑出血鉴别,CT 扫描可鉴别之。

2. 颅内感染 各种类型的脑膜炎和脑膜脑炎患者可有明显的头痛、呕吐及脑膜刺激征,尤其有些还可出现血性脑脊液。但颅内感染的

起病不如 SAH 快,伴有发热、全身感染的征象,周围血白细胞增高,脑脊液呈明显的炎性改变,脑 CT 没有 SAH 改变。

3. 血管性头痛 在未行腰穿或 CT 检查之前,有时因剧烈头痛和呕吐来诊的偏头痛或丛集性头痛患者与 SAH 患者的表现相似,应注意鉴别。血管性头痛可有反复剧烈头痛史,但无脑膜刺激征,腰穿和脑 CT 扫描检查没有异常发现。

治疗

积极控制出血和降低颅内压,防治动脉痉挛和再出血及其他并发症;尽早进行脑血管造影检查,如发现动脉瘤或血管畸形,则应积极治疗。

1. 一般处理 绝对卧床 2~4 周。避免各种形式的用力,保持大便通畅。烦躁不安者适当应用镇静药。稳定血压,由于 SAH 很容易再出血,且患者本来没有高血压症,因此急性期时血压可以降得比高血压脑出血患者低。一般而言,收缩期血压可降至 120mmHg 左右,但必须以患者的意识状态来判断是否降得太低。控制癫痫性发作,静脉补液使用等渗晶体液。

2. 降低颅内压的治疗

药物治疗:SAH 与 ICH 有一个很大的不同之处。SAH 血管破裂出血处并没有脑组织包围压着,因此比较容易再出血。稍高的脑压因而可能减少 SAH 的再出血几率。如果用高渗透压性药剂把颅内压力降低太多,有可能较容易再出血。因此,对 SAH 患者,不应例行使用甘露醇或甘油盐水。如出血量大,脑压高明显,需应用甘露醇、速尿、白蛋白等药物进行脱水,具体治疗参考脑出血。如药物脱水治疗效果不佳并有脑疝发生的可能,应行颞下减压和引流术,以挽救患者的生命。

3. 止血及防治再出血 有争议,一般认为,抗纤溶药物可使血管破裂处的血块较牢固,减少再出血的几率,能减少 50% 以上再出血,但由于它也会促使脑血栓形成,延缓血块的吸收,诱发血管痉挛和脑积水的几率(因抑制脑膜上炎性纤维的溶解、吸收),抵消其治疗作用。整体来讲,它的使用利弊及效益仍存有争议。对早期手术夹动脉瘤者,术后可不必应用止血剂;对延期手术者或不能手术者,应用止血剂,以防止再出血。应选用 1~2 种止血药。常用的药物有①止血芳酸:每次 100~200mg,静脉点滴,每日 2~3 次。②止血环酸:每次 250~500mg,静脉点滴,也可肌肉注射,每日 1~2 次。③6-氨基己酸:每次 6~10g,静脉点滴,每日 1~2 次。④立止血:具有凝血酶及类凝血酶样作用。

每次 2kU, 静脉注射, 次数视情况而定。

4. 防治脑血管痉挛 应避免过度脱水或血压太低, 增加血容量、适当的高血压和血液稀释疗法可防治脑血管痉挛, 升高血压应在动脉瘤夹闭后, 以免诱发再出血。主要应用选择性作用于脑血管平滑肌的钙拮抗剂, 且静脉应用效果较好, 如尼莫地平, 每小时 0.5 ~ 1mg, 静脉缓慢滴注, 2 ~ 3 小时内如血压未降低, 可增至每小时 1 ~ 2mg, 24 小时维持, 静脉用药 7 ~ 14 天, 病情平稳, 改口服用药预防和治疗脑血管痉挛。但须注意不可使血压太低。

5. 预防脑积水 脑积水如果发生, 不论急性或迟缓型, 均应考虑开刀引流。

6. 病因治疗 DSA 发现有动脉瘤或动静脉畸形, 应及时行血管介入性治疗或手术治疗, 以免再出血。其他的病因, 则进行相应的治疗。

第十节 中枢神经系统急性病毒性感染

概念

神经系统的急性病毒感染临床有三种表现形式: 病毒性脑膜炎、脑炎及少见的脊髓炎。在神经系统症状和体征之前可有一个以全身症状为主的前驱期。

病毒性脑膜炎通常是一种以脑膜刺激征为特征的自限性疾病。病毒性脑炎一般急性起病, 表现为发热、头痛、意识改变和脑实质受累的症状, 如癫痫、局灶性脑功能异常及颅内压增高。当脑膜炎和脑炎的症状同时存在时可称为脑膜脑炎。病毒感染也可发生于脊髓实质, 引起脊髓炎, 脊髓炎可见于脊髓运动神经元的感染(麻痹性疾病或脊髓灰质炎)、感觉神经元和自主神经元受累(膀胱麻痹)或白质的脱髓鞘(横贯性脊髓炎)。当既有脑炎症状又有脊髓炎症状时, 可称为脑脊髓炎。这三种急性病毒感染性疾病的脑脊液所见通常是类似的, 包括脑脊液压力和细胞数不同程度的增高, 蛋白含量轻度增加, 糖含量正常。

病毒性脑炎的常见病原体包括虫媒病毒(日本脑炎病毒和森林脑炎病毒)、单纯疱疹病毒、肠道病毒、麻疹病毒和腮腺炎病毒。一般嗜神经病毒可以通过血液循环到达中枢神经系统; 而疱疹病毒、狂犬病毒可通过神经元的突起和胞体逆行进入中枢神经系统。

诊断

不同类型的病毒感染可有不同的季节性和流行性,诊断时需仔细询问患者的居住史、外出史、叮咬史、接触史及预防接种史。虫媒病毒的感染多发生在夏季和初秋,腮腺炎病毒则发生在冬末和春天。诊断要靠病毒分离(血液、咽拭子、粪便、脑脊液)、血清学检验、病毒核酸的扩增、易感动物的接种或组织培养。所取标本应冷冻保存。发病早期,抗体没形成或效价低,因此发病之初的血清可作为对照(急性期血清),发病后3~5周,即恢复期的血清可用来确定是否抗体已经产生(恢复性血清),传统上病毒抗体增加4倍即可诊断,当这两期抗体效价没有改变时,阳性结果只能提示过去曾有这种类型病毒的感染而可能不是现有疾病的原因。

治疗

现有针对几种病毒的抗病毒药物:阿昔洛韦抗疱疹病毒,更昔洛韦抗疱疹病毒和巨细胞病毒(CMV)。一般治疗为对症治疗,包括降脑压、抗癫痫治疗等。

1. 乙型脑炎(日本脑炎) 传染源是一种蚊子传播的病毒,是一种遍及亚洲的疾病。由于该病毒嗜神经细胞的作用,其病理改变常在大脑皮质、基底节、小脑和脊髓发生严重的神经元坏死及淋巴细胞、单核细胞和小胶质细胞浸润。本病多见于儿童,无特异性治疗,疫苗接种是预防措施。

2. 单纯疱疹病毒性脑炎 是美国致命性、散发性病毒脑炎的最主要原因,我国也有较高的发病率,是最常见、最严重的脑炎,死亡率30%~70%,幸存者多有严重后遗症。

因为存在有效的抗病毒治疗药物,早期诊断、早期治疗很关键,可减少病死率及致残率。

它是唯一常见的四季散发性脑炎,任何年龄、任何地域均可发生。单纯疱疹Ⅰ型病毒是几乎所有成人单纯疱疹病毒脑炎病例的原因,并可引起口周疱疹。单纯疱疹Ⅱ型病毒脑炎通常好发于新生儿,且与母亲生殖器疱疹感染有关。

单纯疱疹Ⅰ型病毒经呼吸道或唾液接触传染,初次感染通常发生在儿童期或青春期,常为亚临床症状或表现为口炎、咽喉炎或呼吸道疾病,15岁以下人群大约50%可有单纯疱疹Ⅰ型病毒抗体,而50%~

90%的成年人有抗体。50%的病例大于20岁,提示单纯疱疹I型病毒脑炎更常因为病毒的内因性再活化作用而发生,而不是原发性感染。在原发性感染期间,病毒潜伏在三叉神经节,再活化后,病毒沿着三叉神经的分支,也可以通过感染嗅觉传导通路,到达基底脑膜,引起颞叶下内侧和额叶眶内侧部,呈出血坏死性改变,可沿扣带回向上扩展,有时到达脑岛和颞叶外侧面,感染也可从颞叶深部扩散致中脑。颞叶损害常为双侧,但不对称,病变分布如此具有特征性,有助于诊断。

MRI和脑电图在发病第1周就可见异常,脑电图异常为弥散性慢波和颞区的周期性复合波、周期性尖样 δ 波等局灶性改变,MRI的T₁像可见额、颞叶下部低信号,有时出现散在出血,增强扫描可见病灶强化改变,提示血脑屏障异常。CT可呈低密度改变、占位效应或增强扫描线状强化,但发病第1周往往完全正常。

特别提示

特效治疗应用阿昔洛韦 10mg/kg q8h,14天,或应用更昔洛韦。

第十一节 帕金森病(原发性帕金森症)

概念

帕金森症分四类:原发性帕金森症(帕金森病)、继发性帕金森症、帕金森叠加综合征及有帕金森症表现的遗传变性性疾病。

帕金森病是一种原因未明的慢性神经系统退行性病变,发病年龄在20~80岁,平均55岁。帕金森病占有帕金森症的80%,男女比为3:2。帕金森病的主要病理改变是中脑黑质致密部及蓝斑神经元变性,残存神经元胞浆内有嗜酸性包涵体,称为路易(lewy)小体,曾认为是本病的病理标志,具有特征性,但路易小体也见于其他一些神经系统变性病,特别是弥漫性路易体病,病理上可见皮质及皮质下广泛分布的路易小体,临床上有痴呆、幻觉等精神症状,其他如多系统萎缩、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、阿尔茨海默病等病理上也可见到路易小体。当出现临床症状时,黑质多巴胺神经元已丧失约60%,纹状体内多巴胺含量比正常减少80%。

继发性帕金森症可由脑炎、中毒(如锰、CO中毒等)、药物、代谢(甲状旁腺功能障碍)、脑积水及脑梗死等引起,其主要病理生化改变

绝大多数为由黑质纹状体多巴胺能系统病变导致纹状体多巴胺含量显著降低所致。药物性帕金森症常由抗精神病药物、止吐药、降压药及部分钙拮抗剂引起,是由于药物阻断多巴胺受体或使多巴胺储存耗竭所致。

帕金森叠加综合征是指具有典型的帕金森病症状又有其他神经系统损害的体征如小脑、自主神经或锥体束征的神经系统退行性病变,如进行性核上性眼肌麻痹、多系统萎缩等,对左旋多巴疗效短暂或无效。

有帕金森症表现的遗传变性病包括亨廷顿病或 Wilson 病、神经棘红细胞增多症、家族性橄榄脑桥小脑萎缩等。

临床表现

帕金森病症状和体征:由六个核心症状组成,静止性震颤、强直、运动迟缓-运动减少、屈曲体态、姿势反射障碍、冻结现象。

起病隐匿,约 70% 以震颤为首发症状,静止性震颤的频率为 4 ~ 8Hz,常从一侧开始,可累及四肢,典型的“搓丸样”震颤累及拇指和示指,手部静止性震颤在行走、精神紧张时加重,下颌、唇、舌和眼睑常无震颤。轻度不规则的运动性震颤(伸出手指时)也可见。一个患者可以有两种形式的震颤。

强直是指肌张力增高,当活动患者的手指、肢体、颈部和躯干时可感觉到各个方向被动活动的阻力增高,被动活动时常有齿轮样感觉,这是由震颤或潜在的震颤所致,当另一侧肢体做主动运动时,被动运动的肢体的强直程度增高。

运动迟缓指动作变慢,始动困难,可表现很多方面,这取决于受累部位,面部表情动作减少,伴眨眼频率降低,称为面具脸。写字变慢变小,说话音调变低、单调,行走时速度变慢,步距变小,手臂摆动动作减少甚至消失,患者不能用手快速有力地敲打及做交替运动,翻身困难为一特征,但患者很少有此主诉,流涎也是运动迟缓的一种表现,因不能主动吞下唾液所致,而非唾液产生过多,随着病情加重,吞咽困难。

屈曲体态常从手臂开始,可扩展到整个躯体。患者头部前倾,躯干前屈驼背,手部姿势异常[指间关节伸直、掌指关节屈曲外展位(纹状手)],足明显内翻,拇趾背屈(纹状趾),运动减少(指运动幅度变小,尤其是重复运动)。主动运动缺乏表现为姿势动作减少,患者常静坐不动,尽管运动迟缓和运动减少的出现可晚于震颤,但它们是帕金森症最常见的表现。

姿势反射受损使患者容易跌倒,最终不能独自站立。姿势反射可

通过牵拉试验检查,方法:告诉患者突然推他(她),他应当抵抗,可以迈一步以去获得平衡,用中等力度推,先向前推,再向后推。如果引起将要跌倒或患者迈出3~4步或以上,则是姿势反射严重受损。检查者应随时准备扶住患者,以防跌倒。姿势反射受损时,试图坐下时会跌坐在椅子上。行走时出现慌张步态,越走越快。

冻结现象(运动阻断)指暂时不能完成主动动作,特别是在完成有时间限制的活动时,如穿过旋转门、上电梯、过马路等时。双足似乎粘在地上,然后又突然松开,能继续行走,若冻结现象与姿势反射障碍同时出现则尤为危险,极易跌倒,因此帕金森病患者骨折发生率高。但患者有时能突然站起,并有短暂的运动自如,称为反常运动。

帕金森病患者多还有认知功能下降、人格改变及自主神经功能受累,表现为便秘、膀胱排空不充分、勃起困难、血压降低,皮脂溢常见,眉间反射(Myerson征)可见。常有向眼球的凝视不能和集合不能,向一侧凝视动作变慢。帕金森病的病程,从发病到坐轮椅是大约7.5年。

诊断

(1) 帕金森病的诊断主要依靠临床表现,隐匿起病,缓慢进展,坚持严格的定义——运动徐缓、静止性震颤、齿轮样强直、姿势改变和不稳、对左旋多巴有反应,诊断错误很少发生。

(2) 早期当只有轻微步态不对称或一只手笨拙而无震颤时,以下小的症状体征有助于诊断:眨眼减少、Myerson征、手臂摆动减少、手交替运动变慢、对侧肢体画圈或做对指运动时,此侧肢体强直、无Babinski征、无强握反射。

鉴别诊断

1. 原发性震颤 其以姿势性和运动性震颤为特征,而不是静止性震颤,头部受累更常见。

2. 须排除继发性帕金森症、帕金森叠加综合征及有帕金森症表现的遗传变性性疾病 通常帕金森病起病累及一侧肢体,而继发性帕金森症、帕金森叠加综合征患者起病常两侧对称(皮质基底节变性或由脑外伤引起的帕金森症除外)。静止性震颤常提示为帕金森病,继发性帕金森症、帕金森叠加综合征很少出现,但MPTP引起的帕金森症除外。但双侧起病、无静止性震颤也可为帕金森病。

对左旋多巴的疗效反应是重要的鉴别诊断方法,帕金森病患者多数均对此药有良好疗效,只有 10% 的帕金森病患者对左旋多巴无反应。对左旋多巴不起反应则可能是继发性帕金森症、帕金森叠加综合征,但一些继发性帕金森症(如 MPTP、脑炎后、利血平引起)和一些帕金森叠加综合征早期也对左旋多巴起反应。

早期痴呆和自主神经功能障碍、共济失调和锥体束征是可靠的排除标准。抑郁症(无反应性或运动减少性):缺少运动、强直和步态不稳可见于抑郁症,但 25% ~ 30% 的帕金森病患者有抑郁,此两点的鉴别有时是困难的。

治疗

尚没有一种药物和外科手术可阻止病情的进展,治疗目的在于尽可能维持患者独立生活的能力。活动、锻炼很重要。

1. 保护性治疗 目的是改善症状和延缓疾病的发展,单胺氧化酶 B 型(MAO-B)抑制剂司来吉兰、维生素 E、多巴胺受体(DR)激动剂和辅酶 Q₁₀可能有神经保护作用。

2. 首选药物原则

(1)老年前期(<65岁)患者不伴认知障碍,可有如下选择:①DR 激动剂。②司来吉兰,或加用维生素 E。③复方左旋多巴+儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂(COMT)。④金刚烷胺和(或)抗胆碱能药。震颤明显而其他抗 PD 药物效果不佳时,选用抗胆碱能药,复方左旋多巴一般在①、②、④方案治疗效果不佳时可加用。但若需要显著改善运动症状,复方左旋多巴也可作为首选。

(2)老年(≥65岁)患者,或伴认知障碍者,首选复方左旋多巴,必要时可加用 DR 激动剂或 COMT 抑制剂。老年男性患者尽可能不用苯海索除非是有严重震颤。

3. 治疗药物

抗胆碱能药物:苯海索、丙环定等。

多巴胺替代疗法:左旋多巴+卡比多巴或苄丝肼,标准剂、缓释剂、快速弥散片。

多巴胺受体激动剂:溴隐亭、普拉克索、卡麦角林、吡贝地尔、阿普吗啡等。

多巴胺释放剂:金刚烷胺。

B型单胺氧化酶抑制剂(MAO-B):司来吉兰。

儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂(COMT):托卡朋、恩托卡朋。

4. 手术治疗

(1) 毁损术

1) 丘脑毁损术:对丘脑腹中间内侧核进行手术毁损,对对侧震颤效果好,但只能一侧手术,双侧则会导致严重的不可逆的言语障碍。

2) 苍白球毁损术:对苍白球内侧部进行手术毁损,对对侧肢体的强直、震颤、运动徐缓均有效果,也只能单侧手术,双侧会造成严重精神抑郁等。

(2) 脑深部电刺激:将电极植入脑的不同部位,进行持续慢性的电刺激以达到控制帕金森病症状的目的。有丘脑刺激术、苍白球刺激术、丘脑下部刺激术,可双侧植入。疗效至少与毁损术相当,且更为安全。

附 本章名词 中英文对照

缩写	英文名称	中文名称
CT	computerized tomography	电子计算机 X 射线断层成像
	helical CT	螺旋 CT
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振成像
DWI	diffusion-weighted images	磁共振弥散加权
PWI	perfusion-weighted images	磁共振灌注加权
MRA	magnetic resonance angiography	磁共振成像血管造影
SPECT	single photon emission computed tomography	单光子发射计算机断层扫描
PET	positron emission tomography	正电子发射断层扫描
EEG	electroencephalography	脑电图
EMG	electromyography	肌电图
MCV	motor nerve conduction velocity	运动神经传导速度
SCV	sensory conduction velocity	感觉神经传导速度
SSEP	somatosensory evoked potentials	体感诱发电位
VEP	visual evoked potential	视觉诱发电位
BAEP	brainstem auditory evoked potential	脑干听觉诱发电位
ERP	event-related potential	事件相关电位
MEP	motor evoked potential	运动诱发电位
TCD	transcranial Doppler	经颅多普勒超声
TIA	transient ischemic attack	短暂性脑缺血发作
	cerebral thrombosis	脑血栓形成
	lacunar infarct	腔隙性脑梗死
	cerebral embolism	脑栓塞
CH	cerebral hemorrhage	脑出血
SAH	subarachnoid hemorrhage	蛛网膜下腔出血

第六章

血液系统疾病

第一节 绪 论

本科重点疾病

在血液科门诊疾病中,多数是与贫血、白细胞减少和出凝血有关的疾病,如缺铁性贫血,病毒感染、药物和自身免疫性疾病所致的白细胞减少症、单纯性紫癜、过敏性紫癜、免疫性血小板减少性紫癜和血友病等。这样的患者很少住院治疗。诊断疑难的和比较严重的血液病,如再生障碍性贫血、溶血性贫血、骨髓增生异常综合征、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等,一经疑诊,即收住院进一步诊治。这些患者出院后一般会再数次住院完成治疗计划或在门诊定期随诊,他们占血液科门诊患者的另一重要部分。

在血液科病房疾病中,大多数是恶性血液病,如急性白血病、慢性白血病、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征和慢性骨髓增殖性疾病等。这样的患者通常以抗肿瘤化疗为主,同时也经常应用生物治疗、免疫抑制治疗和造血干细胞移植治疗,成分输血治疗、抗生素治疗、支持治疗和心理治疗是重要的辅助治疗。因此,在血液科病房轮转期间,除认识各种不同血液病的临床表现、诊断要点、治疗原则和治疗方法外,更应该加强对上述具有共性的治疗方法的了解。少数是良性血液病,如与严重的贫血、白细胞减少、血小板减少和凝血功能障碍有关的疾病,包括再生障碍性贫血、溶血性贫血、原发性血小板减少性紫癜、血友病和弥散性血管内凝血等。虽然上述疾病在血液科病房不常出现,但其鉴别诊断却是内科医生在临床中及血液科医生在会诊中经常遇到的问题。因此,在血液科病房轮转期间,应主动整理和牢固掌握此类问题,如贫血、白细胞减少、血小板减少、全血细胞减少和血细胞增多等的鉴别诊断。

在血液科病房疾病中,个别是诊断困难的疾病,如以慢性发热、肝

脾肿大或淋巴结肿大为主要表现的患者,高度怀疑血液病,但一时又难以确定为血液病。虽然这些患者大多数最终能够确诊,但也有极少数诊断还有疑问。同样,这些临床表现的鉴别诊断也是内科医生在临床实践中经常遇到的难题。所以,对于轮转的内科医生来说,熟练掌握上述所有问题的鉴别诊断思路,有时甚至超过了对某一疾病熟练掌握的重要性。

主要掌握内容

(一) 疾病

1. 红细胞疾病 掌握贫血的病理生理和细胞形态学分类,溶血性贫血的分类、临床表现、实验室检查以及血管内和血管外溶血的特点,缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、再生障碍性贫血和自身免疫性溶血性贫血的病因、临床表现、实验室检查、诊断依据、鉴别诊断、治疗原则和治疗方法。

2. 白细胞疾病 掌握急性白血病、慢性白血病、淋巴瘤和骨髓增生异常综合征的分类、分型、临床表现、实验室检查、诊断依据、鉴别诊断、治疗原则和治疗方法,淋巴瘤的临床分期,白细胞减少症和粒细胞缺乏症的诊断和治疗。了解骨髓增殖性疾病(真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症)。

3. 出血和血栓性疾病 掌握正常的止血机制、出血性疾病的分类、出血特点、实验室诊断(包括过筛试验和确定试验)和治疗,特发性血小板减少性紫癜发病机制、诊断、鉴别诊断、治疗原则和治疗方法,DIC的病因、实验室检查、诊断和治疗。了解血友病及其他常见凝血功能障碍性疾病临床表现、诊断和鉴别诊断。

(二) 鉴别诊断

掌握发热、肝脾肿大、淋巴结肿大、贫血、出血、全血细胞减少、白细胞减少、血小板减少、血细胞增多和凝血过筛试验异常的鉴别诊断。

(三) 治疗方法

掌握化疗(化疗药物分类、细胞周期动力学概念、药理作用、共同的和独特的副作用及其预防和处理的方法)、抗生素治疗(分类、药理作用、副作用及其免疫功能低下和(或)粒细胞减少患者如何根据院内感染情况经验性地选择抗生素治疗)以及成分输血治疗(适应证和输血

反应),了解生物治疗、免疫抑制治疗和造血干细胞移植治疗。

(四) 基本技能

掌握骨髓穿刺、骨髓活检和腰椎穿刺的适应证、禁忌证、无菌操作概念和操作,了解外周血和骨髓涂片的基本细胞形态,了解各种溶血和出凝血实验室检查的原理、检查方法和临床意义。

注意要点

(一) 预防交叉感染

查房时应戴口罩,看患者前后均应洗手。对粒细胞减少患者,应减少探视,患者和探视者均应戴口罩。同时每天要紫外线消毒、优氯净擦地。

(二) 合理使用药物并注意不良反应

使用不熟悉的药物前一定要仔细阅读药物说明书,即使是比较熟悉的药物有时也要再仔细阅读说明书,以免忘记一些重要的问题。

1. 化疗药 特别要注意化疗药的剂量、用法以及在不同方案中的不同用法和毒副作用。

特别提示

注意有些化疗药只能加入到某一种液体中静点,如依泊托昔(VP-16)只能加入到生理盐水中,吡柔比星(THP)只能加入到葡萄糖中。有些化疗药物必须伴随其他药物的应用,如大剂量甲氨蝶呤(MTX)用后必须用甲酰四氢叶酸钙解救,异环磷酰胺应用的同时必须用美司那保护尿路。还有的化疗药如左旋门冬酰胺酶(L-ASP)用前需要做皮试,以后再用时一般要做脱敏治疗。

化疗同时一般要用止吐药和减少尿酸生成的药物如别嘌醇,还要嘱患者多喝水,有时要碱化尿液。有些药物如顺铂和大剂量环磷酰胺使用时需要适当的静脉输液水化。消化道反应(如恶心、呕吐、肝功能损害等)和血液学反应(即骨髓抑制)是化疗药物最常见的副作用。前者常在化疗过程中出现,后者常在化疗结束后1~2周出现,表现为白细胞减少、血小板减少和贫血。一般白细胞 $<1 \times 10^6/L$ 时容易出现感染,应给予积极处理。血小板 $<20 \times 10^9/L$ 和血红蛋白 $<80g/L$,也要通过输单采血小板和红细胞比容使它们超过上述水平。

2. 抗生素 特别要注意有些抗生素一定要做皮试如青霉素类药物。现在有些药物的商品名容易掩盖药物本身的性质,这一点要引起高度的重视。询问既往药物过敏史非常重要。抗生素的合理使用和合理搭配似乎是永远的话题,因为抗生素在变,病原菌也在变。

3. 免疫抑制剂 激素、环孢素 A(CsA)、抗胸腺或抗淋巴细胞球蛋白(ATG 或 ALG)等经常应用于某些血液病及其移植患者。使用激素的同时常服用制酸药,防止消化性溃疡。服用 CsA 时一般要定期检测 CsA 的血药浓度,防止过量引起毒副作用,如引起不可逆的肾损害。ATG 或 ALG 用前一般也要做过敏试验,用药过程中也要合用抗过敏的药物,防止血清病发生。

4. 生物制剂 现在生物制剂的使用已经越来越广泛,常用的有干扰素 α 、白介素 -2、抗 -CD20 单克隆抗体(美罗华)等。开始使用时常出现发热反应,一般同时使用解热镇痛药。可以通过睡前给药减轻干扰素 α 的副作用,使用美罗华的同时还要用抗过敏药。

(三) 积极治疗中性粒细胞减少的发热患者

除非有明显的原因可以解释发热,一般一律按感染处理。注意查找感染源,特别注意口腔和肛门检查。适当的血、尿、体液或分泌物培养后,立即使用有效的抗生素。如抗生素治疗 1 周仍无效或白细胞持续下降,应考虑霉菌感染。如合并免疫缺陷,应考虑静脉给药 IgG 治疗。

(四) 合理应用成分输血

成分输血是血液病最常用的辅助治疗。必须掌握输血的适应证、输血反应、血液成分的选择及剂量等。对于贫血严重的患者特别是老年人,注意输血速度要慢。还要注意减少不必要的输血。

(五) 积极治疗血液病急症

急性早幼粒细胞白血病是血液病急症,特别容易合并凝血障碍,确诊后应立即采取相应有效的治疗。其他类型的急性白血病往往也是急症,确诊后也应该尽快治疗,治疗之前或同时往往需要加强支持疗法或抗感染治疗。淋巴增生性疾病淋巴结肿大压迫上腔静脉导致上腔静脉阻塞综合征也需要尽快采取有效的治疗。多发性骨髓瘤合并高钙血症或进行性肾功能损害,也要尽快采取相应的治疗或化疗。

(六) 使用静脉插管

长期接受化疗的患者一般要使用静脉插管,以减少长期静脉注射

对血管的损害和患者的痛苦。常用的有外周插入的中心静脉插管(PICC)和 Port - A 插管(植入锁骨下的圆盘,为矽膜,直径约 1.2cm),不用时分别需要用肝素盐水稀释液每周和每月冲洗一次。

(七)了解常用的治疗方案

一般在血液病房应备有一本专业性很强的诊疗规范,其中包括常用的完整的治疗方案,以备经常查阅。

1. 急性髓细胞白血病(AML)

(1)DA 或 IA(3 + 7):标准诱导缓解方案,完全缓解率(CR)60% ~ 70% 或 80%。

(2)大剂量阿糖胞苷:缓解后(巩固或强化)方案。

(3)FLAG:难治或复发方案,CR66%。

2. 急性淋巴细胞白血病(ALL)

(1)VDCP 或 VDLP:前体 B - 或 T - ALL 标准诱导缓解方案,CR 80% ~ 85%。

(2)CODOX - M 或 HyperCVAD ± R:成熟 B - ALL 诱导缓解方案,CR76.5% 或 86% ~ 90%。

(3)大剂量甲氨蝶呤或阿糖胞苷:缓解后(巩固或强化)方案。

(4)大剂量甲氨蝶呤或阿糖胞苷与其他药物联合:难治或复发方案,CR40% ~ 70%。

3. 非霍奇金淋巴瘤(NHL)

(1)R - CHOP(R 为美罗华):弥漫大 B 细胞淋巴瘤一线标准治疗方案。

(2)ESHAP ± R 或 VIM ± R:弥漫大 B 细胞淋巴瘤难治或复发方案。

(3)CODOX - M 或 HyperCVAD ± R:Burkitt 淋巴瘤诱导缓解方案。

(4)FCR(氟达拉滨 + CTX + R)或 R - COP:小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病(SLL/CLL)一线治疗方案。

4. 霍奇金淋巴瘤(HL)

(1)ABVD:非晚期高危 HL 一线标准治疗方案。

(2)BEACOPP:晚期高危 HL 治疗方案。

5. 多发性骨髓瘤(MM)

(1)MPT(T 为沙利度胺):多用于不能做移植或身体状况差的患者。

(2)DVD 或 VD(万珂 + 地塞米松):多用于有条件做移植或需要迅速降低瘤负荷的患者。

6. 重症再生障碍性贫血(SAA)

(1) 抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗淋巴细胞球蛋白(ALG) + 环孢霉素 A 和泼尼松:除移植外 SAA 的首选治疗。

(2) 雄激素:用于上述治疗无效的患者。

参考书籍

1. 《内科住院医师医疗手册》(本手册)
2. 《内科学》(第7版)(2008年)
3. 《实用内科学》(第12版)(2005年)
4. 《内科疾病鉴别诊断学》(第5版)(2006年)

(马一盖)

第二节 相关诊疗常规

血液科住院患者诊疗常规

(一) 血液科患者入院时检查常规

1. 血常规(包括网织红细胞、血型)、尿常规、便常规
2. 血沉、CRP
3. 肝功、肾功、血脂、心肌酶谱、离子
4. 乙肝5项、抗-HCV、抗-HIV、梅毒血清学试验
5. 血清蛋白电泳、血清免疫球蛋白
6. β_2 微球蛋白(肿瘤患者)
7. 血清铁、铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂(贫血和全血细胞减少患者)
8. Coombs 试验、CD55、CD59(溶血患者)
9. 自身抗体 + 抗 dsDNA + ENA + 补体 + 类风湿因子(白细胞和(或)血小板减少患者)
10. 血、咽拭子或其他分泌物培养(发热患者)
11. 胸片(正侧位)
12. B超(肝、胆、脾、胰、双肾,淋巴瘤加腹腔淋巴结)
13. 心电图

14. 骨穿和骨髓活检(大多数患者)

(二)血液科患者住院期间检查常规

1. 血常规 每周3次(周1、3、5);WBC分类:每周1次(周1)。
2. 尿、便常规 每月1次。
3. 肝肾功能 每1~2周1次(化疗患者)。
4. 血或其他分泌物培养(发热患者)

(三)血液科患者住院期间输血常规

(1)成分输血:压积红细胞:随时申请;单采血小板:一般提前1天申请;新鲜冰冻血浆:随时申请。

(2)每次住院必须重新复查血型,开输血申请单时必须见到血型检查单,并反复核对血型。

(3)输血前必须查乙肝5项、抗-HCV、抗-HIV、梅毒血清试验。

(4)申请输血前患者或家属必须签输血知情同意书。

血液科住院患者常规操作

(一)骨髓穿刺

1. 适应证 病史、实验室检查或血涂片提示原发性或继发性血液系统疾病可能的患者需做骨髓穿刺。包括不能解释的血细胞减少和血细胞增多、不能解释的淋巴结肿大、不能确诊的脾肿大、不能确诊的全身症状(发热、体重减轻)、伴有异常实验室指标(如总蛋白增加、乳酸脱氢酶增加和尿酸增加)的骨痛、白血病的评价、淋巴瘤的诊断或分期、骨髓转移癌の確認等。

特别提示

缺铁性贫血、地中海贫血和巨幼细胞贫血一般通过其他实验室检查可以确诊,可以不做骨髓穿刺。

2. 方法

(1)体位:胸骨或髂前上棘穿刺时患者取仰卧位,髂后上棘穿刺时取侧卧位,棘突穿刺时取坐位或侧卧位。

(2)部位:①髂前上棘穿刺点:位于髂前上棘后1~2cm。②髂后上棘穿刺点:位于骶椎两侧,臀部上方突出的部位,是最常用的穿刺部位。③胸骨穿刺点:胸骨柄或胸骨体相当于第1、2肋间隙的位置。胸骨较

薄(约1.0cm),其后方为心房和大血管,严防穿通胸骨发生意外。但由于胸骨髓液含量丰富,当其他部位穿刺失败时,仍需做胸骨穿刺。

④腰椎棘突穿刺点:位于腰椎棘突突出处,不常用。

(3)操作

1)术者戴无菌手套,常规消毒局部皮肤,铺无菌洞巾,用2%利多卡因作局部皮肤、皮下及骨膜麻醉。

2)将骨髓穿刺针固定器固定在适当的长度上(胸骨穿刺约1cm、髂骨穿刺约1.5cm),用左手的拇指和示指固定穿刺部位,以右手持针向骨面垂直刺入(若为胸骨穿刺,则应保持针体与骨面成 $30^{\circ} \sim 40^{\circ}$ 角),左右旋转,进入骨髓腔,并使穿刺针固定。

3)拔出针芯,接上20ml注射器,取0.1~0.2ml骨髓液迅速涂片。

特别提示

4)如未能抽出骨髓液,则可能是皮肤或皮下组织块堵塞针腔或干抽(dry tap),此时应重新插上针芯,稍加旋转或再钻入少许或退出少许,拔出针芯,如见针芯带有血迹时,再行抽吸。

5)抽吸完毕,将针芯重新插入;左手取无菌纱布置于针孔处,右手将穿刺针连同针芯一起拔出,随即将纱布盖于针孔上,并按压1~2分钟,再用胶布将纱布加压固定。

3. 注意事项

特别提示

(1)术前应做出、凝血时间检查,有出血倾向患者操作时应特别注意,血友病患者禁止做骨髓穿刺。

(2)穿刺针头进入骨质后避免摆动过大,以免折断;胸骨穿刺不可用力过猛,以防穿透内侧骨板。

(3)如仅做细胞形态学检查,骨髓抽吸量不宜过多,以免影响有核细胞增生度判断、细胞计数及分类结果。如需做免疫分型、染色体、肿瘤基因或骨髓培养等检查,最好再接上另一只注射器抽取骨髓液。

(4)骨髓液取出后应立即涂片,否则会很快发生凝固,影响骨髓检查结果。

(二)骨髓活检

1. 适应证 白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合

征、慢性骨髓增殖肿瘤及骨髓转移癌、再生障碍性贫血等。

2. 方法

(1)体位:同上。

(2)部位:均选髂后上棘或髂前上棘。

(3)操作

1)局部常规消毒、局部麻醉、铺无菌洞巾。

2)术者左手拇指和示指将穿刺部位皮肤压紧固定,右手持针以顺时针方向进针至骨质一定深度后,拔出针芯,在针座后端连接1.5cm或2.0cm接柱,再插入针芯,继续按顺时针方向进针,深度达1.0cm左右,再转动针管360°,针管前端的沟槽即可将骨髓组织离断。

3)按顺时针方向退针至体外,取出活检骨髓组织,置入95%乙醇或10%甲醛中固定送检。进口活检针前端均为刃,可以左右旋转进针和拔针。

4)穿刺部位以碘伏棉球涂擦轻压后再用干棉球压迫创口,敷以消毒纱布,胶布固定。

3. 注意事项

特别提示

(1)开始进针不要深,如进针太深,则不易取出骨髓组织。

(2)骨髓活检针一般不宜用于吸取骨髓液涂片,因此针内径大、针体长,吸取的骨髓液量不易控制,易混入周围血。

(三)腰椎穿刺

1. 适应证 常用于检查脑脊液的性质,对诊断脑膜白血病及其他神经系统疾病有重要意义。也用于鞘内注射药物。

2. 方法

(1)体位:嘱患者侧卧于硬板床上,背部与床面垂直,头向前胸屈曲。两手抱膝紧贴腹部,使躯干呈弓形;或由助手在术者对面用一手挽患者头部,另手挽双下肢腘窝处并用力抱紧,使脊柱尽量后凸以增宽椎间隙,便于进针。

(2)部位:以髂后上棘连线与后正中线的交会处为穿刺点,此处相当于第3~4腰椎棘突间隙,有时也可在上一或下一腰椎间隙进行。

(3)操作

1)常规消毒皮肤后戴无菌手套、盖洞巾,用2%利多卡因自皮肤到椎间韧带做局部麻醉。

2)术者用左手固定穿刺点皮肤,右手持穿刺针以垂直背部的方向

缓慢刺入,针尖稍斜向头部,成人进针深度约4~6cm,儿童约2~4cm。当针头穿过韧带与硬脑膜时,有阻力突然消失落空感。此时可将针芯慢慢抽出(以防脑脊液迅速流出,造成脑疝),即可见脑脊液流出。

3)放液前先接上测压管测量压力。正常侧卧位脑脊液压力为70~180mmH₂O(0.098kPa=10mmH₂O)或40~50滴/分。

4)撤去测压管,收集脑脊液2~5ml送检。

5)术毕,将针芯插入后一起拔出穿刺针,覆盖消毒纱布,用胶布固定。

6)去枕俯卧(如有困难则平卧)4~6小时,以免引起术后低颅压头痛。

3. 注意事项

特别提示

(1)禁忌证:凡疑有颅内压升高者必须先做眼底检查,如有明显视盘水肿或有脑病先兆者禁忌;凡患者处于休克、衰竭或濒危状态以及局部皮肤有炎症、颅后窝有占位性病变者均列为禁忌;使用肝素或低分子肝素治疗者也为禁忌,以防止脊髓血肿的发生。

(2)穿刺时患者如出现呼吸、脉搏、面色异常等症状时,应立即停止操作,并作相应处理。

(3)鞘内给药时,应先放出等量脑脊液,然后再注入等量的药液。

血液科住院医师工作流程

(一) 接诊和书写病历

血液科患者入院后,住院医师应马上前往病房看患者,询问病史、体检、开医嘱、开化验单和检查申请单。在患者入院后24小时内完成病历书写。

(二) 查房和书写病程记录

每天上下班至少各查房一次,随时跟随上级医生和陪同会诊医生查房和看患者。根据病情变化及时调整医嘱和申请进一步检查,并将病情变化和上级医生查房意见及时记录到病程记录中。

(三) 申请检查和查询检查结果

几乎每天都有新的化验单和检查开出。一定要根据出报告时间

及时进行查询,以免延误病情。特别要尽快得到化疗患者当天血常规结果,尽量赶在午后上班时得到,以便决定是否及时给患者进行处理。

(四) 粘贴化验单和填写诊疗表格

每天及时将回报的化验单和检查结果归回到病历中进行整理和粘贴,并及时将所需的数据填写到相应的诊疗表格中。切记不要把众多人的化验单和检查结果放到一个人的病历中,以免值班医生在患者病情出现变化时不能及时看到患者当天的化验和检查结果。

(五) 有创检查和特殊治疗前的谈话和相关协议书的签写

在有创检查和特殊治疗特别是化疗前,一定要与患者和(或)家属进行谈话,充分说明意义和可能出现的副作用,并请他们在相关协议上签字,包括有创检查知情同意书、化疗知情同意书、自费协议书等。

(六) 口头和书面交代病情并在谈话记录上签字

血液科的主要病种特别是血液肿瘤都备有书面病情交代和谈话文件。确诊后和治疗前,要对患者和(或)家属进行口头和书面的病情交代。没有异议后,要在上面签字。患者死亡后,家属是否同意尸检都要在尸检知情同意书上签字。

(七) 值班和交接班

分中午连班和值夜班。值夜班接班时,除口头和书面交接班外,危重患者要进行床旁交接班,同时必须巡视病房一次。危重患者要随时探望,以便及时观察病情,并将病情变化及时记录在病程记录或交接班记录中。另外,住院医师在完成血液科轮转后,必须进行书面和床旁的认真交接班。

(八) 抢救危重患者

平时必须熟练掌握抢救设备的操作方法,包括心电图机、多功能监测仪、除颤器和简易呼吸机等。患者出现意外时,必须迅速赶到现场进行抢救,同时通知上级医生指导抢救,必要时通知相关科室协助抢救。如果抢救发生在上班时,所有上班的非主管医生也要参与抢救。

(马一盖)

第三节 贫 血

概述

(一) 定义

贫血是一种常见的临床表现,严格地说,它不是具体的疾病,而是各种疾病的症状之一。循环血液中红细胞总容量低于正常下限称为贫血。临床工作中用循环血液单位体积的血红蛋白、红细胞计数和红细胞压积来代表红细胞总容量。我国平原地区这些指标的正常下限如下(表6-1)。根据血红蛋白水平,将贫血的程度分成轻、中、重和极重4级(见表6-2)。

表6-1 中国人正常血红蛋白标准

	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)	HCT(%)
成年男性	120	4.5	0.42
成年女性	110	4.0	0.37
儿童、妊娠妇女	100	3.5	0.32

表6-2 贫血程度分级

分级	程度	WHO 标准(g/L)	国内指标(g/L)
0	正常	>110	正常 Hb 范围
1	轻度	95~110	90~正常
2	中度	80~94	60~90
3	重度	65~79	30~60
4	极重度	<65	<30

(二) 病因和发病机制分类

1. 红细胞生成减少

(1) 造血原料缺乏:铁、叶酸、维生素 B₁₂ 等。

(2) 造血干细胞生成和分化异常:再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等。

(3) 骨髓被异常组织浸润和红细胞生成素分泌相对不足:恶性肿

瘤、慢性肾脏疾病、慢性感染和炎症、内分泌疾病等。

2. 红细胞破坏过多

(1) 红细胞内在缺陷: 遗传性球形红细胞增多症、地中海贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿等。

(2) 红细胞外部因素: 自身免疫性溶血性贫血等。

3. 失血

(1) 急性失血。

(2) 慢性失血。

(三) 临床表现

贫血临床表现取决于贫血的病因、严重程度、发生的快慢和其他基础疾病的有无如心肺疾病。如果贫血发生缓慢, 严重贫血也可以很好代偿。如果血红蛋白 $< 70/L$, 可以出现组织缺氧症状(如乏力、头痛、头晕、憋气、心绞痛等)。

1. 一般表现 乏力、皮肤黏膜苍白。

2. 神经系统 头晕、头痛、耳鸣、视觉障碍, 严重者可晕厥, 维生素 B_{12} 缺乏者可有肢体麻木、感觉障碍。

3. 呼吸循环系统 心悸、气短、心动过速、脉压增加, 部分出现心尖区收缩期吹风样杂音, 双下肢水肿, 心电图缺血性改变。

4. 消化系统 食欲减退、腹胀、腹泻和便秘。维生素 B_{12} 缺乏可出现舌乳头萎缩、镜面舌或牛肉样舌。黄疸及脾大多见于溶血性贫血。

5. 其他 皮肤干燥、毛发枯干等。

(四) 实验室检查

1. 全血常规 + 网织红细胞 根据红细胞平均体积(MCV)和红细胞平均血红蛋白含量(MCH)将贫血分为3类(表6-3)。

表 6-3 贫血细胞形态学分类

类型	MCV(fl)	MCH(pg)	MCHC(%)	常见贫血
大细胞高色素性贫血	> 100	> 32	31 ~ 35	巨幼细胞性贫血
正细胞正色素性贫血	80 ~ 100	26 ~ 32	31 ~ 35	再生障碍性贫血、溶血性贫血、骨髓病性贫血
小细胞低色素性贫血	< 80	< 26	< 30	缺铁性贫血、铁粒幼细胞性贫血、地中海贫血、慢性病性贫血

2. 白细胞分类
3. 尿常规、便常规
4. 血液生化(肝功、肾功、血糖等)
5. 血清铁、铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂
6. 血清免疫球蛋白
7. 各种溶血检查 Coombs 试验, CD55, CD59、Ham 试验、糖水试验、尿含铁血黄素(Rous)试验, 红细胞渗透脆性试验, 血红蛋白电泳或高铁血红蛋白还原试验等。
8. 骨髓穿刺 ± 活检

(五) 诊断和鉴别诊断

贫血的诊断包括贫血的程度、类型和病因。应从下述三方面着手。

1. 详问病史 重点在化学物接触史、慢性病史、饮食和营养状况、月经史和家族史。
2. 体格检查 注意皮肤、巩膜有无黄染, 淋巴结、肝脾是否肿大, 指甲和舌苔情况等。
3. 实验室检查 见上。

(六) 治疗原则

1. 病因治疗
2. 药物治疗
3. 输血
4. 其他治疗 脾切除、造血干细胞移植等。

(黄泛舟)

缺铁性贫血

(一) 定义

缺铁性贫血是体内长期铁负平衡的最终结果。铁缺乏早期表现为贮存铁耗尽, 继之为缺铁性红细胞生成, 最后为缺铁性贫血。缺铁性贫血是最常见的贫血。育龄妇女和婴幼儿发病率高, 发病率在 20% 以上。

(二) 病因

1. 铁丢失过多 如消化道、泌尿道、生殖道(包括月经)、呼吸道疾

病引起的失血及献血。

2. 铁摄入减少 饮食中可利用的生物铁不足。
3. 吸收不良 肠吸收障碍、胃部手术后、幽门螺杆菌感染。
4. 需求增加 生长需求、妊娠和哺乳。

(三) 临床表现

1. 贫血的表现 乏力、心悸、气短、头晕、头痛和耳鸣等。血红蛋白水平与临床症状严重程度之间不完全相关。

2. 组织缺铁表现 头痛、烦躁、异食癖、反甲、青色巩膜、舌炎、口角炎、唇炎、吞咽困难、皮肤干燥、毛发枯黄、生长发育迟缓和抗感染能力下降等。

3. 体征 皮肤黏膜苍白等。

(四) 实验室检查

1. 血常规 典型缺铁性贫血呈小细胞低色素性贫血, $MCV < 80\text{fL}$, $MCH < 26\text{pg}$, 血小板可轻度增多, 白细胞数正常, 网织红细胞大都正常。血涂片红细胞中心淡染区扩大。

2. 骨髓象 骨髓涂片呈增生活跃, 幼红细胞轻度或中度增生, 骨髓铁染色示内外铁均减少, 是诊断缺铁最确切的试验, 可以诊断早期缺铁。

3. 铁代谢检查 血清铁下降、总铁结合力增加(在很多情况下有波动, 不可靠)、铁饱和度下降、铁蛋白下降。

4. 血清运铁蛋白受体(sTfR) 测定不受炎症、肝病和妊娠等因素影响, 可较正确反应缺铁, 其灵敏度和特异度均优于铁蛋白。一般 sTfR 大于 26.5nmol/L 可诊断缺铁。

5. 其他 对老年患者或缺铁病因不明者, 建议全面检查以除外恶性疾患。

(五) 诊断和鉴别诊断

根据贫血的表现、组织缺铁的表现、血红蛋白降低、 MCV 降低、血涂片示小细胞低色素性红细胞、血清铁(SI)减少、总铁结合力(TIBC)升高、不饱和铁结合力(UIBC)升高、转铁蛋白饱和度(TS)下降、血清铁蛋白(SF)减少、特别是骨髓铁减少, 诊断并不困难。更重要的是追查病因。 $TIBC = UIBC + SI$, $TS = SI \div TIBC \times 100\%$ 。小细胞低色素性贫血除缺铁性贫血外, 还应与下列疾病鉴别(表6-4)。

表 6-4 缺铁性贫血的鉴别诊断

	SI	TIBC	IS	FET
缺铁性贫血	↓	↑	↓	↓
慢性病性贫血	↓	↓	正常	↑
地中海贫血	↑	正常	↑	正常或↑
铁粒幼细胞贫血	↑	正常	↑	正常或↑

SI:血清铁,TIBC:总铁结合力,IS:血清铁饱和度,FET:血清铁蛋白

(六) 治疗

1. 病因治疗

2. 口服铁剂 是首选方法。一般选用二价铁。常用的有琥珀酸亚铁(速力菲),100mg,100mg tid;富马酸亚铁(富血铁),200mg tid;硫酸亚铁控释片(福乃得),0.5g qd。上述药物可能引起胃肠道反应如恶心、腹痛、腹泻、便秘等,此时可与食物一起服用。也可选择多糖铁复合物(力蜚能),150~300mg qd,胃肠道反应少。

3. 注射铁剂

(1)适应证 肠吸收不良、连续失血或不能耐受口服铁剂。

(2)药物 右旋糖酐铁:首次 50mg,以后 100mg 深部肌注,qod;右旋糖酐铁(科莫非)100~200mg 加至 100ml 生理盐水中缓慢静滴。初次先给予 25mg 左右,如 60 分钟无不良反应,再给予剩余的剂量。每周 2~3 次给药。蔗糖铁注射液(维乐福):100~200mg 加至 100ml 的生理盐水中缓慢静滴。首次使用同科莫非。

(3)所需注射用铁总量 可按下列公式计算:铁的总剂量(mg) = (150 - 患者血红蛋白 g/L) × 患者体重 × 0.33。

(4)治疗反应 铁剂治疗一般 7 天左右网织红细胞达高峰,血红蛋白 2 周上升,升至正常需 1~2 个月。如血红蛋白恢复不满意,应寻找原因。静脉补铁血红蛋白上升的速度不比口服补铁快。

(黄泛舟)

巨幼细胞性贫血

(一) 定义

巨幼细胞性贫血是由于 DNA 合成障碍所引起的贫血,特点为大细

胞高色素性贫血。骨髓全血细胞均可受影响,其他生长代谢旺盛的细胞也可受影响,如上皮细胞和神经细胞等。

(二) 病因

1. 叶酸缺乏

特别提示

可于数月内发生,多因吸收减少、营养不良、需要增加、腹膜透析和某些药物引起。每天叶酸需要量 $200\mu\text{g}$ 。食物的叶酸需经小肠分泌的谷氨酰羧基肽酶分解为单谷氨酸盐后,才能在空肠上端被吸收,经一系列代谢,形成为多谷氨酸盐,在肝细胞内贮存。人体内叶酸贮存量为 $5\sim 10\text{mg}$,故食物中缺乏叶酸时,几个月内即可导致巨幼细胞性贫血。

常见病因:①摄入减少(常见于酗酒);②吸收障碍;③利用增加(溶血、妊娠);④代谢受干扰(药物如乙醇、三甲氧苄二氢嘧啶、甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、口服避孕药和抗惊厥药)。

2. 维生素 B_{12} 缺乏

特别提示

发生缓慢,需 $4\sim 5$ 年才能引起典型的缺乏。食物中的维生素 B_{12} 需与胃壁细胞分泌的内因子等结合,在回肠末端进入肠上皮细胞,大部分贮存于肝细胞内。成年人体内有 $4\sim 5\text{mg}$ 的维生素 B_{12} ,每天的需要量 $2\sim 5\mu\text{g}$ 。

常见病因:①摄入减少(素食);②吸收障碍(内因子缺乏所致的恶性贫血、胃全切或部分切除、近端肠疾病、盲襻细菌过度生长、慢性胰腺炎、回肠炎或回肠切除、肠道寄生虫等)。

3. 药物性 各种细胞毒药物等。

4. 遗传性

(三) 临床表现

1. 贫血 发展缓慢,表现为中到重度贫血。除贫血的症状外,尚可出现轻度黄疸。虽可出现全血细胞减少,但感染和出血症状少见。

2. 胃肠道症状 食欲减退、腹胀、腹泻、舌质红、舌乳头萎缩、舌表面光滑(牛肉舌)伴疼痛。

3. 神经系统症状 B_{12} 缺乏者可出现周围神经炎表现,如手足对称

性麻木、感觉障碍、行走困难。重者可出现脊髓后侧束联合变性或脑神经受损。叶酸缺乏者不引起神经系统症状。

(四) 实验室检查

1. 血象 大细胞高色素性贫血, $MCV > 100\text{fl}$, $MCH > 32\text{pg}$, 网织红细胞正常或稍高, 中性粒细胞分叶过多, 出现 5 叶以上的中性粒细胞, 超过 5%。重症病例常呈全血细胞减少, 网织红细胞减少。

2. 骨髓象 增生活跃, 以红系为著, 但各系细胞均可见到巨幼变, 细胞体积增大, 核发育明显落后于胞浆。经叶酸和维生素 B_{12} 治疗后, 细胞的巨幼变能很快改善。骨髓活检有助于排除骨髓增生异常综合征和造血系统肿瘤。

3. 其他检查

(1) 血清叶酸和维生素 B_{12} : 水平均下降。红细胞叶酸水平降低更能准确反应叶酸贮存下降, 特别是在叶酸治疗后或营养状态被改善后检测。

(2) 血清乳酸脱氢酶和间接胆红素: 升高, 反映红系无效造血和红细胞过早破坏。

(3) 甲基丙二酸(MMA)和高半胱氨酸(HC): 当维生素 B_{12} 和叶酸水平不定时是有用的。维生素 B_{12} 缺乏 MMA 和 HC 升高, 叶酸缺乏只有 HC 升高。

(4) Schilling 试验: 对维生素 B_{12} 缺乏所致的恶性贫血有用。

(5) 内因子抗体: 对恶性贫血的诊断是特异的。

(6) 甲状腺功能检查: 恶性贫血常与自身免疫性甲状腺疾病有关。

(五) 诊断和鉴别诊断

结合病史、临床表现、大细胞高色素性贫血、中性粒细胞分叶过多、骨髓呈典型的巨幼变可以明确诊断。此外, 尚需根据实验室检查结果明确是哪一种因素导致的巨幼细胞性贫血。需鉴别诊断的疾病有: ①骨髓增生异常综合征; ②急性红白血病; ③肝脏疾患; ④甲状腺功能减退; ⑤妊娠。

(六) 治疗

1. 病因治疗

2. 补充叶酸和维生素 B_{12}

特别提示

原则上是缺什么补什么。如果需要紧急治疗而叶酸和维生素 B₁₂ 结果尚未回报时,需要同时给予两种药物。如果单补叶酸(5~15mg/d),也可以部分纠正维生素 B₁₂ 缺乏所致的血液学异常,但会加重神经系统损害。因为叶酸在向甲基四氢叶酸转化的过程中需要维生素 B₁₂ 作为辅酶,进一步消耗了维生素 B₁₂。

(1) 叶酸:5~10mg, tid。胃肠道吸收障碍者也可肌注亚叶酸钙 5~10mg/d。一般要治疗 2 个月,不同病因治疗时间不完全相同。

(2) 维生素 B₁₂:肌注 1mg/d(1 周),然后 1mg/周(1~2 个月),直到血象恢复正常。对于有神经系统表现者,每 2 周 1mg,治疗 6 个月。对于恶性贫血和胃大部切除患者,每月 1mg,终生治疗。不能肌注的患者如血友病和饮食缺乏维生素 B₁₂ 的患者可以口服,常用的有腺苷钴胺片、甲钴胺片和甲钴胺胶囊,用量 500μg, tid。

(3) 治疗反应

特别提示

用药后网织红细胞 1 周内开始上升,5~8 天达高峰,2 周后降至正常,6~8 周后贫血被纠正。神经系统和消化系统症状常在用药后迅速改善。严重患者在补充治疗后贫血恢复的过程中,大量血钾进入新生成的细胞内,会突然出现低钾血症,需及时监测和补钾。

(黄泛舟)

再生障碍性贫血

(一) 定义

再生障碍性贫血(aplastic anemia, 简称再障, AA)是一组由免疫介导的造血干细胞异常引起的获得性骨髓造血功能衰竭,通常表现为全血细胞减少。大多数为特发性,约 20% 与药物或化学物质有关。

(二) 临床表现

主要为贫血、出血和感染。

(三) 实验室检查

1. 血象 通常为全血细胞减少。贫血多为正细胞正色素性贫血,网织红细胞绝对值减少,中性粒细胞绝对值减少,淋巴细胞比例相对增多。

2. 骨髓象 骨髓增生低下,三系造血细胞明显减少,非造血细胞(包括淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞、网状细胞)增多(比例 $>50\%$)。骨髓活检造血细胞成分明显减少,脂肪组织明显增加。有时与低增生性骨髓增生异常综合征和阵发性睡眠性血红蛋白尿难以区别。

3. 骨髓细胞培养 CFU - GM, CFU - E, BFU - E, CFU - Meg 的集落形成均明显减少。

4. T 细胞亚群 CD4、CD4/CD8 下降。

5. 骨髓磁共振(MRI) 造血组织呈低密度,而脂肪组织呈透亮。

(四) 诊断和鉴别诊断

1. 国内诊断标准

(1) 全血细胞减少,网织红细胞减少,淋巴细胞相对增多。

(2) 骨髓至少 1 个部位增生减低或重度减低(如增生活跃,须有巨核细胞明显减少及淋巴细胞相对增多),骨髓小粒非造血细胞增多(有条件者做骨髓活检,显示造血组织减少,脂肪组织增加)。

(3) 能除外引起全血细胞减少的其他疾病,如阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓增生异常综合征(MDS)、自身抗体介导的全血细胞减少、急性造血功能停滞、骨髓纤维化、急性白血病,恶性组织细胞病等。

根据上述标准诊断为再障后,可再进一步分为急性 AA 和慢性 AA。

2. 国外诊断标准

将再障分为重症 AA 和中度 AA。

(1) 重症 AA

1) 骨髓细胞成分 $<30\%$,伴正常染色体核型。

2) 3 项外周血标准中的 2 项:粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$,血小板 $<20 \times 10^9/L$,网织红细胞 $<1\%$ 或绝对值 $<40 \times 10^9/L$ 。若中性粒细胞 $<0.2 \times 10^9/L$ 为极重症。

3) 无其他造血系统疾病

(2) 中度 AA:全血细胞减少患者不符合重症标准。

特别提示

(五) 治疗

1. 支持治疗 停用可疑药物,纠正加重因素。输注红细胞应保持最低量。血红蛋白 $<60\text{g/L}$ 、有明显贫血症状者,输悬浮红细胞。血小板 $<10 \times 10^9/\text{L}$ 或有严重出血者,输浓缩血小板。当考虑做移植时,应避免输注家族成员的血制品。可给予预防性口服非吸收抗生素减少肠道细菌。复方新诺明或喹诺酮类抗生素也有效。发热或有感染征象的患者,应给予广谱抗生素治疗。

2. 免疫抑制剂 不做移植的患者,可给予抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、环孢霉素A(CsA)和糖皮质激素治疗。ATG马制剂剂量为 $10 \sim 15\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,兔制剂 $3 \sim 5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,共5天。同时给予泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (1~15天),第16天开始减量,第30天停用。第31天开始加用CsA,常用剂量为 $5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,此剂量至少6~12个月,然后缓慢减量($<10\%/月$),至少治疗2~3年。6个月反应率 $60\% \sim 70\%$ 。长期生存率 63% ,但 <20 岁者 38% 。

3. 干细胞移植(SCT) 适用于40岁以下有HLA相合同胞供者的重症AA患者,40~50岁患者也可考虑,但移植物抗宿主病(GVHD)危险性和死亡率增加。长期生存率 61% ,但 <20 岁者 64% 。

4. 雄激素 刺激红细胞生成素(EPO)的产生并且刺激造血,还可能具有免疫调节作用。可用于免疫抑制剂无效而又无条件做移植的患者,国内也与免疫抑制剂合用。十一酸睾酮 $40 \sim 80\text{mg}, \text{tid}$,口服,或康力龙 $2\text{mg}, \text{tid}$,口服。

5. 造血细胞生长因子 重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)和重组人红细胞生成素(rhEPO)可能会对升高非重症再障患者的白细胞有作用。G-CSF与免疫抑制剂合用,可能促进中性粒细胞的恢复和减少感染的发生,但不改善反应率和生存率。重组人血小板生成素(rhTPO)或重组人白介素-11(rhIL-11)疗效均不肯定。

(陈艳荣)

自身免疫性溶血性贫血

(一) 定义

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是自身抗体与患者红细胞抗原结合导致血管外溶血的一组疾病。致敏的红细胞

主要在脾脏清除。分为温抗体型(抗体与红细胞作用在 37℃ 时最活跃)(约占 80%)、冷抗体型(在 <37℃ 时最活跃)和温冷抗体混合型 3 种。温抗体型 AIHA 通常由 IgG 自身抗体所致,可以为特发性(约占 50%)或与潜在肿瘤(淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病)、自身免疫性疾病或药物有关。冷抗体型 AIHA 由 IgM(冷凝集素病)所致,急性型通常继发于感染(支原体、EB 病毒),一般为一过性;慢性型一半是由于副蛋白(淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、华氏巨球蛋白血症)引起,其他一般为特发性。

(二) 临床表现

女性多于男性,多发生在中年。表现为乏力、黄疸和脾大。严重溶血伴有发热、胸痛、晕厥、慢性心功能不全和血红蛋白尿。间断寒冷诱发的血管内溶血和血管堵塞事件引起末梢肢体的发绀,特别见于冷凝集素病。

(三) 实验室检查

1. 血象 血红蛋白和红细胞减少,网织红细胞增多。外周血涂片可见球形红细胞、嗜多染红细胞及幼红细胞。

2. 骨髓象 呈幼红细胞增生现象,偶见红系巨幼变。再障危象时网织红细胞极度减少,骨髓呈再生障碍表现,血象呈全血细胞减少。

3. 抗人球蛋白试验(Coombs 试验) 直接试验阳性,间接试验可为阳性或阴性。温抗体型:IgG 阳性、C3 阳性或 IgG 阳性、C3 阴性;冷抗体型:IgG 阴性、C3 阳性。冷凝集素病时,冷凝集素试验阳性,效价较高(>1:40)。

4. 其他 乳酸脱氢酶(LDH)增加,血清胆红素升高,以间接胆红素升高为主。尿胆原增加,可有血红蛋白尿。

(四) 诊断和鉴别诊断

根据上述临床表现和溶血性贫血、直接 Coombs 试验阳性及分型等实验室检查,可以诊断 AIHA 及其类型。

1. Coombs 试验阴性的 AIHA

特别提示

个别 AIHA 患者由于红细胞表面 IgG 分子 <300~400 个,C3 分子 <60~115 个,Coombs 试验呈阴性,临床表现和治疗反应均符合 AIHA,并能除外其他溶血性贫血,可以诊断为 Coombs 试验阴性的 AIHA。

2. 阵发性冷性血红蛋白尿症 是一种成人非常少见的 AIHA,特点为受寒后出现反复的溶血发作。一般儿童多见,表现病毒感染后急

性、自限性溶血过程。患者受凉后几分钟或几小时出现寒战、发热(体温可高达 40°C)、全身无力及腰背痛,随后出现血红蛋白尿,多数持续数小时,偶有几天者。直接 Coombs 试验可以阳性,主要为 C3 型。冷凝集素试验效价低。冷热溶血试验(D-L 试验)阳性可以鉴别。

3. 阵发性睡眠性血红蛋白尿 流式细胞仪检查 CD55、CD59,可以除外阵发性睡眠性血红蛋白尿。

(五) 治疗

1. 积极寻找病因并治疗原发病

2. 温抗体型 AIHA

(1) 糖皮质激素:为首选治疗。泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,一般 7~10 天起效。溶血改善后逐渐减量,治疗持续 3~6 个月。2/3 患者有效。

(2) 脾切除:糖皮质激素治疗无效或不能耐受者可考虑脾切除。2/3 患者有效。

(3) 免疫抑制剂:对于糖皮质激素反应不好或有禁忌证、不适于切脾或切脾失败的温抗体型 AIHA 患者可试用免疫抑制剂。如环孢霉素 A $3\sim 5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分 2 次服;硫唑嘌呤 $2\sim 2.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,口服;环磷酰胺 $1.5\sim 2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

(4) 静脉免疫球蛋白: $400\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,连用 5 天,但作用短暂。疗效不如免疫性血小板减少性紫癜(ITP),有效率为 40%。

(5) 达那唑: $200\text{mg},\text{tid}$,口服,与激素合用效果较好,疗程不短于 1 年。

(6) 利妥昔单抗(美罗华):每周 $375\text{mg}/\text{m}^2$,连续 4 周。少量病例有效。

3. 特发性冷抗体型 AIHA

(1) 糖皮质激素和切脾:无效。

(2) 利妥昔单抗:在病例报告中有效。

(3) 血浆置换:用于严重病例。移去 IgM 抗体,控制溶血。

(4) 保温:加热输注的红细胞至 37°C ,保持患者体温和室温。

4. 输血

特别提示

红细胞输注对提高红细胞容量可能无效,因为输注的红细胞也会被破坏。只有在患者有症状或携氧能力下降时($\text{Hb} < 60/\text{L}$)输注红细胞。

(陈艳荣)

阵发性睡眠性血红蛋白尿

(一) 定义

阵发性睡眠性血红蛋白尿 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 是 PIG - A 体突变的造血干细胞非肿瘤性克隆扩增的结果。糖基磷脂酰肌醇锚蛋白 (GPI - APs) 合成需要 PIG - A 这种基因产物。受累干细胞的后代缺乏 GPI - APs。GPI - APs 中的两种蛋白调节细胞表面的补体激活。GPI 锚补体调节蛋白 CD55 和 CD59 的缺乏可以解释 PNH 红细胞对补体介导的红细胞溶解的敏感性。

(二) 分类

特别提示

1. 经典 PNH
2. 在其他特定骨髓疾病背景中的 PNH (如 PNH/AA 或 PNH/MDS - RA)
3. 在其他特定骨髓疾病背景中的亚临床 PNH (PNH - sc) (如 PNH - sc/AA)

(三) 临床表现

本病多见于年轻成人,男女相同。临床主要表现为血管内溶血、骨髓衰竭、血栓和平滑肌张力失调。

1. 血管内溶血 绝大多数患者有不同程度的贫血。少数患者有血红蛋白尿发生,典型的呈酱油或浓茶色,发生于睡眠中,并于晨起后出现。发生原因过去认为是睡眠中血液 pH 值下降所致,但实际上并不是这样。也可能是异常红细胞生成增加而不是溶血增加的结果。不到一半患者有轻度黄疸。还可表现为胆石症、反复泌尿系感染和急慢性肾衰竭等。

2. 骨髓衰竭 可表现为贫血、感染、出血、骨髓增生异常综合征和骨痛等。

3. 血栓 可表现为腹部静脉血栓 (Budd - Chiari 综合征和脾、肠系膜、肾静脉血栓)、脑静脉血栓、视网膜静脉血栓、深静脉血栓和肺栓塞。原因不清,可能与补体导致血小板活化、血管内溶血导致一氧化氮的消耗和内皮细胞损伤有关。

4. 平滑肌张力失调 表现为吞咽困难、勃起困难、严重乏力、反复腹痛等,可能与血浆中游离血红蛋白消耗一氧化氮有关。

(四) 实验室检查

1. 血象 几乎所有患者都有贫血,红细胞形态以大细胞多见,也可为正细胞性或小细胞低色素性(合并缺铁)。网织红细胞常升高,约半数患者合并全血细胞减少。

2. 骨髓象 增生活跃或明显活跃,红系增生旺盛,巨核细胞可以减少,部分患者可有轻度的病态造血。

3. 酸溶血试验、糖水试验、尿含铁血黄素(Rous)试验 阳性。Ham 试验特异性强,糖水试验敏感性高。

4. 流式细胞术检测 GPI - APs 红细胞 CD55、CD59 和粒细胞 CD59、CD24、CD16 减少,更加具有特异性。

(五) 诊断和鉴别诊断

特别提示

根据病史、临床表现和实验室检查,特别是流式细胞术检测红细胞和粒细胞缺乏 GPI - APs,可以诊断 PNH 并进行分型。应在所有血红蛋白尿、不能解释的溶血、腹部和脑静脉血栓、血小板减少和巨幼细胞增多的患者中一次检测,以及在所有 PNH、AA、MDS 患者中反复(每6~12个月)检测 GPI - APs。应与 AA、MDS、缺铁性贫血、自身免疫性溶血性贫血等鉴别。

(六) 治疗

1. 治疗贫血 PNH 贫血是复杂的。因为本病起源于骨髓的异常,所以溶血只是贫血的一部分。治疗前,应确定溶血和红细胞生成障碍各占多少,是否有必要治疗溶血。

(1) 治疗溶血

1) 糖皮质激素:泼尼松 0.25 ~ 1mg(kg · d),发作停止后逐渐减量。泼尼松可以抑制补体的激活。

2) 雄激素:单用或与泼尼松合用可以治疗 PNH 贫血,机制并不完全清楚,可能与补体抑制有关。也可以用达那唑 200 ~ 400mg/d。

3) 补铁:PNH 患者由于血红蛋白尿和含铁血黄素尿通常合并缺铁,补铁可以加重溶血。但这种忧虑不应该推迟补铁,因为铁缺乏不仅

影响红细胞生成,而且也加重 PNH 溶血。如果补铁过程中溶血加重,可给予糖皮质激素或雄激素或输血抑制红细胞生成。

4) 输血

特别提示

除升高血红蛋白外,输血可以通过抑制红细胞生成缓解溶血。不一定要输洗涤红细胞,也可以输悬浮红细胞,后者并不加重溶血。

5) 切脾:有争议。

6) 叶酸:5mg/d。补偿因增加造血叶酸利用增加。

7) 补体抑制剂:eculizumab 是一种对抗补体 C5 的人源化单克隆抗体,可以有效地控制溶血,减少血栓和肾衰竭发生,改善一氧化氮消耗的相关症状。没有观察到严重的副作用,但要警惕脑膜炎球菌感染。目前认为是革命性的治疗方法。

(2) 治疗非溶血性贫血

特别提示

由于骨髓衰竭造成的贫血应该治疗基础疾病(如 AA、MDS)。如果血清 EPO 绝对或相对减少,可以考虑给予重组人 EPO。但需要密切监测,因为可以通过增加 GPI-AP 缺乏的红细胞加重溶血。雄激素对低增生性贫血也可能有效。

2. 造血干细胞移植 可以彻底根除异常造血干细胞,但仍存在很多问题。

3. 血栓治疗 给予抗凝或溶栓治疗。

(陈艳荣)

第四节 出血和血栓性疾病

概述

(一) 定义

出血性疾病是指止血功能障碍引起的以自发性出血或损伤后难以

止血为特征的疾病,可以由血管壁异常、血小板数量或功能异常和凝血或纤溶功能障碍所致。其中初级止血是由血管壁收缩和血小板血栓形成组成,次级止血是由凝血即纤维蛋白形成组成。而血小板血栓的形成是通过血小板黏附、释放和聚集三联反应完成的。凝血分为内源途径、外源途径和共同途径。外源途径是体内凝血的主要途径,内源途径在外源途径激活凝血后起维持凝血反应的作用。血栓性疾病是指形成血栓的因子活化或防御机制减弱引起的以血栓堵塞为特征的疾病,可以由内皮细胞紊乱、内皮下暴露、血小板活化、凝血激活、纤溶抑制、血液淤滞和自然抗凝因子缺乏或缺陷所致。本节侧重于对出血性疾病的描述。

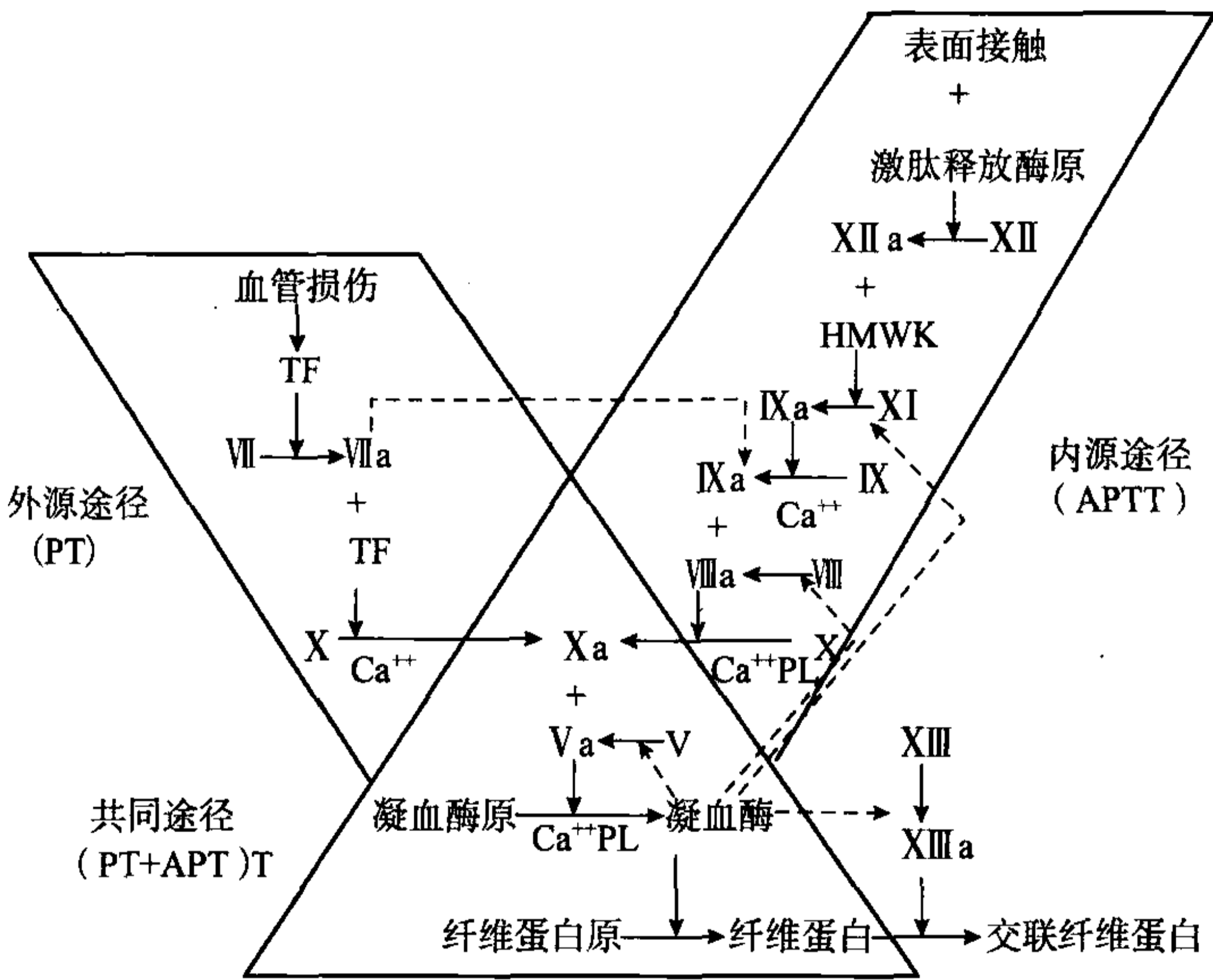


图 6-1 凝血瀑布

实线:表示激活;虚线:被因子 VIIa 和凝血酶激活的其他底物;
 HMWK:高分子量激肽原;PL:磷脂酶;TF:组织因子;
 PT:凝血酶原时间;APTT:活化的部分凝血活酶时间

(二) 分类

出血性疾病分为获得性和遗传性两大类,分别包括血管、血小板和凝血三个方面的疾病。常见的遗传性出血性疾病包括血友病、遗传性血小板疾病、遗传性毛细血管扩张症等,获得性出血性疾病包括单纯性紫癜、原发性血小板减少性紫癜、弥散性血管内凝血等。血栓性疾病分

为静脉血栓和动脉血栓两大类。静脉血栓主要由于环境因素(如制动)、遗传因素(如抗凝血因子缺乏)和获得因素(如抗磷脂抗体)所致,引起深静脉血栓和肺栓塞;动脉血栓主要是由于动脉粥样硬化所致,引起心肌梗死、中风和外周血管疾病。高凝状态亦称为易栓症,分遗传性和获得性,属于静脉血栓的病因分类。

(三) 临床表现(表 6-5)

表 6-5 出血性疾病的临床表现

临床表现	出血性疾病
皮肤黏膜出血	血小板减少、血小板功能障碍、血管性血友病
新生儿头皮血肿、关节血肿、血尿和肌肉内、颅内和腹膜后出血	严重血友病 A 和 B、严重因子 VII、X 或 XIII 缺乏、严重 III 型血管性血友病、无纤维蛋白原血症
损伤相关性出血和轻度自发性出血	轻和中度血友病 A 和 B、凝血因子 XI 缺乏、轻度纤维蛋白原和因子 II、V、VII 或 X 缺乏、联合因子 V 和 XIII 缺乏、 α_2 -抗纤溶酶缺乏
脐带残端出血和习惯性流产	无纤维蛋白原血症、低纤维蛋白原血症、因子 XIII 缺乏
伤口愈合障碍	因子 XIII 缺乏
新生儿面部紫癜	血小板无力症
反复严重鼻出血和慢性缺铁性贫血	遗传性出血性毛细血管扩张症

易栓症的临床表现有:年轻时静脉血栓栓塞,反复静脉血栓栓塞,静脉血栓栓塞家族史(遗传性易栓性缺陷),不常见部位的血栓(脑窦、肠系膜、门脉),反复流产,先兆子痫,溶血、肝脏酶升高、低血小板计数(HELLP)综合征,维生素拮抗剂诱导的皮肤坏死(蛋白 C 和蛋白 S 缺乏、凝血酶 20210A 缺乏),新生儿暴发性紫癜(纯合子蛋白 C 缺乏),肝素抵抗(严重抗凝血酶缺乏)。

(四) 实验室检查(表 6-6)

表 6-6 出血性疾病的实验室检查

检查	意义
过筛试验(一线试验)	
血管和血小板	

检查	意义
出血时间(BT)	反映血管壁通透性、脆性和血小板数量、功能的试验。Ivy法2.5~8.5分,用特殊规格的弹簧刀片划破前臂,误差小
血小板计数	确定血小板数量
凝血因子	
凝血酶原时间(PT)	是外凝系统的过筛试验。正常值11~14秒,>3秒为异常;INR*正常值1.00±0.05
活化的部分凝血活酶时间(APTT)	是内凝系统的过筛试验。正常值31~43秒,>10秒为异常
纤溶	
凝血酶时间(TT)	是纤溶的过筛试验。正常值16~18秒,>3秒为异常
特殊试验(二线试验)	
血管和血小板	
甲皱微循环检查	排除遗传性毛细血管扩张症
血小板形态检查	了解血小板功能状态
血小板黏附试验	了解血小板黏附功能
血小板聚集试验	了解血小板聚集功能
凝血因子	
APTT和PT纠正试验	了解APTT和PT延长的原因。即患者和正常人混合血浆以1:1混合后再测定PT和APTT,因血浆中凝血因子超过50%即可使PT和APTT恢复正常。能纠正说明因子减少,不能纠正说明存在循环抗凝物
因子测定	进一步了解APTT和PT延长的原因。确定是哪一个因子减少或存在哪一个因子抗凝物
纤维蛋白原(FIB)	纤维蛋白原定量测定
因子XIII测定	出血的另一特殊原因
生理性抗凝因子	
抗凝血酶、蛋白C、蛋白S	缺乏或缺陷引起血栓
病理性抗凝物质	
狼疮抗凝物、因子抗凝物	上述APTT和PT纠正试验及因子测定的基础上的进一步确定试验
纤溶	
纤维蛋白(原)降解产物(FDPs)	正常值<10μg/ml。增高见于原发性和继发性纤溶
D-二聚体	正常值<200mg/L。增高见于继发性纤溶

检查	意义
纤溶酶原、 α_2 -纤溶酶、组织纤溶酶原激活物(tPA)、组织纤溶酶原激活物抑制物(PAI)	反映纤溶状态

注：* INR—国际正常化比值。因各个药盒采用的凝血活酶不同，所得的 PT 结果差异很大。国际规定，根据各实验室采用的凝血活酶的国际敏感性指数 (ISI)，可将 PT 按下述公式换算成 INR，使各个医院能够更好地沟通。INR = (患者 PT/对照 PT)^{ISI}。

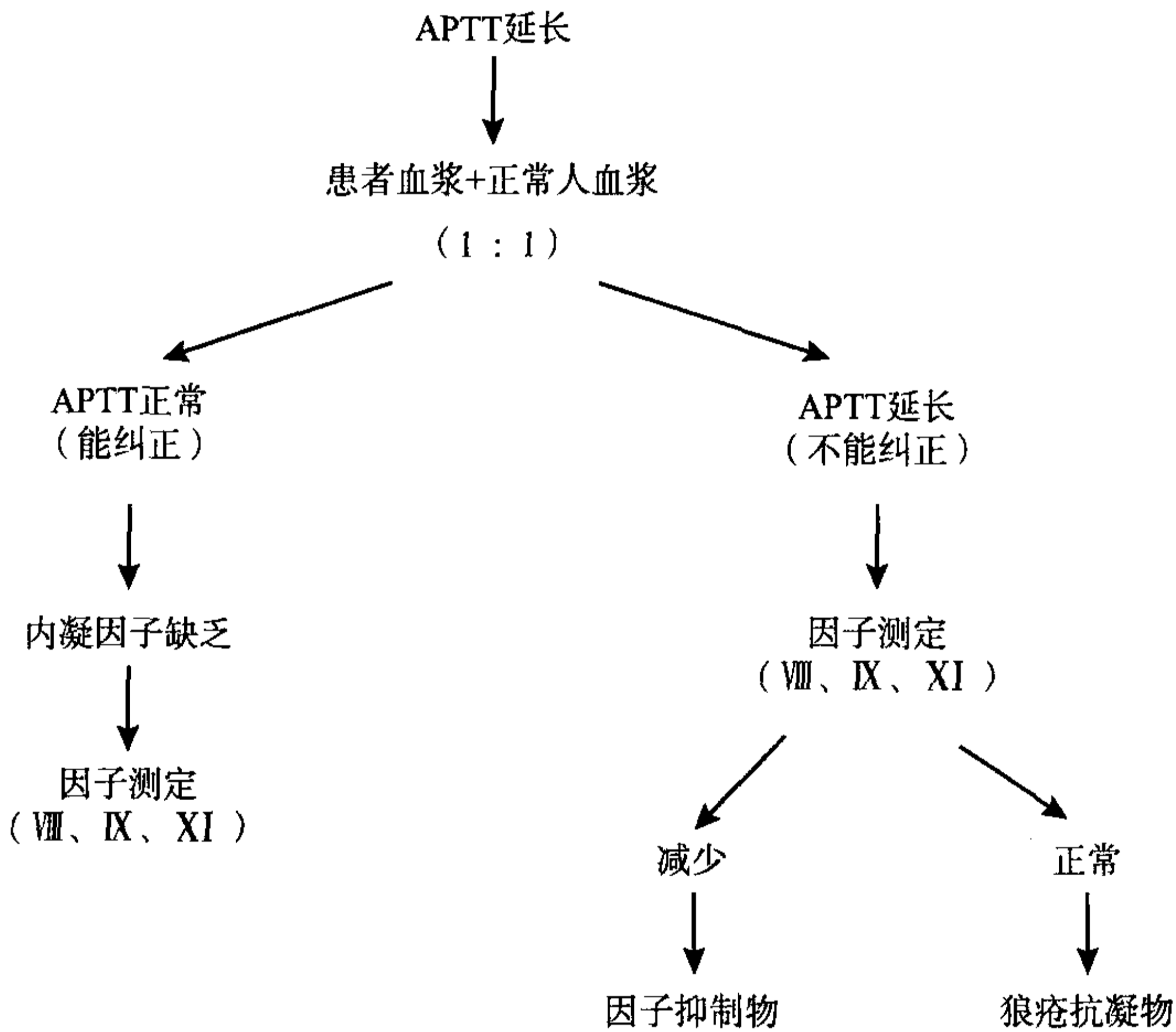


图 6-2 APTT 延长的诊断试验

(五) 诊断和鉴别诊断

出血性疾病的诊断依赖于病史、体检和实验室检查，特别是后者具有确定诊断意义。病史中应注意询问出血的诱因、时间、部位、程度、止血效果和家族史等。诱因中要注意询问是否经常无明显碰撞后出现淤斑，有无外伤、手术或拔牙后出血过多或出血不止，有无月经过多或产后出血，有无刷牙后牙龈出血或鼻出血等。同样，在血栓栓塞性疾病的诊断中，病史特别是家族史非常重要，而实验室检查是病因诊断的依

据。见表6-7、6-8。

表6-7 血管和血小板疾病与凝血疾病的临床鉴别

表现	凝血疾病	血小板或血管疾病
出血点*	少见	特征性
深部血肿	特征性	少见
浅表淤斑	常见,通常大和孤立	特征性,通常小和多发
关节血肿	特征性	少见
延迟出血	常见	少见
浅表切口或抓破后出血	微小	持续,常常大量
患者性别	遗传病的80%~90%只出现在男性患者	女性相对更常见
阳性家族史	常见	少见(除血管性血友病和遗传性出血性毛细血管扩张症)

注:* <3mm叫出血点,>1cm叫淤斑,介于两者之间叫紫癜。

表6-8 止血异常一线试验的结果判定

PT	APTT	TT	血小板	意义
N	N	N	N	血小板功能疾病,因子Ⅺ缺乏,血管止血疾病,正常止血
↑	N	N	N	因子Ⅶ缺乏,早期口服抗凝治疗
N	↑	N	N	因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ、激肽释放酶原、高分子量激肽原缺乏,血管性血友病,循环抗凝物
↑	↑	N	N	维生素K缺乏,口服抗凝药,因子Ⅴ、Ⅹ和Ⅱ缺乏
↑	↑	↑	N	肝素,肝病,纤维蛋白原缺乏,纤溶亢进
N	N	N	↓	血小板减少
↑	↑	N	↓	大量输血,肝病
↑	↑	↑	↓	DIC,急性肝病

注:↑—延长,↓—减少,N—正常。

(六) 治疗

1. 出血性疾病

(1) 预防措施

1) 获得性:某些药物如非甾体类抗炎药应避免使用。

2) 遗传性: 注意外伤、手术、产前检查。

(2) 止血治疗

1) 补充凝血因子或血小板。

2) 止血药物: 血管异常可选用维生素 C、激素等, 血小板异常可选用激素, 肝病可选用维生素 K、凝血酶原复合物、新鲜冰冻血浆, 纤溶可选用抗纤溶药。

3) 局部处理: 肌肉、关节腔出血可进行压迫和固定。

2. 血栓栓塞性疾病

(1) 预防措施

1) 获得性: 高危患者可给予抗血小板药或抗凝剂预防。

2) 遗传性: 外科手术、创伤和卧床应常规给予抗凝剂预防; 妊娠无症状应密切监测, 有症状应给予抗凝剂预防; 产后一般给予抗凝剂预防。一般不鼓励雌激素应用。

(2) 抗血栓治疗

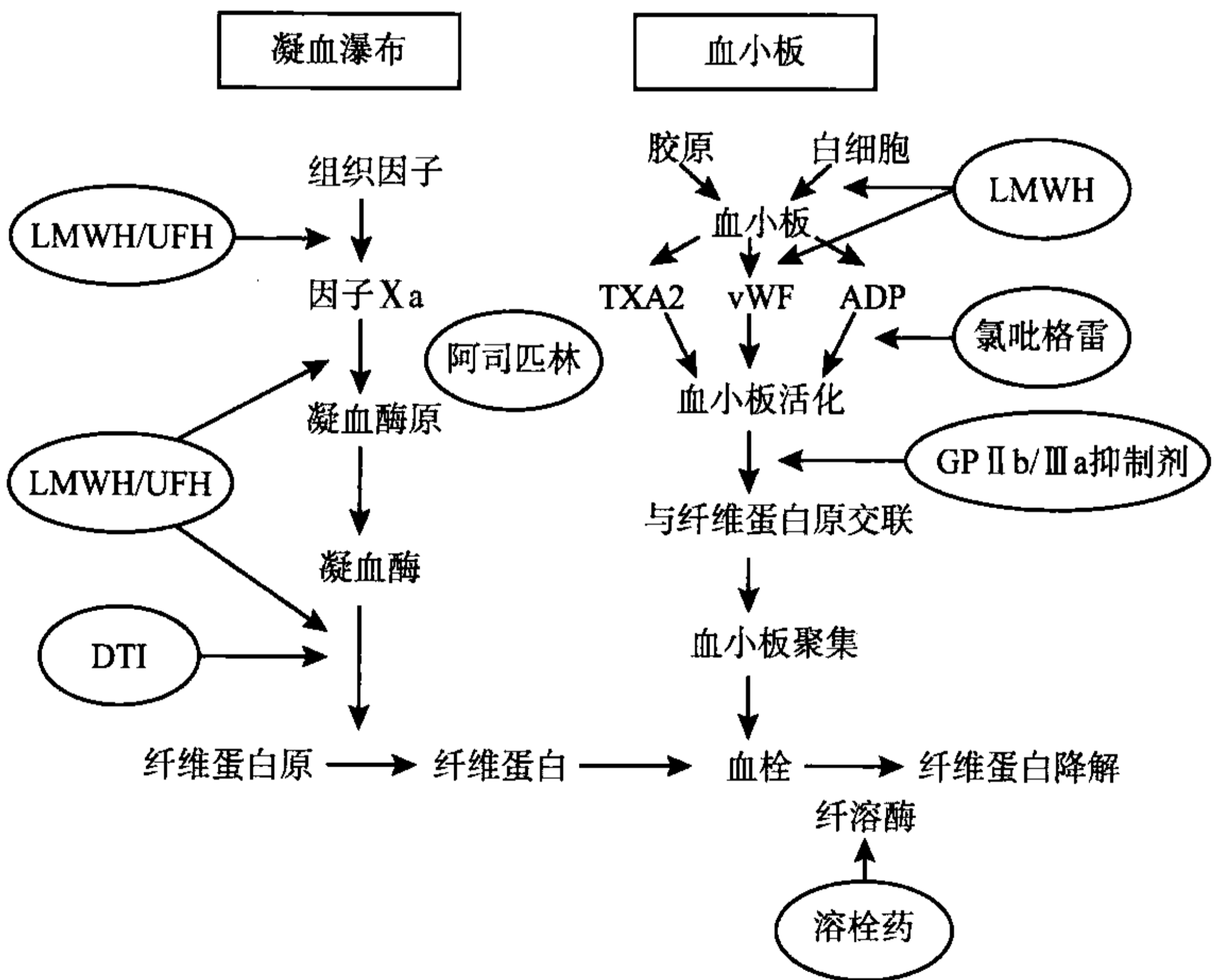


图 6-3 抗血栓药物的主要作用点

LMWH: 低分子肝素, UFH: 肝素, DTI: 直接凝血酶抑制剂, TXA₂: 血栓烷 A₂

1) 抗血小板药: 多用于动脉血栓的预防和治疗。抑制血小板聚集的各个环节: ①二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂, 如噻氯匹定(抵克立得)和

氯吡格雷(波立维);②血栓烷 A_2 合成抑制剂,如阿司匹林;③GPIIb/IIIa 拮抗剂,如阿昔单抗、埃巴替巴肽和替罗非班。

2) 抗凝剂:多用于静脉血栓的预防和治疗,也用于动脉血栓的预防和治疗。如果可能,应避免与抗血小板聚集治疗合用,否则会增加出血的危险。①普通肝素:来源于猪肠黏膜或牛肺组织。肝素作为催化剂通过抗凝血酶起作用,后者与凝血酶、X、IXa、XIa、VIIa 结合成复合物使其灭活。对凝血三个阶段均有抑制作用,但不能溶解已形成的血栓。治疗期间需要监测 APTT 或直接测定肝素水平。剂量不受肾功能影响。过量可以用鱼精蛋白纠正。②低分子肝素(LMWH):通过普通肝素的化学或酶的裂解产生。主要抑制 Xa。一般不需要监测。肌酐清除率 $< 10\text{ml}/\text{min}$ 禁用, $< 30\text{ml}/\text{min}$ 需要调整剂量。恶病质、肥胖或妊娠也需要调整剂量。一般可以被鱼精蛋白部分纠正。③磺达肝素:结构上与肝素分子区域类似的戊多糖,与抗凝血酶结合,选择性抑制因子 Xa。与 LMWH 类似一般不需要监测,但肾功能异常需要调整剂量。不能被鱼精蛋白纠正。④华法林:维生素 K 拮抗剂,使维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 和蛋白 C 和 S 减少。需监测 INR。过量可以用维生素 K 和新鲜冰冻血浆纠正。⑤重组水蛭素和阿加曲班:直接凝血酶抑制剂。主要用于肝素诱导的血小板减少的治疗。

(3) 溶栓治疗:是一种血管再灌注的联合治疗方法,主要以纤溶剂应用为基础,通过全身或直接到达血栓处,并辅助应用抗凝、抗血小板和甚至机械的方法。常用的纤溶剂有链激酶、尿激酶和组织纤溶酶原激活物等。

(马一盖)

过敏性紫癜

(一) 定义

过敏性紫癜(Allergic purpura, Henoch - Schölein purpura or syndrome, HSP)是一种好发于儿童和青少年但也见于成人的急性坏死性血管炎,主要累及皮肤、肾脏、胃肠道和关节。病因不清。各种病原菌感染可能触发本病,包括细菌和病毒。细菌感染中最常见的是 β -溶血性链球菌所致的上呼吸道感染。预防接种也可引起发病。食物如摄入动物异体蛋白可能引发本病,也少见。药物如青霉素、氨苄青霉素、红霉素、万古霉素、奎宁和奎尼丁等可引起发病,也少见。发病机制尚

不完全清楚。最近的研究提示 IgA₁ 异常糖基化可能是本病的重要发病机制。皮肤和其他受累器官组织病理学显示,在小静脉、小动脉和毛细血管壁存在中性粒细胞浸润和 IgA、C3 和免疫复合物。

(二) 临床表现

本病多见于儿童和青少年,成年人少见。常在春、冬和秋季发病。50% 儿童发病前数日或 2 周有上呼吸道感染史,低热和乏力常见。起病可急可缓,临床表现可以立刻出现或数天到数周后出现。50% 患者首发表现为皮疹和发热,另 50% 患者则表现为腹痛、关节炎甚至阴囊水肿,此后数周才出现皮疹。可触及性非血小板减少性紫癜是诊断的必要条件,见于 100% 的患者。

1. 皮肤 可触及性紫癜、荨麻疹样丘疹、斑块或出血性大疱,皮疹最常出现的部位是下垂部位如臀部和下肢,常见于下肢的伸侧,为对称性,但也可以累及面部、上肢和双手,很少累及躯干。

2. 肾脏 血尿(肉眼或镜下)、肾病综合征、轻度蛋白尿、伴有高血压的急性肾炎。一般肾损害发生在皮疹出现的 3 个月内。

3. 胃肠道 腹部绞痛、黑便、肠梗阻、呕吐和呕血。儿童更常见。不常见的有胰腺炎、肠穿孔、胆囊血管炎和蛋白丢失性肠病。原因不确定的肝肿大见于 10% 患者。

4. 关节 关节痛、关节炎伴有关节周围肿胀。最常见的是膝关节和踝关节,成人更常见。疼痛通常与体征不相称。关节腔隙正常,一过性和自限性的,不留有后遗症。

5. 其他 继发于阴囊血管炎症和出血的急性阴囊水肿见于 2% ~ 35% 的男孩。中枢神经系统累及少见。肺累及占 95%。其他少见的合并症包括心脏累及、肌肉内出血和输尿管血管炎伴狭窄。

(三) 实验室检查

实验室检查的目的是排除其他疾病和评定脏器损害的程度。

1. 血液系统 白细胞 $10 \sim 20 \times 10^9/L$,伴核左移。贫血常见。血小板计数正常,但也有血小板增多的报导。凝血检查正常。75% 患者血沉轻度升高,本病可有因子 XIII 降低。

2. 肾脏系统 尿常规示血尿、蛋白尿和管型。血清肌酐和尿素氮可能升高,也可以有电解质改变和低蛋白血症。严重肾炎和肾病综合征患者应做肾活检。

3. 免疫系统 IgA 升高见于 50% 患者,几个月后转为正常。少数 IgA 型类风湿因子阳性。

4. 消化系统 便潜血阳性。胃肠道造影示小肠主要是十二指肠和空肠异常,内镜示糜烂性胃炎和十二指肠炎,点状、红斑样损害可能融合成紫癜样损害。超声可以诊断肠套叠。

(四) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断标准

特别提示

①可触及性紫癜;②发病年龄 ≤ 20 岁;③腹部绞痛;
④血尿;⑤活检显示小动脉或小静脉壁中性粒细胞浸润;
⑥无服药史;符合3条或以上者诊断为过敏性紫癜。儿童只需要伴有血小板正常的可触及性紫癜。

2. 鉴别诊断

(1) 过敏性血管炎(HV): HV 大多数成年发病,病前有服药史;病情较轻,缺少严重的胃肠道和肾脏合并症。

(2) 伴系膜 IgA 沉积的肾炎: 可见于 IgA 肾病、系统性红斑狼疮和肝硬化。IgA 肾病主要局限于肾脏,几乎无一例外地见于年轻成人,预后较差。系统性红斑狼疮和肝硬化还有相应的临床表现。

(3) 其他关节炎: 类风湿关节炎和风湿热,前者有类风湿因子(+),小关节受累;后者表现急性游走性、不对称性多关节炎,呈红、肿、热、痛,运动受限,抗“O”明显增高,血沉增快。

(五) 治疗

首先要消除致病因素,这是治愈和防止复发的基本治疗措施。免疫抑制剂和激素联合治疗严重紫癜性肾炎有一定疗效。

1. 对症和支持疗法 在急性患者要进行适当的水化。肾病患者应注意体液平衡、电解质、盐的摄入和出现高血压的可能性。特别是在较长的病程中应维持适当的营养。非甾体类抗炎药可以缓解关节疼痛,但在腹痛症状明显的患者特别是在有胃肠道出血可能性的患者中应慎用,在肾功能不全的患者特别是老年人应忌用。

2. 激素 糖皮质激素广泛用于治疗水肿、腹痛和肾炎。它可以减轻疼痛性皮肤水肿。泼尼松 $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连用 $5 \sim 7$ 天可以缓解腹痛。激素可以减少肠套叠发生的可能性。

有人认为激素可以防止肾炎的发生,特别是在新月体转变为纤维化之前尽早治疗。肺、睾丸和中枢神经系统局限性血管炎表现可考虑激素治疗。最近的荟萃分析认为早期使用激素可以明显减少平均(但不是中位)腹痛消失的时间并增加24小时消失的几率,明显减少发生持续肾损害的几率(但无统计学意义)。

3. 免疫抑制剂 免疫抑制剂如硫唑嘌呤、环磷酰胺或环孢素 A 单用或与激素合用可以用来治疗严重的紫癜性肾炎,这一治疗可能会使严重紫癜性肾炎的自然病程向有利的方向变化。国内也有人用雷公藤多苷治疗紫癜性肾炎。

4. 其他 在因子Ⅷ浓缩物输注后1~3天,临床症状特别是胃肠道症状明显改善。此外,血浆交换、大剂量静脉给予 IgG、达那唑和鱼油也有一定疗效,抗组胺药疗效尚不肯定。

(徐韶华)

原发性血小板减少性紫癜

(一) 定义

原发性血小板减少性紫癜(idiopathic, immun, or autoimmune thrombocytopenic purpura, ITP, ATP)是一种以抗体介导的血小板破坏为主要特点的自身免疫性疾病,其特点为外周血中血小板计数下降,骨髓中巨核细胞正常或增加,无其他疾病证据。最近的研究提示血小板生成减少在 ITP 中也多发生。在血小板和巨核细胞表面存在抗-GP II b/III a、I b/IX 和其他抗原的自身抗体,不仅导致血小板破坏加速,也导致巨核细胞生成和发育异常血小板生成失代偿。脾脏既是产生血小板抗体的器官(B 细胞)又是破坏血小板的场所(巨噬细胞含 IgG 分子 Fc 受体)。ITP 分急性型和慢性型,前者多见于儿童,后者多见于成人。血小板计数 $< 100 \times 10^9 / L$ 称为血小板减少。

(二) 临床表现

出血是该病的主要表现。皮肤黏膜出血常见,内脏出血不常见。本病一般脾不肿大,反复发作者脾亦可轻度肿大。临床特点见表 6-9。

表 6-9 ITP 血小板减少程度与临床表现的关系

血小板计数($10^9/L$)	症状	体征
>50(轻)	无	无
30~50(中)	轻微创伤后青紫	创伤部位斑点状青紫
10~30(重)	自发性青紫、月经过多	全身性紫癜、四肢更明显
<10(极重)	自发性青紫、黏膜出血、CNS 出血危险	全身性紫癜、鼻出血、胃肠道、泌尿生殖道出血、CNS 征兆

(三) 实验室检查

1. 外周血 血常规示血小板计数减少,急性期通常在 $20 \times 10^9/L$ 以下。白细胞、血红蛋白正常。血涂片示血小板体积正常或增大 ($>2.5\mu m$)、颗粒减少、染色过深。

2. 骨髓 巨核细胞增多或正常,幼稚型增多明显,产板型明显减少。

3. 其他检查

(1) 血小板抗体:多数血小板抗体增高。血小板相关 IgG 敏感性高 (90%),特异性差 (50%),现已少用。血小板膜糖蛋白特异性方法 (MAIPA 法) 特异性高 (78%~93%),但敏感性 (49%~66%) 差。

(2) 幽门螺杆菌检查:最近的研究发现胃幽门螺杆菌 (HP) 感染与 ITP 的发生相关。 ^{13}C 尿素呼气试验和大便中的抗原检测最准确,敏感性和特异性为 90%~95%。

(四) 诊断和鉴别诊断

尚无特异性诊断标准,主要靠排除诊断。通过病史、体检、血常规、外周血涂片、必要时需做骨髓穿刺确诊。同时需排除下列可能出现血小板减少的疾病:

1. 血小板生成减少或无效生成

(1) 遗传性和先天性。

(2) 获得性:巨核细胞生成障碍(如获得性无巨核细胞性血小板减少性紫癜)、骨髓侵犯(如白血病、转移癌)、药物(如酒精、化疗药、噻嗪类利尿剂)、电离辐射、病毒感染(如麻疹、腮腺炎)、营养缺乏(叶酸、维生素 B_{12} 减少)

2. 血小板破坏增加

(1) 非免疫性:如弥散性血管内凝血、血栓性血小板减少性紫癜。

(2) 免疫性。

1) 自身免疫性:继发性如结缔组织病、淋巴增殖性疾病、实体瘤、感

染、药物(肝素、奎尼丁、奎宁、磺胺等)、周期性血小板减少。

2)同种免疫性:新生儿、输血后紫癜。

3. 血小板分布异常 脾亢。

4. 其他 稀释性血小板减少(大量输血)、假性血小板减少(EDTA抗凝剂所致)。

(五) 治疗

1. 激素(首选) 泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 用4周,此后逐渐减量,至少治疗半年,如治疗4~6周后无效可换其他治疗。2/3患者有效。

2. 切脾(次选) 激素,治疗无效的患者,2/3对切脾治疗有效。

特别提示

(1)适应证:①激素治疗6周无效,血小板 $<10 \times 10^9/\text{L}$ 。②激素治疗有效,但停药或减量后复发且需较大剂量(泼尼松 $>10\text{mg}/\text{d}$)维持。③出现严重的激素毒性。④血小板 $<30 \times 10^9/\text{L}$ >3 个月,儿童需推迟 >12 个月。

(2)注意事项:①术前 >2 周注射肺炎球菌疫苗,术后青霉素常规治疗。以后每5年注射1次肺炎球菌疫苗,每年注射1次流感疫苗。②副脾切除。

3. 免疫抑制剂 激素或切脾治疗无效及不能切脾者可选用如下治疗。

(1)环孢霉素 A(CsA): $2.5 \sim 5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, po q12h 治疗3~6个月。

(2)利妥昔单抗(美罗华): $375\text{mg}/\text{m}^2$ (或 100mg), 静点,每周1次,共4次,一般4~8周后起效。有效率为50%,长期缓解率为33%。

(3)环磷酰胺(CTX): $1 \sim 2\text{mg}/\text{kg}$, po qd 2~3个月。30%患者有效。

(4)硫唑嘌呤: $1 \sim 2\text{mg}/\text{kg}$, po qd 至少用3个月。完全缓解率18%,部分缓解率47%~66%。

(5)长春新碱(VCR): $1 \sim 2\text{mg}$ iv 每周1次4~6周。60%患者血小板短暂升高。

(6)吗替麦考酚酯(骁悉): $1.5\text{g}/\text{d}$, po 治疗3~6个月。有效率57%~71%。

4. 其他

(1)抗-D免疫球蛋白(Anti-D): $25 \sim 60\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 1~2(或4~5)天。切脾后用此治疗无效。

(2)丹那唑: 200mg , po tid 治疗3~6个月。常与激素合用,适合于月经过多者。

(3) 重组人血小板生成素: 特比澳 15000U/d × 7 ~ 14d, 皮下注射。有效率 85.3%, 但作用短暂。

(4) 抗 HP 治疗: 适用于有幽门螺杆菌感染的患者。

5. 支持疗法 减少活动和创伤。避免使用影响血小板功能的药物。极重度血小板减少应输浓缩血小板。月经过多时用排卵期激素有效。

(徐韶华)

血友病

(一) 定义

血友病(Hemophilia)是最常见的一组性联遗传性出血性疾病,分血友病 A 和血友病 B,分别由于因子Ⅷ和因子Ⅸ分子的缺陷和(或)缺乏所致。Ⅷ和Ⅸ基因位于 X 染色体长臂末端,因遗传或突变发生缺陷时,导致它们生成减少、功能下降或两者同时存在,造成它们循环活性下降,以致均不能激活因子 X,引起出血。

(二) 遗传规律

X 染色体性隐性遗传,男性发病,女性传递。约 1/3 无家族史,可能是家族中男性少或隔代遗传而被忽视,或基因突变所致。

(三) 临床表现

常在幼儿发病,轻型青少年甚至成年也可以发病。主要表现为出血和出血所致的压迫症和并发症。出血部位主要是负重关节、软组织(深部)和肌肉,各系统和脏器(中枢神经系统、腹膜后、咽部、消化道等)也可以出血。临床分 3 型(表 6-10)。

(四) 实验室检查

主要表现为 APTT 延长,重型凝血时间延长,其他凝血检查正常。同时要做纠正试验和因子测定。血友病 A Ⅷ:C 活性减低,血友病 B Ⅸ:C 活性减低。诊断试验见概述。因子正常值:50% ~ 150% (平均 100%)。1 单位因子定义为 1ml 正常储存血浆中因子的活性。

表 6-10 血友病临床分型

因子水平*	类型	临床表现
<1%	重	(1) 自发性出血, 婴儿期开始即出现 (2) 反复自发性关节血肿和其他部位出血, 需凝血因子替代
1% ~ 5%	中	(1) 创伤或手术后出血 (2) 偶尔自发性关节血肿
>5% ~ 30%	轻	(1) 创伤或手术后出血 (2) 极少自发性出血

注: * 凝血因子 > 30% 具有正常止血功能, 携带者平均 50%, 因子水平终身不变。

(五) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断 根据病史、临床出血特点、APTT 延长的纠正试验和因子测定确诊。有时轻型血友病患者 APTT 可能正常, 此时应直接做因子测定。VIII:C 和 vWF 的比例和基因分析用于携带者和产前诊断。长期输注因子浓缩物可以产生因子抑制物, 发生率为血友病 A 5% ~ 10%, 血友病 B 1% ~ 3%。

2. 鉴别诊断

(1) 因子 XI 缺乏: 常染色体不完全隐性遗传, 男女均可患病, 父母均可传递, 临床出血症状较轻。APTT 延长, 可纠正, XI:C 活性减低。

(2) 因子 XII 缺乏: 无出血症状, 要靠实验室诊断。APTT 可延长, XII:C 减低。

(3) 血管性血友病 (vWD): vWF 缺乏或分子结构异常所致。常染色体显性 (个别隐性) 遗传, 男女均可患病, 父母均可传递。皮肤黏膜出血多见, 常发生于婴幼儿期。APTT 可延长, VIII:C 减低 (10% ~ 49%), 但出血时间延长, 血小板黏附率下降, 瑞斯托霉素诱导的血小板聚集率下降, vWF 缺乏或分子结构异常。

(4) 非血友病因子抑制物 (获得性血友病): 因子 VIII 抑制物见于产后、免疫性疾病和正常老年人。因子 IX 抑制物少见, 情况与因子 VIII 相同。APTT 延长, 不能被纠正, 因子水平减低。

(六) 治疗

治疗原则为避免阿司匹林和其他抗血小板药物、肌肉注射和损伤, 迅速治疗出血。

1. 补充凝血因子

特别提示

(1) 血友病 A: 因子 VIII 浓缩物用于严重、轻中度血友病 A 伴严重出血需维持高水平因子 VIII 的患者。现在已有重组人凝血因子 VIII (拜科奇)。在无因子 VIII 时用冷沉淀物, 每袋含因子 VIII 80 ~ 100U。1 单位因子 VIII 活性相当于 1ml 正常人新鲜血浆所含的浓度, 每千克体重输入 1 单位, 血浆因子浓度提高 2%。因子 VIII 半衰期为 8 ~ 12 小时 (开始 3 ~ 6 小时)。因此计算公式为: 体重 (kg) × 提高的 % / 2, 每 12 小时 1 次。

(2) 血友病 B: 凝血酶原复合物浓缩物 (PCC) 含因子 II、VII、IX、X, 适用于重度血友病, 但不能与 6-氨基己酸合用。纯化因子 IX 浓缩物适用于重度血友病。因子 IX 的分布容量 (进入血管外) 2 倍于因子 VIII, 每千克体重输入 1 单位 IX:C, 血浆因子浓度提高 1%。因子 IX 半衰期为 24 小时 (18 ~ 30 小时)。因此计算公式为: 体重 (kg) × 提高的 %, 一日 1 次。

(3) 出血程度与所需因子水平: 正常人血浆因子 VIII 和 IX 平均水平为 100%。止血最低有效水平血友病 A 约为 25% ~ 30%, B 约为 20% ~ 25%。维持时间取决于临床。

2. 其他治疗

(1) DDVAP (desmopressin) (血管加压素): 抗利尿, 促进体内储存因子 VIII 和 vWF 的释放, 提高因子 VIII 水平 3 倍。适用于轻中度血友病 A 和女性有症状携带者。副作用: 潮红、低钠 (极少)。剂量: 0.3 μg/kg, iv 高峰 30 分, 持续 8 小时或 300 μg, 1 喷/鼻孔。

(2) 抗纤溶治疗: 用于牙科手术、胃肠道出血和月经过多。血尿禁用。6-氨基己酸: 4g, 每 4 小时 1 次, 口服, 7 ~ 10 天, 止血环酸: 0.25mg/kg, 一日 3 次或一日 4 次, 口服。

(3) 激素: 适用于单一关节腔出血 (短期、大剂量) 和慢性关节病变 (>2 周)。可用泼尼松。

(4) 止痛药: 阿司匹林和大部分非甾体类抗炎药如萘普生、消炎痛和炎痛喜康禁忌, 但其他止痛药安全。如对乙酰氨基酚 (扑热息痛)、丙氧芬和可待因。

3. 因子抑制物治疗 可输注猪因子 VIII、重组因子 VIIa (诺其) 和免疫抑制剂等。

4. 预防性因子输注 适用严重血友病儿童,使儿童关节发育正常。2~3次/周。

(马一盖)

弥散性血管内凝血

(一) 定义

弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 不是一个独立的疾病,而是一种具有复杂病理生理过程的严重的获得性出血综合征。其特点是多种致病因素导致广泛的凝血系统激活,造成血管内纤维蛋白形成和最终中小血管血栓性阻塞。由于血液对脏器的供应障碍,可以引起多脏器功能衰竭。同时,由于血小板和凝血因子的不断消耗,可以引起严重的出血。这一过程可以伴随继发性纤溶或抑制的纤溶。临床上按起病急缓分为急性、亚急性和慢性3型;按病程演变分为高凝血期、消耗性低凝血期和继发性纤溶期3期。

(二) 病因

1. 感染
2. 恶性肿瘤 血液肿瘤、实体瘤(如胰腺癌、前列腺癌)。
3. 病理产科 羊水栓塞、胎盘早剥。
4. 创伤及手术 严重组织损伤、脑损伤、脂肪栓塞。
5. 其他 血管疾病(如巨大血管瘤、主动脉瘤)、对毒素的反应(如蛇毒、药物、苯丙胺)、免疫性疾病(如严重过敏反应、溶血性输血反应、移植排斥)。

(三) 发病机制

DIC 纤维蛋白的广泛形成是凝血酶生成增加、生理性抗凝机制的同时抑制和由于纤溶障碍使纤维蛋白延迟清除所致。即 DIC 发病机制的核心是凝血酶产生加抑制机制的减弱。像几乎所有的系统炎症反应一样,DIC 凝血和纤溶的紊乱是由一些前炎性细胞因子介导。动物模型显示,DIC 凝血酶的产生完全是由外凝途径介导,而干预内凝途径并不影响凝血的激活。

(四) 临床表现

DIC 的临床表现可因原发病、DIC 类型和分期不同而有较大差异。

根据起病急缓和症状轻重可将 DIC 分为 3 型:①急性型:由于凝血因子大量激活,凝血和抗凝因子不能代偿性增加。起病急,数小时至 1~2 天发病,出血严重,短期内死亡。常见于严重感染、羊水栓塞、溶血性输血反应、外科大手术后等。②慢性型:由于不断低水平或间断凝血因子激活,凝血和抗凝因子的消耗可以由生成增加代偿。起病缓慢,可持续数月或数年,出血不严重,血栓明显。常见于癌肿播散、死胎、海绵窦血管瘤等。③亚急性型:介于两者之间。除原发病的表现外,最常见的表现是出血、血栓和脏器衰竭、休克或微循环衰竭,还可以表现为微血管病性溶血性贫血。

(五) 实验室检查

1. 过筛试验

(1) 血小板计数:血小板减少特别是进行性下降(急性 DIC 以 1 和 4 小时之间的间隔)是 DIC 敏感的但非特异的征象,它提示不断的凝血酶诱导的血小板激活和消耗。稳定的血小板计数提示凝血酶形成已经停止。

(2) 凝血酶原时间(PT):由于外源(TF)途径凝血因子激活更加明显(VII、X、V 和凝血酶原),所以 PT 通常延长。PT 具有诊断和预后价值。但正常 PT 不能除外凝血系统的激活。

(3) 活化的部分凝血活酶时间(APTT):DIC 因子 VIII 活性通常正常或高于正常,可能是由于循环激活因子的存在和从损害的内皮细胞释放的 vWF 与因子 VIII 结合及稳定因子 VIII 所致,这可使 APTT 缩短,因此它作为 DIC 的过筛和监测试验不如 PT 有价值。

(4) 凝血酶时间(TT):TT 通常延长,原因是低纤维蛋白血症和循环 FDP 致纤维蛋白多聚化障碍。不过,TT 尚未很好标准化,并且不能很好反应 DIC 程度。但可以用来筛选血标本肝素的污染,后者可以引起 TT 延长。

(5) 纤维蛋白原(FIB):只有在严重 DIC 时才可能出现低纤维蛋白原血症。尽管有明显的凝血激活,FIB 可能维持在正常范围,因为它是一种急性相反反应蛋白。

(6) 纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物(FDP)和 D-二聚体:如果没有纤溶加速的证据,临床上不太可能出现明显的 DIC。DIC 时两者均升高。D-二聚体更特异,因为它反映的是交联纤维蛋白降解产物。FDP 虽然也反映纤维蛋白原降解产物,但对于整个 FDP 来讲只占很少一部分,一般情况下与 D-二聚体区别并不大。

(7) 外周血红细胞碎片:外周血涂片裂红细胞的存在提示血管内纤维蛋白的沉积,但对 DIC 的诊断即不敏感也不特异。

2. 其他试验 血浆凝血因子、AT III 和纤溶酶原活性通常降低,小

于正常的 50% 提示急性 DIC。 α_2 -抗纤溶酶(α_2 -AP)活性几乎总是降低。理论上讲,检测可溶性纤维蛋白或纤维蛋白单体对 DIC 诊断具有较高的特异性。检测可溶性纤维蛋白古老的方法如 3P 试验、乙醇胶试验和冷纤维蛋白原试验标准化差,敏感性有限。

(六) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断标准

特别提示

诊断主要靠有 DIC 病因、临床表现和实验室检查。尚无单一的试验能确定或排除 DIC,大部分患者通过综合的试验结果得到诊断。血小板计数下降、PT 延长、AT III 和(或)凝血因子减少、FDP 或 D-二聚体增加可以诊断 DIC。目前也无统一的实验室诊断标准。1971 年 Colman 提出的诊断标准仍是国内外各种诊断标准的基础:①血小板下降($<100 \times 10^9/L$);②PT 延长;③纤维蛋白原下降($<150\text{mg/dl}$)。以上 3 项中仅 2 项异常,则需有以下 3 项中 1 项异常:①TT 延长;②FDP 增加 4 倍(或 3P+);③优球蛋白溶解时间下降(3P 试验和优球蛋白溶解时间现已少做)。2001 年国际血栓与止血协会(ISTH)显性 DIC 诊断标准进一步量化了各种指标,敏感性 91%,特异性 97%(表 6-11)。2005 年 ISTH 又制定了非显性 DIC 诊断标准,加入凝血试验的动态变化,强调非显性 DIC 与显性 DIC 具有同样高的死亡率(表 6-12)。

表 6-11 ISTH 显性 DIC 诊断标准(2001)

-
1. 危险评估 患者是否有与显性 DIC 相关的基础疾病?
否:不适用本规则
是:进行如下试验
 2. 凝血试验结果积分
血小板计数: $>100=0$, $<100=1$, $<50=2$
PT 延长: $<3\text{s}=0$, >3 但 $<6\text{s}=1$, $>6\text{s}=2$
纤维蛋白原: $>1.0\text{g/L}=0$, $<1.0\text{g/L}=1$
D-二聚体:无增加 = 0, $>1\mu\text{g/ml}=2$, $>4\mu\text{g/ml}=3$
 3. 计算积分
如果 ≥ 5 :符合显性 DIC
如果 < 5 :提示(并不肯定)非显性 DIC
-

表 6-12 ISTH 非显性 DIC 诊断标准(2005)

1. 危险评估:患者是否有与 DIC 相关的基础疾病?

是 = 2, 否 = 0

2. 主要标准

血小板计数: $>100 = 0$, $<100 = 1$ + 升高 = -1, 稳定 = 0, 下降 = 1PT 延长: $<3s = 0$, $>3s = 1$ + 升高 = -1, 稳定 = 0, 下降 = 1D 二聚体: 正常 = 0, 升高 ($>1\mu\text{g/ml}$) = 1 + 升高 = -1, 稳定 = 0, 下降 = 1

3. 特殊标准

抗凝血酶: 正常 = -1, 下降 ($<80\text{IU}$) = 1蛋白 C: 正常 = -1, 下降 ($<70\text{IU}$) = 1

4. 计算积分

如果 ≥ 5 : 符合非显性 DIC如果 1 + 2 项 < 5 : 用特殊标准也不能提分

2. 鉴别诊断

(1) 急性、亚急性、慢性 DIC 的鉴别(表 6-13)。

表 6-13 急性、亚急性、慢性 DIC 的鉴别

检查项目	急性	亚急性	慢性
血小板	↓	↓/↑/N	N/↑/↓
PT	↑↑	↑	N/↑/↓
APTT	↑↑	↑	N/↑/↓
TT	↑↑	↑	N/↑/↓
FIB	↓↓	↓/N	N/↑/↓
FDP	↑↑	↑↑	N/↑

注: ↓—减少; ↓↓—明显减少; ↑—增加; ↑↑—明显增加; N—正常。

(2) 与不伴有 DIC 的严重肝病的鉴别(表 6-14): 严重肝病可以引起复杂的止血紊乱。大部分凝血因子、抗凝因子和纤溶因子都在肝脏合成, 肝损害时上述因子合成减少。肝病时肝脏对活化的凝血因子清除能力下降。肝病脾肿大可以引起血小板减少。肝病患者本身也容易引起 DIC。因此, 肝病与 DIC 鉴别非常困难。其中肝病因子 VIII 升高最有鉴别意义。因为因子 VIII 除在肝脏合成外, 还在脾脏、淋巴结、胰腺、肌肉和肾脏合成。肝病时因子 VIII 在肝以外部位合成代偿性增加。

表 6-14 DIC 与不伴有 DIC 的严重肝病的鉴别

检查项目	严重肝病	DIC
白蛋白	↓↓	N/↓
转氨酶	↑/↑↑	N/↑
血小板	N/↓	↓
PT	↑↑	↑
APTT	↑	↑
TT	↑	↑
FIB	N/↓	N/↓
FDP	↑	↑↑
D-二聚体	N/↑	↑↑
FPA	N/↑	↑↑
VII	↓↓	↓
VIII	↑/↑↑	N/↓
V	↓/↓↓	↓

注：↓—减少；↓↓—明显减少；↑—增加；↑↑—明显增加；N—正常。

(3) 与原发性纤溶的鉴别：DIC 继发性纤溶与原发性纤溶临床出血表现相似，但发病机制和治疗原则不同。原发性纤溶主要见于肝病、某些恶性肿瘤、溶栓治疗后和没有明显原因的情况。它与 DIC 的共同点是 FDP 均增加，主要区别是血小板和 D-二聚体正常。

(七) 治疗

1. 治疗基础疾病和支持疗法 消除引起 DIC 的基础疾病是根治 DIC 和防止发生 DIC 的根本措施。包括控制感染、外科清除坏死组织、化疗、清除宫内死胎等。在某些病例（如胎盘早剥和羊水栓塞引起的 DIC），基础疾病消退后，DIC 在几小时内将完全消失。在另一些病例（如脓毒血症和系统性炎症反应综合征患者的 DIC），DIC 可以存在许多天，甚至在正确地治疗基础疾病后。这些患者需要支持治疗、成分输血和抗凝治疗。

2. 成分输血

(1) 浓缩血小板：6~10U。1U 随机血小板含 $\geq 5.5(7 \sim 10) \times 10^{10}$ 血小板，在成人可增加血小板计数 $5000 \sim 10000/\mu\text{l}$ ，1 次至少输 4~6U，最好 6~8U。单采血小板含 3×10^{11} 血小板相当于 6U 以上的随机血小板。如血小板低于 $50000/\mu\text{l}$ ，可考虑血小板输注。因为 DIC 患者可出现获得性贮藏池缺陷和 FDP 抑制血小板功能，所以 DIC 患者可能比无血小板功能缺陷的血小板减少的患者需要较高的血小板计数来进行止血。

(2)新鲜冰冻血浆:治疗因子缺乏所致的PT延长需2U。输注1U可提高正常的3%。

(3)冷沉淀:治疗低纤维蛋白原血症($<100\text{mg}$)需8U。冷沉淀富含纤维蛋白原、VIII、vWF和一些纤维结合蛋白及因子XIII。用于纤维蛋白原 $<100\text{mg/dl}$ 。

替代治疗需每隔8小时重复,并根据血小板计数、PT、APTT、FIB和容量负荷调整。指标正常或接近正常应停止输注。凝血酶原复合物因含有活化的凝血因子具有潜在的致血栓作用应忌用。

3. 抗凝治疗

(1)普通肝素:①评价:对有出血的DIC患者的安全性存在争议。对大多数急性DIC不能减少死亡率。尽管实验室指标改善,但可能加重出血。②适应证:对临床上有明显血栓栓塞或广泛纤维蛋白沉积的患者可考虑用大剂量肝素治疗。特殊适应证为暴发性紫癜、死胎综合征、主动脉瘤、游走性血栓性静脉炎(肿瘤所致)、大血管血栓伴DIC。对急性早幼粒细胞白血病出血的治疗有争议。肝素治疗效果不确切的包括皮肤坏死、坏疽、羊水栓塞、ABO血型不合、感染性流产。对于慢性DIC肝素优于口服抗凝剂。③用法:应个体化,仔细权衡利弊。慢性DIC:500~750(300~500)U/h,静注,不用冲击量。超急性DIC:10000U冲击,接续1000U/h。④监测:一般要使APTT维持在正常对照值的1.5~2.5倍。有条件亦可用APTT间接监测肝素水平或直接测定肝素水平,使其维持在0.2~0.4IU/ml。

(2)低分子肝素:①评价:可替代肝素,疗效较好,副作用少。②剂量:75抗因子XaIU/(kg·d),皮下注射。③监测:监测浓度0.2~0.5抗因子XaIU/ml,但一般不用监测。

(3)抗凝血酶(AT)浓缩剂和重组人活化蛋白C(APC)。①原理:前者抗凝血酶,后者抗因子Va、VIIIa。②评价:前者疗效尚不肯定,对脓毒血症患者死亡率无明显降低;后者降低脓毒血症患者死亡率,纠正凝血障碍,还有直接抗炎和抗凋亡作用。③用法:AT 1500~3000U,2~3次/日,5~7日,静滴;APC $24\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})\times 96\text{h}$,静滴。

4. 抗纤溶治疗 一般禁忌。原发性纤溶为主时如急性早幼粒细胞白血病可用,但需排除明显血栓。

(马一盖)

血栓栓塞性疾病

(一) 定义

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)由深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)组成。VTE 经常不被怀疑,导致诊断和治疗的延迟,以至于增加病死率和死亡率。DVT 最常发生在下肢,并且在不治疗的情况下一半导致肺栓子。静脉血栓一般通过解剖部位来描述。下肢血栓可分为深或浅和近端或远端。浅表股静脉实际上是深静脉。发生于腓静脉上的下肢 DVT 考虑为近端,而腓静脉下的为远端。发生于下肢近端静脉和盆腔的 DVT 主要导致 PE。腓肠静脉 DVT 不常引起明显栓子,除非它们蔓延到近端。不治疗的腓肠静脉 DVT 30% 扩展到下肢近端,一些引起 PE。发生于上肢静脉的 DVT,通常继发于留置导管,也可能引起 PE。静脉血栓栓子在血液淤滞、高凝固性和静脉内皮表面急性创伤的情况下出现(见一、概述)。动脉血栓不在这里描述。

(二) 临床表现

静脉血栓的临床表现包括腿痛、压痛、肿胀、可触及的条索、变色、静脉扩张、浅表静脉显露和发绀。因为 DVT 的每一个症状或体征可以由非血栓性疾病引起,所以其临床诊断具有高度的非特异性。

(三) 实验室检查

1. 全血细胞计数
2. 凝血象(PT、APTT、TT、FIB、FDP、D-二聚体)
3. 狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体
4. 抗凝血酶、蛋白 C、蛋白 S、活化蛋白 C 抵抗
5. 加压超声、静脉造影、MRI、CT 静脉造影(DVT)
6. 通气-灌注(V/Q)扫描、造影剂增强螺旋胸部 CT、MRI、肺血管造影(PE)

(四) 诊断和鉴别诊断

1. 深静脉血栓

(1) 病史和体检:既不敏感也不特异。症状或体征的存在如疼痛或水肿提示需要客观诊断试验。试验前 DVT 可能性的评价仍然有用,此

时结合加压超声或 D-二聚体结果,以确定是否除外或接受 DVT 的诊断或进行其他影像学检查。

(2)鉴别诊断:单侧下肢水肿的鉴别包括 Baker 囊肿、血肿、静脉关闭不全、淋巴水肿、肉瘤、动脉瘤、肌炎、蜂窝织炎、腓肠肌近中头破裂和脓肿。考虑与下肢疼痛有关的其他疾病包括肌肉骨骼和动静脉疾病。加压超声、MRI 和 CT 此时有助于鉴别。

(3)诊断试验

特别提示

1)加压超声(用多普勒试验时叫复式检查):为非侵袭性试验,是有症状急性 DVT 的初始诊断试验。敏感性差。需要连续或动态重复。

2)静脉造影:是诊断 DVT 的金标准技术。对于怀疑 DVT 的有症状的患者先用非侵袭性试验。静脉造影的禁忌证包括肾功能不全和造影剂过敏。

3)D-二聚体:阳性结果预后价值低,需要进一步确认。阴性结果预后价值高,当非侵袭性试验阴性和(或)临床可能性低时可以除外 DVT。但在中度或高度怀疑 DVT 的情况下,包括癌症患者,阴性试验也不能除外 DVT。

4)MRI:非侵袭性检查。在小样本的临床研究中已证实对急性有症状的近端 DVT 敏感性好。

5)CT 静脉造影:用于诊断 DVT,与造影剂增强螺旋 CT 结合诊断 PE。它可以看到腹部、盆腔和近端下肢静脉。用螺旋 CT 评价 DVT 不如 CT 诊断 PE 准确。

2. 肺栓塞

(1)病史和体检:既不敏感也不特异。提示 PE 的症状和体征有气短、胸痛(胸膜炎性的)、低氧血症、咯血、胸膜摩擦音、新出现的右心力衰竭和心动过速。临床怀疑 PE 必须做客观的诊断评价。非诊断性试验如心电图、血气和胸片可能有助于确定诊断的可能性和鉴别诊断以及评价心肺储备功能。

(2)鉴别诊断:包括主动脉瘤、肺炎、急性支气管炎、支气管肺癌、心包或胸膜疾病、心力衰竭、肋软骨炎和心肌缺血。

(3)诊断试验

1) 通气 - 灌注 (V/Q) 扫描: 需要注入放射活性物质 (通过吸入和静脉途径)。V/Q 扫描对于具有正常胸片的患者最有用, 因为非诊断性扫描在异常胸片的情况下极常见。对于 PE, V/Q 扫描可分为正常、非诊断性 (如很低可能性、低可能性、中可能性) 或高可能性。

2) 造影剂增强螺旋胸部 CT: 需要静脉输入碘化造影剂和照 X 线。螺旋 CT 对于大的 (近端) 肺栓塞是准确的, 但对于小的 (远端) 栓子敏感性较低。与 V/Q 扫描相比, 大部分螺旋 CT 扫描可以得到诊断结果 (阳性或阴性), 不确定的或不适当的结果较少。CT 的优点是可以提示另外的诊断如鉴别主动脉瘤、肺炎、恶性肿瘤、胸膜疾病等。螺旋 CT 的禁忌证包括肾功能不全和染料过敏。

3) MRI: 对于诊断急性 PE 敏感。与螺旋 CT 一样, MRI 可以提供另外的诊断。MRI 在 PE 诊断中的作用没有清楚地确定。

4) D - 二聚体: 诊断 PE 敏感但不特异。其结果是阳性试验的患者需要进一步评价。不过 D - 二聚体阴性结合试验前 V/Q 扫描低可能性可以除外几乎所有的 PE。

5) 肺血管造影: 是诊断 PE 的金标准, 尽管非侵袭性试验优先用于初始评价。但在某些情况下血管造影是不适当或不准确的。血管造影需要插入肺动脉导管、输入静脉造影剂和照 X 射线。血管造影的禁忌证包括肾功能不全和染料过敏。

6) 下肢非侵袭性试验 (见上): 对于怀疑 PE 而具有非诊断性 V/Q 扫描的患者, 以及有非诊断性或阴性 CT 扫描结果而对症状不能做出其他解释的患者, 作为诊断静脉血栓栓塞性疾病的其他方法, 下肢非侵袭性试验是有用的。如果非侵袭性试验结果阴性, 则需要进一步评价。

3. 浅表性血栓性静脉炎 与静脉曲张、创伤、感染和高凝疾病有关。表现为压痛、热、红和经常可触及的血栓性的静脉。初始治疗由抬高患肢、热敷、非甾体类抗炎药和加压弹性袜组成。经过对症治疗, 大部分几周内消失。复发性血栓性静脉炎可以用抗凝或静脉剥离治疗。

(五) 治疗

DVT 和 PE 治疗的理想策略是辨别血栓栓塞的危险性并进行预防性治疗。VTE 的治疗目的是减少 PE 的直接危险和静脉炎后综合征(疼痛、水肿和可能的 DVT 后溃疡)的长期合并症、肺动脉高压和反复发作的 VTE。VTE 的初始治疗应该由非经肠的抗凝治疗组成,可以是静脉普通肝素或皮下低分子肝素。普通肝素或低分子肝素治疗的患者在治疗过程中的第 4~10 天应该监测血小板计数。如果患者在过去的 100 天之内使用过肝素,应再提前监测血小板计数。

1. 肝素 初始治疗 80U/kg, 静脉冲击给药, 接续 18U/(kg·h) 连续输注。此后每 6 小时测定 APTT 一次(表 6-15)。

表 6-15 体重为基础的肝素给药方法

初始治疗	
冲击	80U/kg
输注	18U/(kg·h)
调整剂量	
APTT < 40	80U/kg 冲击; 增加 3U/(kg·h) 输注
40 ~ 50	40U/kg 冲击; 增加 2U/(kg·h) 输注
51 ~ 59	增加 1U/(kg·h) 输注
60 ~ 94	无变化
95 ~ 104	减少 1U/(kg·h) 输注
105 ~ 114	保持 0.5 小时; 减少 2U/(kg·h) 输注
> 115	保持 1 小时; 减少 3U/(kg·h) 输注

2. 低分子肝素 病房和门诊均可使用。门诊患者必须定期随诊, 在内科医生监测下使用。用低分子肝素长期抗凝治疗是妊娠合并血栓的首选, 并且作为口服抗凝治疗失败(客观证实的新 DVT/PE, 尽管一直处于治疗范围的 INRs) 或不稳定 INR 患者的替代治疗。

3. 磺达肝素(Fondaparinux) 可以门诊使用。以体重为基础皮下给药安全有效(表 6-16)。

表 6-16 LMWH 和磺达肝素治疗 VTE 的剂量

药物	剂量
那屈肝素钙(速碧林) (Nadroparin)	85 欧洲药典单位/kg 或 0.1ml/10kg sc q12h ^a
依诺肝素钠(克赛) (Enoxaparin)	1mg/kg sc q12h(门诊) ^b 1mg/kg 或 1.5mg/kg sc q24h(住院)
亭扎肝素钠 (Tinzaparin)	175 国际单位/(kg·d)sc
达肝素钠(法安明) (Dalteparin)	200 国际单位/(kg·d)sc ^c
磺达肝素 (Fondaparinux)	5mg/d sc(体重 < 50kg) 7.5mg/d sc(体重 50 ~ 100kg) 10mg/d sc(体重 > 100kg)

注: a. 1ml = 9500IU 抗 - Xa (欧洲药典单位, 相当于 WHO 单位 1025IU 抗 - Xa);

b. IU 为抗 - Xa 单位, 对于依诺肝素, 1mg = 100 抗 - Xa 单位;

c. 对于癌症长期治疗患者, 200 国际单位/(kg·d)sc1 个月, 150 国际单位/(kg·d)sc2 ~ 6 个月;

如果肌酐清除率 < 30ml/min, 应小心使用上述药物, 此时推荐抗 - Xa 水平监测。

4. 华法林

特别提示

肝素治疗第 1 天开始用华法林 5mg, 每天监测 INR 并根据结果调整剂量。肝素/低分子肝素继续至少用 5 天, 因为用华法林开始 INR 升高主要反映因子 VII 减少和因子 II 相对减少, 而蛋白 C 和蛋白 S 的抗凝作用也减少。此外, 应继续用肝素/低分子肝素直到连续 2 天 INRs > 2。起始剂量 5mg 后, 华法林按规则减量(表 6-17)。因为通常需要几周才能确定患者稳定的华法林剂量, 所以在第 1 个月内要经常监测 INRs。此后, 对于高治疗性 INRs 和稳定的华法林剂量至少每 4 周监测 1 次, 而对于不稳定的 INRs 要经常监测。服药或停药需要更频繁的监测, 特别是抗生素与华法林代谢有潜在的相互作用。

表 6-17 华法林剂量调整

天	INR	剂量(mg)
2	<1.5	5.0
	1.5~1.9	2.5
	2.0~2.5	1.0~2.5
	>2.5	0
3	<1.5	5.0~10.0
	1.5~1.9	2.5~5.0
	2.0~3.0	0.0~2.5
	>3	0
4	<1.5	10.0
	1.5~1.9	5.0~7.5
	2.0~3.0	0.0~5.0
	>3	0
5	<1.5	10.0
	1.5~1.9	7.5~10.0
	2.0~3.0	0.0~5.0
	>3	0

5. 溶栓治疗 溶栓治疗可能适用于少数 VTE 患者,但潜在的益处重于明显出血的危险。PE 溶栓治疗的主要适应证是难治的相关系统低血压,有专家建议用于伴有右室功能不全的 PE。但临床试验不能证实生存益处。溶栓治疗不常用于 DVT,其主要适应证是危害动脉向肢体供血的静脉充血,最常见于大面积髂股 DVT。与单独使用肝素相比,DVT 溶栓治疗可以引起更多的出血并发症,同时产生更迅速和完全的静脉开通率。DVT 溶栓治疗是否可以减少静脉炎后综合征的发病率和严重性还有争议。

6. 下腔静脉(IVC)滤器 主要适用于有抗凝治疗绝对禁忌证的急性 DVT 情况(如急性出血、严重血小板减少、急诊外科)或尽管抗凝治疗(INR 至少 2)仍出现反复发作的血栓栓塞。需要个体化决定的相对适应证包括原发性或转移性中枢神经系统癌症、游离浮动的近端髂静脉栓子或有限心肺储备的患者。当抗凝治疗可以安全地使用时,应该恢复抗凝治疗,以减少滤器相关血栓的危险。急性 DVT/PE 患者使用预防性 IVC 滤器,可以减少复发性 PE 的危险,但没有证实减少总死亡率,并且增加 DVT 复发。

7. 抗凝治疗持续时间 对于每一个患者必须个体化,其基础是建立在对终止治疗后反复发作的 DVT 危险和对连续治疗出血并发症危险的评价。此外,要考虑患者对这些潜在并发症的关注水平。

(1)可逆性危险因素导致的 DVT 首次发作:外科手术、大的创伤复发的危险性很低,推荐抗凝治疗 3 个月。

(2)特发性 VTE 首次发作:与不强的危险因素有关的 VTE,如长途旅行、口服避孕药/激素替代治疗或小损伤,推荐抗凝治疗 6~12 个月。

(3)癌症和 DVT:推荐 LMWH 治疗 3~6 个月。如果癌症仍存在,考虑延长治疗。

(4)首次 VTE 和一种遗传性高凝危险因素:接受抗凝治疗至少 6~12 个月。

(5)首次 VTE 和抗磷脂抗体或两种遗传性危险因素:接受抗凝治疗 12 个月。

(6)单独腓肠静脉 DVT:如果有症状,常短期抗凝治疗 3 个月。

(7)复发的特发性 VTE:接受无限期的抗凝治疗,直到出现禁忌证、危险高于益处或根据患者意愿。

8. 治疗并发症的处理

(1)出血:是抗凝治疗的主要并发症。接受短期肝素、LMWH 或戊多糖治疗 VTE 的患者,2% 出现大出血。接受长期口服抗凝剂治疗的患者,大出血年发生率为 1%~3%。同时用抗血小板药物增加出血的危险,如果可能,应避免。临床上出现明显的出血,应该停止抗凝治疗,并且考虑植入 IVC 滤器。

(2)华法林治疗中无症状 INR 升高:轻度升高($INR < 5$):停药或减量直到回到适当范围,然后恢复较低剂量华法林;中度升高($INR 5 - 9$)或明显升高($INR \geq 9$):停一个或更多个剂量,给予维生素 K₁(中度:1~5mg po,明显:5~10mg po),监测 INR。

(3)华法林治疗中出血:严重出血应给予维生素 K(10mg)缓慢静注和新鲜冰冻血浆(FFP)。重组因子 VIIa 可能停止威胁生命的出血。

(4)非经肠抗凝剂治疗中出血:停止治疗通常足以恢复正常止血。中至重度出血给予 FFP。肝素治疗患者出现大出血,肝素可以完全被硫酸鱼精蛋白纠正,此时应该是益处大于危险(如颅内出血、硬膜外血肿、视网膜出血)。肝素半衰期较短,鱼精蛋白半衰期较长。约 1mg 硫酸鱼精蛋白静脉注射可以中和 100U 肝素,最多用量为 250mg。可以先给 25~50mg 负荷量缓慢静脉注射 10 分钟,计算剂量的其余部分静脉注射 8~16 小时。如果肝素给药过去 30 分钟至 1 小时,鱼精蛋白剂量应该减至约 0.5mg/100U 肝素。如果肝素给药过去 2 小时,应该给予鱼精蛋白 0.25mg/100U 肝素。如果皮下给予肝素,鱼精蛋白也采取相同的减量方式。LMWH 引起的大出血,硫酸鱼精蛋白作用较差,只能中和 60% LMWH,而且对戊多糖无效。接受磺达肝素治疗出现非常严重出血的患者,可以用重组因子 VIIa 治疗。

(5)其他并发症和注意事项:使用抗凝剂的患者在腰穿和硬膜外/

脊髓麻醉、硬膜外置管移除时应小心,因为有发生硬膜外血肿和接下来脊髓压迫和瘫痪的危险。隐性消化道和泌尿生殖道出血是抗凝治疗相对而不是绝对禁忌证,治疗前或治疗中出现要对潜在疾病进行调查。因为致畸作用,华法林在早期妊娠绝对禁忌,在整个妊娠期也要避免。华法林诱导的皮肤坏死是少见的并发症,可以出现在华法林开始治疗时,是因为蛋白 C 迅速耗竭所致。坏死最常出现在脂肪组织含量高的部位如乳腺组织,而且可以威胁生命。皮肤坏死可以通过迅速作用的抗凝剂(如肝素、LMWH 等)先达到治疗性抗凝并避免华法林“负荷剂量”来预防。骨质疏松是长期肝素或华法林使用的潜在合并症。

9. 特殊情况处理

VTE 的围手术期处理需要与外科密切协调。对于每一个患者应该衡量治疗的益处和出血的危险。术前停止华法林治疗 4~5 天使 INR 降至 1.5。如果直到手术前一直需要抗凝治疗,应在华法林停药 3 天后开始非经肠抗凝治疗,根据药物的半衰期在手术前 6~24 小时停药(LMWH 于手术前 24 小时停用,肝素于手术前至少 6 小时停用)。术后,24 小时内,一旦达到止血,应该恢复华法林(以前剂量)和(或)非经肠抗凝治疗。

(马一盖)

第五节 中性粒细胞减少和 中性粒细胞缺乏症

定义

由各种原因导致外周血白细胞数成人低于 $4.0 \times 10^9/L$, 儿童低于 $4.5 \times 10^9/L$ (≥ 10 岁) 或低于 $5.0 \times 10^9/L$ (< 10 岁) 时, 称为白细胞减少症(leukopenia)。当外周血中性粒细胞绝对值, 在成人低于 $2.0 \times 10^9/L$, 儿童低于 $1.8 \times 10^9/L$ (≥ 10 岁) 或低于 $1.5 \times 10^9/L$ (< 10 岁) 时, 称为中性粒细胞减少症(neutropenia)。当粒细胞严重减少, 低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时, 称粒细胞缺乏症(agranulocytosis)。

病因

1. 粒细胞生成障碍 电离辐射; 化学毒物及药物; 生物因素(如病

病毒性肝炎);叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏;累及造血系统疾病:骨髓增生异常综合征,再生障碍性贫血,骨髓纤维化,多发性骨髓瘤,骨髓转移癌,白血病等;其他:周期性粒细胞减少,慢性增生低下性粒细胞减少,家族性良性粒细胞减少症,先天性中性粒细胞减少,伴免疫缺陷的中性粒细胞减少。

2. 粒细胞破坏或消耗 > 骨髓代偿 免疫性:药物,自身免疫性粒细胞减少;自身免疫疾病相关性及其他伴有自身免疫紊乱的疾病如霍奇金淋巴瘤、免疫性肝炎、胸腺瘤、低丙种球蛋白血症等导致的中性粒细胞减少,新生儿同种免疫性粒细胞减少;其他:恶性组织细胞病,脾功能亢进,病毒、细菌感染,严重败血症,血透。

3. 细胞分布紊乱 异体蛋白反应及内毒素血症。

4. 细胞释放障碍 罕见。惰性白细胞综合征(lazy leukocyte syndrome)。

可引起白细胞减少的常用药物见表 6-18。

表 6-18 可引起白细胞减少的常用药物

类别	药物
抗肿瘤药	氮芥、白消安、环磷酰胺、巯嘌呤、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、塞替派、柔红霉素、阿霉素、美法仑
解热镇痛药	保泰松、安乃近、吲哚美辛、炎痛喜康、布洛芬等
镇静药	地西洋、甲丙氨酯
抗甲状腺药	甲(丙)硫氧嘧啶、他巴唑、甲亢平
抗癫痫药	苯妥英钠、三甲双酮、巴比妥类、卡马西平
磺胺类	磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺异噻唑
抗生素	氯霉素、头孢类、氨基西林等
抗疟药	伯氨喹、乙胺嘧啶、氯喹等
抗组胺药	苯海拉明、扑尔敏、西咪替丁、法莫替丁等
降血糖药	甲苯磺丁脲、氯磺丙脲
心血管病药	普鲁卡因胺、普萘洛尔、甲基多巴、利血平、奎尼丁等
利尿药	依他尼酸(利尿酸)、乙酰唑胺、氢氯噻嗪等
吩噻嗪类药	氯丙嗪、氟奋乃静等
其他	铋、锑、金、有机砷、山道年、青霉胺、左旋咪唑、别嘌醇

临床表现

主要为感染,发生频率和严重程度与中性粒细胞减少的程度有关。

中性粒细胞绝对值 $< 0.5 \times 10^9/L$ 时,感染发生可能性最大, $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L$ 时次之, $> 1.0 \times 10^9/L$ 可能性最小。

1. 粒细胞缺乏症 多由药物或化学毒物通过免疫反应引起。起病急、畏寒、高热、乏力、黏膜坏死性溃疡、严重感染甚至死亡。

2. 白细胞减少症 起病缓慢,少数无症状,多数乏力、头晕、低热,易反复感染,部分患者有家族史、周期性发作史。

实验室检查

1. 血常规、白细胞分类 白细胞、中性粒细胞减少,淋巴细胞比例升高,中性粒细胞核左移,胞浆内可见中毒颗粒,空泡。

2. 骨髓 粒系代偿性增生,幼粒不少,成熟粒细胞减少(成熟障碍)。粒缺时,各阶段粒细胞消失。恢复阶段,早幼粒细胞增多呈现类白血病象,随后幼粒细胞增生,接近正常。

3. 其他 粒细胞抗体、自身抗体、dsDNA、ENA、血清叶酸、维生素 B_{12} 水平、ESR、CRP、中性粒细胞碱性磷酸酶测定。

诊断

结合病史(服药史、化学品或放射线接触史、感染史;过去有无多次粒细胞减少的发作,其规律性,以便考虑有无周期性粒细胞减少症;发病年龄及家族史,以除外先天性或家族性中性粒细胞减少症)、原发病的表现、查体(如肿瘤、感染、肝脾大等有助于病因诊断)及实验室检查可确诊。

鉴别诊断

粒细胞减少须与白血病(白细胞不增多者)及急性再生障碍性贫血鉴别,后者除了粒细胞减少外,血红蛋白与血小板均减少,骨髓检查可鉴别。

治疗

(一) 去除病因

停用可疑药物,停止接触可疑的化学物质及放射线,针对引起中性

粒细胞减少的原发病治疗。

(二) 升高中性粒细胞

1. 促白细胞生成药 维生素 B₄、利血生、肌苷、鲨甘醇、碳酸锂等, 但均缺乏肯定和持久的疗效。

特别提示

初治患者可选用 1~2 种, 无效每 4~6 周更换, 若连续几个月不见效, 不必再继续使用。

2. 免疫抑制剂 如糖皮质激素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢菌素 A、大剂量丙种球蛋白等, 对抗中性粒细胞抗体阳性或细胞毒 T 细胞介导的骨髓衰竭患者有效。

3. 集落刺激因子 重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)、重组人粒-巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)。

(三) 抗感染

(四) 造血干细胞移植

适于再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、先天性中性粒细胞减少等。

(五) 感染性中性粒细胞缺乏症的治疗

1. 消毒隔离 患者置于层流室或单间, 用具和食品灭菌, 注意皮肤、口腔、肛门、阴道护理。

2. 明确感染部位、性质 咽拭子、血、尿、便培养及药敏, 胸片。

3. 早期、足量使用广谱抗生素 先经验性治疗, 病原菌明确后根据药敏结果调整为针对性的窄谱抗生素, 如果广谱抗生素治疗 1 周无效, 加用抗真菌药。

4. rhG-CSF 或 rhGM-CSF rhG-CSF 2~5 μg/(kg·d) 或 rhGM-CSF 3~10 μg/(kg·d), 中性粒细胞绝对值 $> 5 \times 10^9/L$ 时停用。

5. 静脉注射用人血免疫球蛋白 0.2~0.4g/(kg·d), 连用 5 天。

6. 粒细胞输注 疗效不肯定。

(李振玲)

第六节 白血病

概述

(一) 定义

白血病是造血组织克隆性恶性疾病,是造血干、祖细胞的恶性病变。恶性白血病细胞失去进一步分化成熟的能力,停滞在细胞发育的不同阶段,在骨髓和其他造血组织中呈进行性、失控性的异常增生,并浸润各种组织,引起发热、贫血、出血和组织浸润等各种临床表现。

(二) 分类

根据病程的缓急和细胞类型,简单地将白血病分为:

1. 急性白血病 1976年,英美法(FAB)协作组提出了急性白血病的分类,但这种以形态学和细胞化学为主的分类不能完全反应疾病的本质。2001年,世界卫生组织(WHO)在FAB分类的基础上对急性白血病进行了新的分类,将免疫表型、细胞遗传学、分子遗传学和临床特点融入其中,进一步分清了不同本质的疾病。2008年,WHO根据最新的进展对2001年的分类做了进一步修订,提出了很多暂定的疾病,待进一步明确其意义后,有可能在今后的修订中确定。

(1) 急性淋巴细胞白血病(ALL)

FAB协作组将其分为L1、L2、L3三型。2001年WHO将其分为两类:前体B-ALL/淋巴瘤和前体T-ALL/淋巴瘤。ALL-L3命名为Burkitt淋巴瘤/白血病,归入成熟B细胞肿瘤。2008年WHO将前体两字去掉,将B-ALL/淋巴瘤分为7种类型,增加了B-ALL/淋巴瘤-非特指(NOS)。

(2) 急性髓细胞白血病(AML)

FAB协作组将其分为M0~M78个亚型。2001年WHO将其分成5大类。2008年WHO将其分为7大类。

2. 慢性白血病 在2001年WHO中,慢性淋巴细胞白血病(CLL)划归到成熟B细胞肿瘤中,慢性髓细胞白血病(CML)属于慢性骨髓增殖性疾病(CMPD)范畴,后者还包括慢性中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸细胞白血病/高嗜酸细胞综合征(CEL/HES)、真性红细胞增多

症(PV)、慢性特发性骨髓纤维化(CIMF)、原发性血小板增多症(ET)和未分类的慢性骨髓增殖性疾病(MPD-U)共7种。2008年WHO将CMPD改为骨髓增殖性肿瘤(MPN),其中CIMF改为原发性骨髓纤维化(PMF),CEL/HES改为CEL非特指(CEL-NOS),增加肥大细胞增多症,共8种。

急性白血病

(一) 定义

是造血组织的克隆性恶性疾病,其特点为骨髓中异常原始细胞恶性增生,正常造血受到抑制,导致发热、贫血、出血和组织器官浸润等症状。急性白血病病情重,进展快。FAB将骨髓原始细胞 $>30\%$ 作为急性白血病的诊断标准,WHO分类将其定为 $\geq 20\%$ 。

(二) 分类

1. FAB分类

(1)急性髓细胞白血病(Acute myeloid leukemia, AML):分8个亚型(见表6-19)。其中M0为急性髓细胞白血病微小分化型,原始细胞 $>30\%$,光镜形态类似L2型细胞,髓过氧化物酶(MPO)染色阳性细胞 $<3\%$ (而M1~M5均 $>3\%$),电镜下MPO(+),CD33或CD13等髓系标志可呈阳性,淋巴系抗原常阴性,但CD7、TdT有时阳性。M3为急性早幼粒细胞白血病(APL),骨髓中以多颗粒的早幼粒细胞为主,并 $>30\%$ 。M7为急性巨核细胞白血病,骨髓中原始巨核细胞 $>30\%$ 。

表6-19 AML FAB分型标准^a(1985)(BM原始细胞 $>30\%$)

细胞种类	M1 (%)	M2 (%)	M4 (%)	M5 (%)	M6 (%)
全部有核细胞中原始细胞	不定	>30	>30	不定	<30 或 >30
非红系细胞中原始细胞 (I+II型)	90	>30	>30	$>80^b$	>30
全部有核细胞中红系细胞	不定	<50	<50	不定	>50
非红系细胞中粒系细胞	<10	>10	$<20^c$	<20	不等
非红系细胞中单核系细胞 ^d	<10	<20	>20	$>80^b$	不等

a:如外周血单核细胞 $\geq 50 \times 10^9/L$ 而骨髓提示M2,或骨髓提示M2而外周血单核细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 时,需做溶菌酶或细胞化学检测。b:M5a为原单核细胞,M5b主要是幼稚及成熟单核细胞。c:其中可包括原始细胞。d:幼稚及单核细胞

(2)急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL):共分3型。①L1:原、幼淋巴细胞以小细胞(直径 $\leq 12\mu\text{m}$)为主。②L2:原、幼淋巴细胞以大细胞(直径 $> 12\mu\text{m}$)为主,大小不一。③L3:原、幼淋巴细胞以大细胞为主,大小较一致,细胞内有明显空泡,胞浆嗜碱性,深染。

2. MIC 分类 因形态学分型的局限性,在最初的 FAB 分类的基础上又演变成将形态学(Morphology)、免疫学(Immunology)和细胞遗传学(Cytogenetics)结合起来的分型即 MIC 分型作为过度(见实验室等检查)。

3. WHO 分类

(1)急性髓细胞白血病(AML)

将2001年的5大类变为7大类,称为急性髓细胞白血病和相关肿瘤,并将系列不明的急性白血病单独列出。在某些具有特异性遗传学异常的病例,无论骨髓或外周血原始细胞计数如何,也可诊断 AML。

1)伴有重现性遗传学异常的 AML(表6-20)

表6-20 伴有重现性遗传学异常的 AML

WHO(FAB)	染色体核型	融合基因
AML(M2)	t(8;21)(q22;q22)	RUNX1/RUNX1T1
APL*(M3)	t(15;17)(q22;q12)	PML/RARa
AML(M4Eo)	inv(16)(p13;q22)或 t(16;16)(p13.1;q22)	CBFB/MYH11
AML(M4,M5)	t(9;11)(p22;q23)	MLLT3/MLL
AML	t(6;9)(p23;q34)	DEK/NUP214
AML	Inv(3)(q21;q26.2)或 t(3;3)(q21;q26.2)	RPN1/EVI1
AML(M7)	t(1;22)(p13;q13)	RBM15/MKL1
AML(暂定)突变的 NPM1		突变的 NPM1
AML(暂定)		突变的 CEBPA

*:急性早幼粒细胞白血病

2) AML 伴骨髓增生异常相关改变。

3) 治疗相关性髓系肿瘤。

4) AML 非特指:将 FAB 分类中的 M0 ~ M7 中的 M3 除外,再加上急性嗜碱性粒细胞白血病、急性全髓细胞白血病伴骨髓纤维化共有 9 个型。

5) 髓细胞肉瘤。

6) 唐氏综合征相关性髓细胞增殖:包括一过性异常髓系造血和唐氏综合征相关性髓细胞白血病。

7) 原始浆细胞样树突细胞肿瘤。

(2) 不明系列的急性白血病。

1) 急性未分化白血病。

2) 伴 $t(9;22)(q34;q11.2)$ 、BCR - ABL1 混合表型急性白血病。

3) 伴 $t(v;11q23)$ 、MLL 易位的混合表型急性白血病。

4) 混合表型急性白血病, B/髓, 非特指。

5) 混合表型急性白血病, T/髓, 非特指。

6) 暂定类型: 自然杀伤(NK)细胞淋巴细胞白血病/淋巴瘤。

(3) 急性淋巴细胞白血病(ALL)。

1) B - ALL/淋巴瘤: ① B - ALL/淋巴瘤 - 非特指(NOS)。② B - ALL/淋巴瘤伴重现性遗传性异常(表 6 - 21)。

表 6 - 21 伴有重现性遗传学异常的 B - ALL/淋巴瘤

WHO	染色体核型	融合基因
B - ALL/淋巴瘤	$t(9;22)(q34;q11.2)$	BCR/ABL1
B - ALL/淋巴瘤	$t(v;11q23)(q22;q12)$	MLL 重排
B - ALL/淋巴瘤	$t(12;21)(p13;q22)$	TEL/AML1 (ETV6/RUNX1)
B - ALL/淋巴瘤		超二倍体
B - ALL/淋巴瘤		低二倍体
B - ALL/淋巴瘤	$t(5;14)(q31;q32)$	IL3/IGH
B - ALL/淋巴瘤	$t(1;19)(q23;p13.3)$	TCF3/PBX1

2) T - ALL/淋巴瘤。

(三) 临床表现

白血病的临床表现源于白血病细胞对正常造血细胞的抑制和它对各脏器的浸润。某些类型的白血病可有特异性的临床表现, 如 M3 易合并 DIC, M4 和 M5 易出现牙龈肿胀, 急性淋巴细胞白血病易侵犯中枢和睾丸, T - ALL 常有纵隔肿块等。主要表现为①贫血;②发热;③出血;④器官和组织浸润。

(四) 实验室检查

1. 血象 可表现为白细胞增多或减少、血红蛋白和血小板减少。

白细胞分类可见到幼稚细胞。

2. 骨髓象 白血病性原始细胞 $\geq 20\%$ 。2008 年 WHO 分类采纳 MDS 形态学国际工作组建议用无颗粒性或颗粒性原始细胞取代了 I、II 和 III 型原始细胞, 而且不推荐用流式细胞仪通过 CD34 细胞确定原始细胞百分数。

3. 细胞化学(6-22)

表 6-22 常见急性白血病细胞化学染色类型鉴别

	急性淋巴细胞 白血病	急性髓细胞 白血病	急性单核细胞 白血病
过氧化物酶(POX)	(-)	(-)-(+++)	(-)-(+)
糖原(PAS)	(+)	(-)-(+)	(-)-(+)
非特异性酯酶(NSE)	(-)	(-)-(+)	(+)
碱性磷酸酶(AKP)	↑	↓或(-)	正常或↑

4. 免疫表型(表 6-23、6-24)

表 6-23 AML FAB 亚型免疫表型标记

标记	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	ALL
HLA-DR	++	++	+	-	++	++	+	-	+
CD11b	+	+	+	-	+++	+++	-	-	-
CD13	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+/-
CD14	-	+	+	-	+++	+++	-	-	-
CD15	-	-	+++	+	+	+	-	-	-
CD33	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+/-
CD41, CD61	-	-	-	-	-	-	-	+++	-
血型糖蛋 白 A	-	-	-	-	-	-	+++	-	-
TdT	++	+	+	-	-	-	-	-	+++
CD117	+++	+++	++	+		++	++	+	-
CD2	+	+	-	++	++	-	-	-	+++
CD7	+	+	-	-	-	-	-	++	++
CD19	+		++	-	-	-	-	-	++++
CD34	+++	++	++	-	+	-	-	+	++

ALL:急性淋巴细胞白血病;FAB:French-American-British(协作组);HLA:人类白细胞抗原;TdT:末端脱氧核苷酰酶酸转移酶。

+/-: <25% 细胞阳性;+: 25%~50% 细胞阳性; ++: 50%~75% 细胞阳性; +++: $\geq 75\%$ 细胞阳性。

表 6-24 ALL 免疫学分类及相应细胞遗传和分子畸变

	表面标记	细胞遗传学	分子遗传学
B 系	HLA-DR+, TdT+, CD19+ 和/(或)CD79a+ 和/(或)CD22+		
前体 B-ALL			
原 B-ALL	无进一步 分化标志	t(4;11)	ALL1(MLL)-AF4
普通 B-ALL	CD10+	t(9;22)	BCR-ABL
前 B-ALL	CD10+/-, 细胞质免 疫球蛋白(cyIgM+)	t(9;22), t(1;19)	BCR-ABL; E2A- PBX1
成熟 B-ALL	CD10+/-, 表面免 疫球蛋白(sIgM+)	t(8;14)	CMYC-IgH
T 系	TdT+, 细胞质 CD3(cyCD3)+ 或表面 CD3(sCD3)+		
早 T-ALL	cyCD3+, CD7+, CD5+/-, CD2+/-	t(11;14)	LMO1/-TCRa/d
皮质 T-ALL (胸腺 T-ALL)	cyCD3+, CD7+, CD1a+, sCD3+/-	t(10;14)	HOX-11-TCRa/d
成熟 T-ALL	sCD3+, CD1a-		

5. 染色体和融合基因 对确诊和判断预后有帮助。AML 染色体和预后的关系见表 6-25。免疫表型结合染色体和融合基因检查可以将 ALL 分为标危组和高危组。ALL 伴 t(9;22)、t(4;11) 或其他 11q23 易位、三体 8、亚二倍体(<45 条染色体)属于高危因素或预后不良因素。另外,年龄 >60 岁、WBC >50 × 10⁹/L、达 CR 时间长(>4~6 周)同样属于预后不良因素。

表 6-25 AML 细胞遗传学分类

预后	SWOG 标准	MRC 标准
良好	t(15;17)一伴任何其他异常 inv(16)/t(16;16)/del(16q) 一伴任何其他异常 t(8;21)一不伴 del(9q)或复杂核型	t(8;21)一伴任何其他异常
中等	+8, -Y, +6, del(12p) 正常核型	abn11q23 del(9q), del(7q)一不伴其 他异常 复杂核型(≥3 个异常,但 <5 个异常) 不明预后意义的所有异常

续表

预后	SWOG 标准	MRC 标准
不良	-5/del(5q), -7/del(7q) t(8;21)伴 del(9q)或复杂核型 inv(3q), abn11q23, 20q 21q, del(9q), t(6;9) t(9;22), abn17p 复杂核型(≥3个异常)	复杂核型(≥5个异常)
不明	少于3个异常的所有其他克隆性 染色体变异	

6. 血液生化 肝肾功能、乳酸脱氢酶、尿酸、电解质等。

7. 出凝血检查 包括凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物(FDPs)、D-二聚体(DD)等。

8. 其他 如血培养等。

(五) 诊断和鉴别诊断

根据临床表现和实验室检查确诊不难。需鉴别的疾病如下:

- 骨髓增生异常综合征 原始细胞不超过20%。
- 类白血病反应 常有诱因,白细胞虽可升高,但一般原始细胞不高。
- 再生障碍性贫血 应与低增生性白血病相鉴别。
- 急性粒细胞缺乏症恢复期 粒缺恢复期骨髓中早幼粒细胞明显增加,但一般血红蛋白和血小板正常。
- 传染性单核细胞增多症 应与ALL相鉴别。

(六) 治疗

1. 一般治疗

- (1) 防治感染。
- (2) 纠正贫血:血红蛋白低于80g/L,可考虑输注压积红细胞。
- (3) 控制出血:血小板低于 $30 \times 10^9/L$ 伴出血,可输注单采血小板。
- (4) 降低血尿酸:为防止化疗过程中的高尿酸血症,可予别嘌醇100mg, tid, 还可给予碳酸氢钠碱化尿液。
- (5) 注意病房和个人卫生。
- (6) 提高膳食和营养。
- (7) 高白细胞处理:WBC $> 50 \times 10^9/L$, AML可用羟基脲1.0 bid - tid, ALL可用VP(长春新碱+泼尼松)或CP(环磷酰胺+泼尼松)预防

治疗。待白细胞进一步下降后再开始化疗。

(8) 消化道症状的处理:对化疗中出现的恶心呕吐等症状可给予 5 羟色胺受体拮抗剂,对便秘等可给予通便药。

2. 化学治疗

分为诱导缓解、巩固强化和维持治疗。诱导缓解治疗的目的是最大限度地降低白血病细胞,为进一步治疗和长期存活创造条件。AML 一般不进行维持治疗。

(1) 急性早幼粒细胞白血病 (APL):全反式维甲酸 (ATRA) 40 ~ 60mg/d, po, 或亚砷酸 (As_2O_3) 5 ~ 10mg/d ivgtt, 用药 4 ~ 5 周。也可上述两药连用,用药 3 ~ 4 周。达到完全缓解 (CR) 后,可以根据不同的危险度,单独给予柔红霉素、米托蒽醌与亚砷酸或 ATRA 交替治疗,或 DA、MA 方案与亚砷酸或 ATRA 交替治疗,或单独亚砷酸维持治疗,一般为 2 ~ 3 年。国外推荐用蒽环类为基础的化疗巩固 2 ~ 3 个疗程,直到分子生物学缓解,此后用 ATRA ± 小剂量化疗 1 ~ 2 年。

(2) 急性髓细胞白血病 (AML) (APL 除外):用 DA、IA 或 MA 方案进行诱导缓解治疗。达到 CR 后,巩固和强化治疗一般用中大剂量阿糖胞苷或与其他方案交替使用,一般治疗 2 ~ 3 年。国外一般用超剂量强化治疗 3 ~ 4 个疗程后不再继续治疗。常用化疗方案见表 6-26。

(3) 急性淋巴细胞白血病 (ALL):用 VDLP 或 VDCP 方案进行诱导缓解治疗。达到 CR 后,巩固维持治疗一般需 3 年,不同方案交替应用。Ph + ALL 患者同时用伊马替尼。常用化疗方案见表 6-27。

表 6-26 急性髓细胞白血病常用诱导缓解和巩固治疗方案

方案	药物	用法	CR (%)
DA	柔红霉素	45mg/m ² iv qd d1 ~ 3	50 ~ 70
	阿糖胞苷	100mg/m ² iv qd d1 ~ 7	
IA	去甲氧柔红霉素	12mg/m ² iv qd d1 ~ 3	80
	阿糖胞苷	120/m ² iv qd d1 ~ 7	
MA	米托蒽醌	7.5mg/m ² iv qd d1 ~ 3	53 ~ 67
	阿糖胞苷	100mg/m ² iv qd d1 ~ 7	
HA	高三尖杉酯碱	3 ~ 5mg iv qd d1 ~ 7	70.5
	阿糖胞苷	100mg/m ² iv qd d1 ~ 7	
AA	阿克拉霉素	60mg/m ² iv qd d1 ~ 3	50
	阿糖胞苷	100mg/m ² iv qd d1 ~ 7	
DAE	柔红霉素	50mg/m ² iv qd d1 ~ 3	59 ~ 74
	阿糖胞苷	100mg/m ² iv qd d1 ~ 7	
	依托泊苷	75mg/m ² iv qd d1 ~ 7	
ID Ara ~ C	中剂量阿糖胞苷	0.5 - 1.0g/m ² iv q12h d1 ~ 5	

表 6-27 急性淋巴细胞白血病常用诱导缓解和巩固强化治疗方案

方案	药物	用法	CR(%)
VDLP	长春新碱	1.4mg/m ² iv d1,8,15,22	80~85
	柔红霉素	45~60mg/m ² iv d1,8,15,22	
	左旋门冬酰胺酶	5000~10000U/m ² iv d17~23(28)	
	泼尼松	60mg/m ² po d1~28	
VILP	长春新碱	1.5mg/m ² iv d1,8,15,22	80
	去甲氧柔红霉素	5mg/m ² iv d1,8,15,22	
	左旋门冬酰胺酶	7500mg/m ² iv d10,13,16,19,22,25	
	泼尼松	40mg/m ² po d1~21	
VDCP	长春新碱	1.5mg/m ² iv d1,8,15,22	74
	柔红霉素	45mg/m ² iv d1~3	
	环磷酰胺	600mg/m ² iv d1,8	
	泼尼松	60mg/m ² po d1~22	
EA	依托泊苷	75mg/m ² iv d1~7	
	阿糖胞苷	100mg/m ² iv d1~7	
HD-MTX	大剂量甲氨蝶呤	1~1.5g/m ² iv d1(CF解救)	
HD-Ara-C	大剂量阿糖胞苷	2~3g/m ² iv d1~3	

3. 中枢神经系统白血病(CNSL)治疗 ALL以及AML中M5、M4、M2、髓外病变、高白细胞数和儿童等一般需常规做腰穿,以了解有无中枢神经系统白血病。常在化疗达CR后进行。若有明显神经系统症状,也可在化疗前或化疗中进行。若无CNSL,可常规腰穿+鞘注,每周1~2次,共4~6次。鞘注药物:甲氨蝶呤10mg+地塞米松5mg,也可用阿糖胞苷50mg+地塞米松5mg,或两者交替使用。若有CNSL,需坚持上述治疗直到CSF检查正常。此后,应在每次化疗后常规腰穿+鞘注。若腰穿+鞘注效果差,可考虑颅脑放疗2400~3000cGy和脊髓照射1200~1800cGy。

4. 睾丸白血病治疗 需放疗2000cGy。

5. 造血干细胞移植 AML有预后不佳因素,CR后应尽快进行异基因造血干细胞移植。一般在CR1期进行最好。无预后不佳因素,国外常在CR后强化治疗2~3个疗程,加或不加自体造血干细胞移植。无预后不佳因素,AML异基因骨髓移植5年无病生存率(EFS)50%~70%(平均69%),自体造血干细胞移植5年EFS40%~50%(平均44%)。有预后不佳因素,AML异基因造血干细胞移植5年EFS46%。

ALL 在有预后不佳因素时选择异基因移植,但复发率高。

6. 复发、难治急性白血病治疗 AML 患者可选用 FLAG(福达拉宾 + 大剂量阿糖胞苷 ± 去甲氧柔红霉素)、MEA(米托蒽醌 + 依托泊苷 + 阿糖胞苷)等方案。ALL 患者可选用 HyperCVAD 方案,亦可选用 FLAG 方案。缓解后如有条件应尽快做造血干细胞移植。

7. 疗效标准 完全缓解(CR):骨髓原始细胞 < 5%,中性粒细胞绝对计数 $> 1 \times 10^6/L$,血小板 $> 100 \times 10^9/L$,无残留髓外疾病证据;部分缓解(PR):骨髓穿刺原始细胞百分数至少 50% 减少至 5% ~ 25%;未缓解(NR)或治疗失败:不能达到 CR。

三、慢性髓细胞白血病(Chronic Myelogenous Leukemia, CML)

(一) 定义

是造血干细胞克隆性恶性疾病。其特点是病程较缓慢,常有脾脏肿大,粒细胞增多且不成熟,嗜碱性粒细胞增多,90% 以上病例 PH 染色体(+),BCR/ABL(+). 临床上分慢性期、加速期和急变期三期。慢性期平均 2 ~ 3 年,加速期平均 6 个月,急淋变后一般生存 3 ~ 6 个月,急粒变 2 ~ 4 个月。但随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(如伊马替尼)的应用,CML 的生存期已明显提高。

(二) 临床表现

1. 症状 乏力、纳差、多汗和体重减轻。有时可出现皮肤瘙痒。急变时常出现发热、贫血和出血。

2. 体征 脾大,胸骨压痛。少数肝大,淋巴结很少肿大。但急淋变后,淋巴结可明显肿大。

(三) 实验室检查

1. 血象 慢性期白细胞明显升高,分类以中、晚幼粒细胞为主,嗜酸和嗜碱性粒细胞增多,血小板常明显增多。若血小板无明显原因逐渐减少,常预示疾病向加速期和急变期发展。

2. 骨髓象 有核细胞增生极度活跃,以中、晚幼粒细胞为主,原粒不超过 5% ~ 10%,粒:红比值可达 10 ~ 30:1。巨核细胞增加,骨髓活检可见网状纤维增加,部分伴骨髓纤维化。

3. 中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)染色 积分降低或阴性。治疗缓解后或伴发感染时 NAP 可升高。

4. 染色体检查 90%患者出现 pH 染色体,即 t(9;22)(q34;q11)。加速期或急变期患者还可出现其他复合染色体异常。

5. 分子生物学检测 RT-PCR 检查 95%左右出现 BCR/ABL 融合基因。

6. 血液生化 血清维生素 B₁₂和其结合蛋白明显增加。血尿酸和血清乳酸脱氢酶增加。

(四) 诊断和鉴别诊断

根据临床表现、血象、骨髓象特征、中性粒细胞 NAP 积分低、pH 染色体(+)和 BCR/ABL 融合基因阳性,诊断不难确立。临床分 3 期(表 6-28)。

表 6-28 慢性髓细胞白血病临床分期

	慢性期	加速期	急变期
发热	-	常有	高热
骨痛	-	可有	明显
脾脏肿大	+	迅速肿大	迅速肿大
BM 原始细胞	<10%	10%~20%	>20%
外周血嗜碱细胞	<20%	>20%	不定
血小板	增多	进行性增多或减少	多减少
染色体	pH	还有其他染色体异常	还有其他染色体异常
持续时间	1~3 年	数月至数年	数月

应鉴别的疾病有:①类白血病反应;②骨髓纤维化;③真性红细胞增多症;④原发性血小板增多症;⑤慢性粒单核细胞白血病。

(五) 治疗

应根据患者年龄、分期、是否有合适的移植供者和经济状况等选择不同的治疗方案。对高尿酸血症者,应给予别嘌醇 100mg tid 或苯溴马隆 50mg qd 治疗。对高白细胞患者,应首选羟基脲降低白细胞,同时注意水化和碱化尿液。白细胞过高时,可给予白细胞单采。

1. 慢性期治疗

(1)伊马替尼(格列卫):400mg/d。如果有条件,所有患者均应首选。对于初治早期慢性期患者完全血液学缓解(CHR)率 98%,完全细胞遗传学缓解(CCR)率 92%。7 年总生存率为 86%,57%持续获得完全细胞遗传性缓解,预计中位生存时间 >20 年。但价格昂贵,需要终

生服药。对伊马替尼耐药者,可换用二代TKI尼罗替尼或达沙替尼。

(2)异基因造血干细胞移植:适用于新诊断的儿童、T351I突变(ABL蛋白的第351位置)和二代TKI治疗无效的患者。亲缘供者8年无病生存率(EFS)62.4%,无关供者8年EFS38%。复发20%左右。

(3)干扰素:300万~500万U/m²,皮下或肌注,qd或tiw,治疗1~2年以上。血液学缓解率60%~70%,但细胞遗传学缓解率10%左右。干扰素+小剂量Ara-C或干扰素+高三尖杉酯碱,改善临床症状较快,但不能显著改善预后。可用于伊马替尼耐药患者。

(4)PEG-干扰素(聚乙二醇-干扰素):为长效干扰素,450μg/周,皮下或肌注,治疗12个月,血液学缓解率69%,主要细胞遗传学缓解(MCR)率为35%。现有用PEG-干扰素+小剂量阿糖胞苷试验性治疗CML。亦可用于伊马替尼耐药患者。

(5)羟基脲:起效快,首选用来降低白细胞。初始量1~6g/d,白细胞降到 $10 \times 10^9/L$ 后,可用维持量,0.5~1g/d。血液学缓解率70%~80%,但不能消除pH染色体。用药期间应定期检查血象。

(6)高三尖杉酯碱:2.5mg/m²/d×14d,静点,缓解后改为7d/月维持治疗,CHR72%,MCR15%,CCR7%。可用于伊马替尼耐药的患者。亦可与伊马替尼联合使用。

(7)亚砷酸:10mg/d×3~4周,静点,89%获得血液学缓解;加用伊马替尼100~200mg/d,69%左右获得细胞遗传学缓解。

(8)白细胞单采:WBC $>100 \times 10^9/L$ 或妊娠者,为减轻症状,减少血管意外,可采用白细胞单采,以分离过高的白细胞。但持续时间短,单采后应及时药物治疗。

2. 加速期治疗

(1)异基因造血干细胞移植。

(2)伊马替尼:600mg/d,CHR87%,CCR45%。

(3)亚砷酸:10mg/d×2~4周,静点。

(4)化疗:参照白血病化疗方案,但剂量应减少。

3. 急变期治疗

(1)伊马替尼+异基因造血干细胞移植:伊马替尼600~800mg/d,CHR37%,CCR8%。一旦获得缓解,应立即做移植。

(2)亚砷酸:10mg/d×2~4周,静点。

(3)化疗:急性髓细胞病变,按AML方案。急淋变按ALL方案。常用长春新碱+泼尼松(VP)。无论何种方案,疗效均差。

(黄泛舟)

四、慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)

(一) 定义

慢性淋巴细胞白血病是以成熟样小淋巴细胞在血液、骨髓和淋巴组织聚集为特征的肿瘤性疾病。在美国平均发生率为2.7/10万。随着年龄的增加,发病危险性进行性增加。本病占有所有癌症的0.8%和所有白血病的30%,因此是西方社会最常见的成人白血病。我国发病率低,约占白血病总数的5%以下。98%为B淋巴细胞来源,2%为T淋巴细胞来源。治疗已由过去的单纯控制白细胞增多发展为多种治疗选择,包括化疗、单抗、疫苗和免疫调节治疗等。本病尚不能治愈,自发缓解极少见。本病可以向大B细胞淋巴瘤(Richter转化)、CLL/PLL(幼淋巴细胞白血病)和PLL、急性淋巴细胞白血病转化。不同患者预后不同,取决于临床分期和与疾病进展和(或)不良临床结局相关的疾病特征的有无。

(二) 临床表现

诊断时大多数患者超过60岁,90%患者超过50岁。男女发病率为2:1。临床表现为淋巴结肿大、肝脾肿大和结外累及。诊断时25%以上的患者无症状。感染、系统性自身免疫性疾病和继发肿瘤是主要并发症,而感染是病死率和死亡率的主要原因。

(三) 实验室检查

1. 血液科患者入院常规检查
2. β_2 -微球蛋白、LDH、 $\text{TNF}\alpha$
3. Coombs 试验
4. 髂后上棘骨穿+活检
5. 淋巴细胞免疫分型(包括ZAP-70、CD38)
6. 染色体(一般难以做出)+FISH组合
7. IgH和TCR基因重排(最好做IgVH)
8. 胸、腹、盆腔CT

(四) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断标准 一般认为外周血单克隆淋巴细胞增多 $>5 \times 10^6/\text{L}$,持续2个月以上,且不典型细胞 $<55\%$,可以诊断CLL。CLL诊断积分系统见表6-29。

表 6-29 CLL 诊断积分系统

标志	积分点	
	1	0
SmIg	弱	强
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
CD22 或 CD79b	弱	强

积分 CLL 通常 >3, 其他 B 细胞肿瘤通常 <3。

2. 鉴别诊断 CLL 需与下列疾病鉴别。

(1) 良性: 细菌(如结核)、病毒(如传染性单核细胞增多症)、持续多克隆 B 淋巴细胞增多、高反应性疟疾脾肿大。

(2) 恶性: B 细胞(表 6-30): 幼淋巴细胞白血病(PLL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)白血病期、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡细胞淋巴瘤(FL)、伴循环绒毛淋巴细胞的脾淋巴瘤(SLVL)、边缘带淋巴瘤(MZBCL)、大细胞淋巴瘤、毛细胞白血病(HCL)、华氏巨球蛋白血症(WM); T 细胞: T-PLL、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、Sezary 综合征、大颗粒淋巴细胞白血病。

表 6-30 CLL 和其他慢性 B 细胞疾病的免疫表型

疾病	Sm Ig	CD 5	CD 10	CD 11c	CD 19	CD 20	CD 22	CD 23	CD 25	CD 43	CD 79b	CD 103	FM C7
CLL	淡	++	-	-/+	++	淡	-/+	++	+/-	+	-	-	-/+
WM	++	-	-	-/+	++	++	+	-	-/+	+/-	+	-	+
PLL	+++	-/+	-/+	-/+	++	+++	++	++	-/+	+	++	-	+
HCL	+++	-	-	++	+++	+++	+++	-	+++	+	+	+++	+++
HCL-v	+++	-	-	++	+++	+++	+++	-	-	+	+	+++	+++
SLVL	++	-/+	-/+	+/-	++	++	++	+/-	-/+	+	++	-/+	++
MZBCL	++	-	-	+/-	++	++	+/-	+/-	-	-/+	++	-	+
MCL	++	++	-/+	-	++	++	++	-	-	+	++	-	++
FL	++	-/+	++	-	++	++	++	-/+	-	-	++	-	++

- : 不表达; -/+ : 通常不表达; +/- : 通常表达; + → +++ : 表达强度的不同程度; SmIg: 表面膜免疫球蛋白; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; WM: 华氏巨球蛋白血症; PLL: 幼淋巴细胞白血病; HCL: 毛细胞白血病; HCL-v: 毛细胞白血病亚型; SLVL: 伴绒毛淋巴细胞的脾淋巴瘤; MZBCL: 边缘带 B 细胞淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; FL: 滤泡性淋巴瘤。

(五) 治疗

1. 治疗原则 根据治疗指征选择是否治疗或早期干预,根据危险度和年龄选择治疗强度(治疗指征、分期系统、预后因素和治疗原则见表6-31~6-35)。

表6-31 B-CLL 治疗指征*

疾病相关全身症状
体重减轻:6个月内>10%
发热:>38℃≥2周
盗汗
极度疲劳
威胁终末器官功能
巨块性疾病
明显(>6cm)或进行性脾肿大或脾痛
明显(>10cm)或迅速进展的淋巴结病变
增殖性特点
血淋巴细胞计数倍增时间<6个月
2个月中血淋巴细胞计数>50%增加
进行性骨髓衰竭
贫血
血小板减少
疾病转化
幼淋细胞转化
Richter 转化

* 1. 不符合上述标准者应在以后的几个月中每月随访。2. 一旦起始化疗的指征被解除,应停止治疗。3. 如合并自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少或其他自身免疫性疾病,应针对自身免疫性疾病治疗。

表6-32 Rai 临床分期系统

分期	诊断时临床特征	中位生存期 (月)	危险状态
0	淋巴细胞增多 (外周血 $>15 \times 10^9/L$, 骨髓 $>40\%$)	>150	低
I	0期 伴淋巴结肿大	101	中
II	0~I期 伴脾肿大、肝肿大或两者都肿大	>71	中
III	0~II期 伴贫血(Hb $<110g/L$ 或 Hct $<33\%$)	19	高
IV	0~III期 伴血小板减少($<100 \times 10^9/L$)	19	高

表 6-33 Binet 临床分期系统

分期	诊断时临床特征	中位生存期(年)	危险状态
A	淋巴细胞增多(外周血 > 15000/mm ² , 骨髓 > 40%) 无贫血或血小板减少 淋巴结肿大 < 3 个淋巴结部位	> 7	低
B	A 期 伴淋巴结肿大 ≥ 3 个淋巴结部位	< 5	中
C	B 期 伴贫血(Hb:男 < 11g/dl,女 < 10g/dl) 或血小板减少(PLT < 100000/mm ²)	< 2	高

表 6-34 CLL 预后因素(NCCN,2009)

	好	差	
DNA 测序			
V _H	> 2% 突变	≤ 2% 突变	
流式细胞仪 CD38 > 30%	阴性	阳性	
	好	中	差
间期 FISH	间期 FISH	间期 FISH	间期 FISH
单独 del(13q)	正常	+12	t(11q;v) del(11q) del(17p)

表 6-35 CLL 治疗原则(NCCN,2009)

	一线治疗	二线治疗
不伴 del(17p)	年龄 ≥ 70 岁 瘤可宁 ± 泼尼松 环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松 (CVP) Alemtuzumab(抗-CD52 单抗) 苯达莫司汀 美罗华(R) 氟达拉滨(F) ± 美罗华	年龄 ≥ 70 岁,短暂治疗反应 < 1~2 年 氟达拉滨或喷司他汀(P) FC 减量的 PCR 减量的 FCR 减量的 FR 剂量密集的美罗华
	年龄 < 70 岁	年龄 < 70 岁,短暂治疗反应 < 1~2 年

	一线治疗	二线治疗
	FCR	FCR
	FR	PCR
	PCR	氟达拉滨 + 苯达莫司汀
	FC	CHOP + R
	瘤可宁 ± 泼尼松	HyperCVAD + R
	氟达拉滨	EPOCH-R
	Alemtuzumab	OFAR
	苯达莫司汀	Alemtuzumab + 美罗华
		HDMP(大剂量甲基泼尼松龙) + R
伴 del (17p)	FCR	CHOP + R
>20% 细胞	FR	CFAR(FCR + Alemtuzumab)
	HDMP + R	HyperCVAD + R
	Alemtuzumab	OFAR
		Alemtuzumab + 美罗华
		大剂量地塞米松

2. 治疗方法

(1) 化疗(见第七节惰性 NHL 化疗方案)。

(2) 放疗:局部放疗缓解症状如神经侵犯、重要脏器累及、痛性骨损害、巨块损害或痛性脾肿大。

(3) 切脾:可缓解晚期患者的细胞减少特别是血小板减少。

(4) 白细胞去除。

(5) 试验性治疗。

1) 造血干细胞移植。

2) 免疫性治疗和生物反应调节剂。

· 细胞因子。

a. 干扰素 α :治疗早期疾病可能有效。

b. h-IL6:CHOP 化疗前 5 天使用。

· 被动免疫。

a. 美罗华(抗-CD20):因为 CLL CD20 表达比大多数淋巴瘤细胞低 10 倍,所以单用对治疗不太敏感。

b. Alemtuzumab(Campus-1H, 抗-CD52):用于化疗后和自体

移植前根除残留病变。

· 基因治疗。

(6) 并发症治疗。

1) 感染的预防和治疗。

· 预防。

a. 抗生素:所有接受嘌呤类似物或 Alemtuzumab 的患者应常规应用增效联磺片,且停用治疗后至少继续用 6 个月;应考虑带状疱疹或单纯疱疹病毒和真菌感染的预防,特别对以前有疱疹或真菌感染病史的患者。氟达拉滨为基础的联合化疗患者同时预防卡氏肺囊虫和 CMV 感染。

b. IVIgG:400mg/(kg·3 周)×1 年。

c. 疫苗:每年接种流感疫苗,每 5 年接种肺炎球菌疫苗。

· 治疗:患者教育、轻感染门诊治疗、重感染住院治疗。

2) 自身免疫性细胞减少的治疗:自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少性紫癜、纯红细胞再生障碍性贫血:均按本病治疗。

3) 淋巴瘤转化的治疗:无标准治疗推荐。

(马一盖)

第七节 淋巴瘤

概述

淋巴瘤是发生于淋巴结和(或)结外部位淋巴组织的免疫细胞肿瘤,根据组织病理,可分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)及非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL)。

霍奇金淋巴瘤

(一) 定义

霍奇金淋巴瘤是一种淋巴组织的恶性肿瘤,以在多形性、炎症浸润性背景上找到 R-S 细胞为特征,伴毛细血管增生和不同程度纤维化。它是由两种不同的疾病本质组成,即少见的结节性淋巴细胞为主霍奇金淋巴瘤(NLPHL)(5%)和更常见的经典型霍奇金淋巴瘤(95%),占

所有恶性淋巴瘤的 30%。临床主要表现为无痛性淋巴结肿大,可伴有肝脾肿大及发热、体重下降、盗汗等全身症状。诊断时中位年龄 26~31 岁,男女之比为 1.4:1。用标准治疗完全缓解率为 80%~90% 以上,治愈率约 80%。

(二) 病理分型

1. 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)
2. 经典型霍奇金淋巴瘤
 - (1) 结节硬化型。
 - (2) 富于淋巴细胞型。
 - (3) 混合细胞型。
 - (4) 淋巴细胞削减型。

(三) 临床分期(表 6-36)

表 6-36 淋巴瘤 Ann Arbor-Cotswolds 分期(1989)

分期	病变范围
I 期	单个淋巴结区或淋巴结构累及
II 期	在横膈同侧两个或两个以上淋巴结区累及(考虑纵隔为单一部位,而肺门淋巴结为双侧);下标提示解剖部位的数量(如 II ₃)
III 期	膈上下淋巴结区或结构同时累及
III ₁	伴有或不伴有脾、脾门、肺门、腹腔或门静脉淋巴结累及
III ₂	伴有腹主动脉旁、髂动脉旁和肠系膜淋巴结累及
IV 期	除用 E 代表一个部位外,一个或一个以上结外部位累及
A	无症状
B	诊断前 6 个月内发热($T > 38^{\circ}\text{C}$)、盗汗和(或)不能解释的 10% 以上的体重减轻
X	巨块型(纵隔增宽超过 1/3 或任何部位存在一个最大尺寸 $> 10\text{cm}$ 的结节性肿块)
E	邻近或靠近已知淋巴结部位的一个单一结外部位的累及
CS	临床分期
PS	病理分期(剖腹探查确定)

(四) 临床表现

首发多为无痛性淋巴结肿大,可有纵隔肿块、腹部肿块、肝脾肿大及发热、盗汗、体重下降等全身症状。部分患者皮痒,饮酒后出现受侵淋巴结或骨痛,少数可伴副癌综合征:皮肤表现、肾病综合征、高钙血症、低血糖、乳酸中毒、神经元炎、急性小脑变性等。

(五) 实验室检查

可有血小板增多、白细胞增多、嗜酸性粒细胞增多、血沉快及碱性磷酸酶升高。HL 治疗前应做的检查如下：

特别提示

1. 详细的病史 特别注意不能解释的发热、体重减轻、盗汗和瘙痒。

2. 体检 提供所有部位淋巴结肿大、肝脾大小、骨压痛、神经系统评价的证据。

3. 实验室检查

(1) 全血常规、WBC 分类、血沉。

(2) ALP、LDH、 β_2 -微球蛋白、CRP。

(3) 肾功能,包括尿酸。

(4) 肝功能。

(5) EBV 血清学。

(6) Coombs 试验、红细胞抗体、ANA、RF。

(7) 染色体。

(8) IgH 和 TCR 基因重排。

4. X 线检查

(1) 胸片(注:正、侧位)。

(2) 双足淋巴管造影(注:有条件可做)。

(3) 胸、腹、盆腔 CT。

(4) 镓扫描(注:有条件可做)。

(5) 有骨痛或骨压痛时做骨扫描或骨 X 线片。

5. 活检检查

(1) 诊断性淋巴结活检:由有经验的血液病理学家复阅。

(2) 骨髓活检。

(3) 如果临床提示,可做可疑弥散结外部位的活检(如肺或肝损害)。

6. 特殊情况

(1) MRI。

(2) B 超。

(3) PET-CT。

(六) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断 对慢性、进行性、无痛性淋巴结肿大及不明原因长期低热或周期性发热,特别是伴有皮肤瘙痒、盗汗、消瘦患者要考虑本病可能。应作淋巴结病理切片检查。有皮肤损害可做皮肤活检。如有血细胞减少、血清碱性磷酸酶增高或有骨骼病变时,做骨髓活检和涂片,寻找 R-S 细胞。

2. 鉴别诊断 淋巴结大须与淋巴结核,非特异性淋巴结炎,结缔组织病,其他系统肿瘤淋巴结转移鉴别。

(七) 治疗

1. HL 预后或危险因素分组

(1) 早期有利。I、II 期无危险因素, E 期。

(2) 早期不利(中期)。I、II 期有危险因素(任何 1 个)(或 III A 有或无危险因素)。

(3) 晚期。II B + 大纵隔肿块($\geq 1/3$ 最大胸廓横径)或肿块 $> 10\text{cm}$; III (或 III B)、IV 低危; III (或 III B)、IV 高危(IPS 5~7 个)。

2. 早期 HL 危险因素

(1) 大纵隔肿块(肿块胸廓比 > 0.35)或肿块 $> 10\text{cm}$;

(2) 血沉增快(≥ 50 无 B-症状或 ≥ 30 有 B-症状);

(3) 年龄 ≥ 50 岁;

(4) 累及部位数目 ≥ 4 。

3. 晚期 HL 国际预后积分(IPS)

(1) IV 期;

(2) 男性;

(3) 年龄 ≥ 45 岁;

(4) $\text{Hb} \geq 10.5\text{g/dl}$;

(5) $\text{WBC} \geq 15000/\mu\text{l}$;

(6) 淋巴细胞计数 $< 800/\mu\text{l}$ 或 $< 6\%$;

(7) 白蛋白 $< 4\text{g/dl}$ 。

4. 治疗原则(表 6-37)

表 6-37 HL 治疗原则

分组	治疗
早期有利	ABVD × 4 + IF - RT* (30 ~ 35Gy)
早期不利	ABVD × 6 + IF - RT(30 ~ 35Gy)
晚期	
低危	ABVD × 8(如下情况加放疗:诊断时有巨块[30Gy]、6~8个疗程后 PR 或较小反应[<70%]伴残留淋巴结[40Gy])
高危	BEACOPP × 8(同上)
难治/复发	大剂量化疗加自体造血干细胞移植

注:RT*—累及区放疗。

5. 治疗方法

- (1)化疗(方案见表 6-38);
- (2)放疗;
- (3)生物反应调节剂;
- (4)单克隆抗体(美罗华),治疗 NLPHL;
- (5)造血干细胞移植;
- (6)其他。

表 6-38 HL 常用化疗方案

化疗方案	药物	剂量 (mg/m ²)	给药途径	治疗安排(d)	周期长度(d)	疗程
MOPP	氮芥	6	iv	1,8	28	6~8
	长春新碱	1.4	iv	1,8		
	甲基苄肼	100	po	1~14		
	泼尼松	40	po	1~14		
ABVD	阿霉素	25	iv	1,15	28	6~8
	博来霉素	10	iv	1,15		
	长春花碱	6	iv	1,15		
	达卡巴肼	375	iv	1,15		
MOPP/ ABVD	MOPP 和 ABVD 交替				28	12
BEA- COPP (基础)	博来霉素	10	iv	8	21	
	足叶乙苷	100	iv	1~3		
	阿霉素	25	iv	1		
	环磷酰胺	650	iv	1		
	长春新碱	1.4	iv	8		
	甲基苄肼	100	po	1~7		
	泼尼松	40	po	1~14		

非霍奇金淋巴瘤

(一) 定义

非霍奇金淋巴瘤是一组异质性 B 细胞或 T 细胞恶性肿瘤,通常起源于淋巴结,但也可以起源于身体的任何器官。发病率占有所有癌症的 4% 和所有癌症死亡的 4%。临床表现为无痛性淋巴结肿大、结外病变引起的症状及发热、体重下降、盗汗等全身症状。与 HL 比较,其结外病变更多见,除低度恶性外发展均较快,侵犯较广,很少局限于某一淋巴结区,易合并白血病,对治疗反应和预后视肿瘤的恶性程度、病理类型而定,病程不均一。

(二) 病理分型(表 6-39)

表 6-39 非霍奇金淋巴瘤 WHO 分类(2008)

成熟 B 细胞肿瘤	成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤
慢性淋巴细胞白血病小淋巴细胞淋巴瘤	T 细胞幼淋巴细胞白血病
B 细胞幼淋巴细胞白血病	T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病
脾边缘带 B 细胞淋巴瘤	NK 细胞慢性淋巴增殖性疾病*
毛细胞白血病	侵袭性 NK 细胞白血病
脾淋巴瘤白血病,未分类	儿童系统性 EBV ⁺ T 细胞淋巴增殖性疾病
脾弥漫红髓小细胞淋巴瘤	水疱牛痘样淋巴瘤
毛细胞白血病亚型	成人 T 细胞淋巴瘤/白血病
淋巴浆细胞性淋巴瘤	结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型
华氏巨球蛋白血症	肠病相关性 T 细胞淋巴瘤
重链病	肝脾 T 细胞淋巴瘤
α 重链病	皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
γ 重链病	蕈样霉菌病
μ 重链病	Sézary 综合征
浆细胞骨髓瘤	原发皮肤 CD30 ⁺ T 细胞淋巴增殖性疾病
骨孤立浆细胞瘤	淋巴瘤样丘疹病
骨外浆细胞瘤	原发皮肤间变大细胞淋巴瘤
黏膜相关淋巴组织结外边缘带淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)	原发皮肤 γ-δT 细胞淋巴瘤
结性边缘带淋巴瘤	原发皮肤 CD8 ⁺ 侵袭性嗜表皮细胞毒 T 细胞淋巴瘤*
儿童结性边缘带淋巴瘤	原发皮肤 CD4 ⁺ 小/中 T 细胞淋巴瘤*
滤泡性淋巴瘤	外周 T 细胞淋巴瘤,非特指
儿童滤泡性淋巴瘤	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
原发皮肤滤泡中心淋巴瘤	间变性大细胞淋巴瘤,ALK ⁺

成熟 B 细胞肿瘤	成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤
套细胞淋巴瘤	间变性大细胞淋巴瘤, ALK ^{-*}
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 非特指	移植后淋巴增殖性疾病(PTLD)
富于 T 细胞组织细胞大 B 细胞淋巴瘤	早期损害
原发中枢神经系统	浆细胞性增殖
原发皮肤, 腿型	传染性单核细胞样 PTLD
老年 EBV ⁺ DLBCL [*]	多形性 PTLD
慢性炎症相关性	单形性 PTLD(B 和 T/NK 细胞型) [†]
淋巴瘤样肉芽肿病	经典霍奇金淋巴瘤型 PTLD [†]
原发纵隔(胸腺)大细胞淋巴瘤	
血管内大细胞淋巴瘤	
ALK ⁺ 大细胞淋巴瘤	
浆母细胞淋巴瘤	
起源于 HHV8 相关性多中心 Castleman 病	
大 B 细胞淋巴瘤	
原发性渗出性淋巴瘤	
Burkitt 淋巴瘤	
B 细胞淋巴瘤, 未分类, 具有 DLBCL 和 Burkitt 淋巴瘤中间特点	
B 细胞淋巴瘤, 未分类, 具有 DLBCL 和经典	
霍奇金淋巴瘤中间特点	

注: * 暂定类型; † 根据它们相关的白血病或淋巴瘤分类。

(三) 临床分期

同 HL。分期步骤与 HL 治疗前检查相似。但要注意, 伴骨髓侵犯的侵袭性淋巴瘤以及睾丸、鼻窦、乳腺淋巴瘤和侵袭性套细胞淋巴瘤, 如有神经系统症状或体征需做腰穿、脑 CT 或 MRI, 给予预防性鞘内注射; 如有咽淋巴环侵犯需做胃肠道检查。

(四) 实验室检查

白细胞数多正常, 伴淋巴细胞绝对和相对增多。约 20% 患者晚期并发急性淋巴细胞白血病。可并发抗人球蛋白试验阳性的溶血性贫血。可有多克隆免疫球蛋白增多, 少数可出现单克隆 IgG 或 IgM。滤泡型淋巴瘤常有染色体易位 t(14;18), Burkitt 淋巴瘤可有 t(8;14)。应用 PCR 技术, B-NHL 可检测克隆性 IgH 重排, T-NHL 可检测 TCR 重排。分期步骤与 HL 治疗前检查相似。

(五) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断 依靠病理。
2. 鉴别诊断 各类型之间的鉴别靠病理、免疫组化、细胞遗传学和分子生物学技术。

(六) 治疗

1. 治疗原则 根据病理类型、分期、恶性度和预后因素制订治疗方案。

NHL 国际预后指数见表 6-40。

表 6-40 NHL 国际预后指数 (IPI)

项目	0 分	1 分
年龄	≤60	>60
体能状态	0 或 1	2~4
临床分期	I 或 II	III 或 IV
结外受侵部位	<2	≥2
LDH	正常	升高

注:低危型—0 或 1 分;中低危型—2 分;中高危型—3 分;高危型—4 或 5 分。

(1) 惰性淋巴瘤(表 6-41)

1) 以淋巴结侵犯为主(如慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤 1、2 级,淋巴结边缘区淋巴瘤)

① I、II A 期:淋巴区照射 40~50Gy/4~5 周。

② II B~IV 期:无治疗指征者观察。有指征者参加临床试验,优选含嘌呤类似物的化疗方案(FC±R、F±R、FND±R)或 R-CVP、R-CHOP 等。老年体弱者可用烷化剂、氟达拉滨或利妥昔单抗(美罗华)。阿仑单抗适用于 del(17p)突变的老年患者。肿块≥5cm 加局部放疗。

2) MALT 淋巴瘤

①胃 MALT 淋巴瘤: I、II 期:抗幽门螺杆菌治疗或局部放疗, III、IV 期:单一化疗药或联合化疗或美罗华+化疗。

②非胃 MALT 淋巴瘤: I、II 期:局部放疗,某些部位手术治疗(肺、乳腺、甲状腺、皮肤、结肠/小肠); III、IV 期:单一化疗药或联合化疗或美罗华+化疗。

3)脾边缘区淋巴瘤:脾大、有症状、血细胞减少者切脾;丙型肝炎阳性给予相应治疗;无症状、无脾大及血细胞减少者观察。

4)复发、难治:大剂量化疗+造血干细胞移植;嘌呤类似物为基础

的治疗;单抗(美罗华);包括 Ara - C 和顺铂等的联合化疗方案;观察和等待。

(2)侵袭性淋巴瘤(以弥漫大 B 细胞淋巴瘤为代表)(表 6 - 42)

1) I、II 期

①非大包块($< 10\text{cm}$)且存在不良危险因素:R-CHOP $\times 6 \sim 8$ 个疗程 \pm 局部放疗($30 \sim 36\text{Gy}$);无不良因素:R-CHOP $\times 3 \sim 4$ 个疗程 + 局部放疗($30 \sim 36\text{Gy}$),如有放疗禁忌,则以 R-CHOP $\times 6 \sim 8$ 个疗程。

②大包块($> 10\text{cm}$):RCHOP $\times 6 \sim 8$ 个疗程 + 局部放疗($30 \sim 40\text{Gy}$)。

2) III、IV 期:R-CHOP $\times 6 \sim 8$ 个疗程或临床试验。肿块 $\geq 5\text{cm}$ 加局部放疗 $30 \sim 40\text{Gy}$ 。

3)复发、难治病例:新的非交叉耐药方案(如 ESHAP, MINE 等) \pm 美罗华;大剂量放、化疗 + 造血干细胞移植;临床试验。

(3)高度侵袭性淋巴瘤:各期均以化疗为主。淋巴母细胞淋巴瘤通常接受与 ALL 相似的方案,如大剂量环磷酰胺和蒽环类药物、标准剂量的长春新碱、左旋门冬酰胺酶和鞘内化疗或预防性颅及全脊髓照射。Burkitt 淋巴瘤用强烈短程方案如 CODOX-M/IVAC(环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、依托泊苷、阿糖胞苷) \pm 美罗华及鞘内化疗。亦可用 HyperCVAD 与甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷交替 \pm 美罗华及鞘内化疗。肿块 $\geq 5\text{cm}$ 加局部放疗。复发和难治病例应尽可能参加临床试验。

(4) CNS 淋巴瘤

1)原发:大剂量 MTX 或 Ara-C \pm 放疗。

2)继发:针对 CNS 强烈联合化疗 + 鞘内预防注射。

(5)睾丸淋巴瘤

1) I 期:患侧睾丸切除 + 对侧睾丸切除或放疗 + CHOP $\times 4$ 。

2) III、IV 期:强烈化疗 + 鞘内注射。

2. 治疗方法

(1)局部治疗:比较局限的肿瘤,尤其是原发于某些脏器的 NHL,可先进行手术或(和)区域性放疗,以后根据情况加化疗或生物治疗。

(2)化疗:已有播散或明显播散倾向,或有大块,或空腔脏器淋巴瘤应先化疗再放疗或手术。

(3)造血干细胞移植:高危、复发、难治患者应考虑。

(4)生物反应调节剂:干扰素(主要用于低度恶性淋巴瘤)。单克隆抗体美罗华用于 CD20 阳性的 B-NHL,与化疗联合应用疗效突出。

表 6-41 惰性 NHL 化疗方案*

化疗方案	药物	剂量	途径	治疗安排 (天)	周期长度 (天)	疗程 (个)
CVP ± R	环磷酰胺	400mg/m ²	po	1~5	21	6
	长春新碱	1.4mg/m ² (最大 2mg)	iv	1		
	泼尼松	100mg	po	1~5		
	美罗华	375mg/(m ² ·d)	iv	1		
F ± R	氟达拉滨	25mg/(m ² ·d)	iv	1~5	28	6
	美罗华	375mg/(m ² ·d)	iv	1		
FC ± R	环磷酰胺	600~1000mg/m ²	iv	1	21~28	6
	氟达拉滨	20mg/m ²	iv	1~5		
FND ± R	氟达拉滨	25mg/m ²	iv	1~3	28	6
	米托蒽醌	10mg/m ²	iv	1		
	地塞米松	20mg	iv 或 po	1~5		

注: * 主要针对 B 细胞淋巴瘤

表 6-42 侵袭性 NHL 化疗方案*

化疗方案	药物	剂量	途径	治疗安排 (天)	周期长度 (天)	疗程 (个)
CHOP ± R (1代)	环磷酰胺	750mg/m ²	iv	1	21	6~8
	阿霉素	50mg/m ²	iv	1		
	长春新碱	1.4mg/m ²	iv	1		
	泼尼松	100mg	po	1~5		
	美罗华	375mg/ (m ² ·d)	iv	1		
BACOP (1代)	博来霉素	10mg/m ²	iv	15,22	28	6~8
	阿霉素	25mg/m ²	iv	1,8		
	环磷酰胺	650mg/m ²	iv	1,8		
	长春新碱	2mg	iv	1,8		
	泼尼松	60mg	po	15~28		
m-BACOD (2代)	环磷酰胺	600mg/m ²	iv	1	21	7
	阿霉素	45mg/m ²	iv	1		
	长春新碱	1mg/m ²	iv	1		
	博来霉素	4mg/m ²	iv	1		
	甲氨蝶呤	200mg/m ²	iv	8,15		
	甲酰四氢 叶酸钙	10mg/m ²	po	6h×8次, MTX 用后 24h		
	地塞米松	6mg/m ²	po	1~5		

续表

化疗方案	药物	剂量	途径	治疗安排 (天)	周期长度 (天)	疗程 (个)
ProMACE - CytaBOM (3代)	环磷酰胺	650mg/m ²	iv	1	21	4~6
	阿霉素	25mg/m ²	iv	1		
	依托泊苷	120mg/m ²	iv	1		
	泼尼松	60mg/m ²	po	1~14		
	阿糖胞苷	300mg/m ²	iv	8		
	博来霉素	5mg/m ²	iv	8		
	长春新碱	1.4mg/m ²	iv	8		
	甲氨蝶呤	120mg/m ²	iv	8		
	甲酰四氢 叶酸钙	25mg/m ²	po	q6h × 4, MTX 用后 24h		
MINE ± R (难治)	异环磷酰胺(IFO)	1.3g/m ²	iv	1~3	21	
	美司钠	1/5IFO 剂量	iv	IFO 用后 0、4、8h		
	米托蒽醌	8mg/m ²	iv	1		
	依托泊苷	65mg/m ²	iv	1~3		
ESHAP ± R (难治)	依托泊苷	60mg/m ²	iv	1~4	21	
	甲强龙	500mg	iv	1~4		
	顺铂	25mg/m ²	iv	1~4		
	阿糖胞苷	2g/m ²	iv	5		
DICE ± R (难治)	地塞米松	10mg	iv	1~4		
	异环磷酰胺(IFO)	1g/m ²	iv	1~4		
	美司钠	1/5IFO 剂量	iv	IFO 用后 0、4、8h		
	顺铂	25mg/m ²	iv (1h)	1~4		
	依托泊苷	100mg/m ²	iv (1h)	1~4		

注：* 主要针对 B 细胞淋巴瘤。

(李振玲)

第八节 多发性骨髓瘤

概述

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞系统的恶性肿瘤,其特征是单克隆性浆细胞恶性增殖并分泌大量单克隆免疫球蛋白(monoclonal immunoglobulin)。恶性浆细胞无限增殖、广泛浸润和大量单克隆免疫球蛋白沉积,正常的免疫球蛋白分泌受到抑制,从而引起广泛的骨质破坏、反复感染、贫血、高钙血症、肾损害、高黏滞综合征、淀粉样变和血栓等。发病率占有恶性肿瘤的1%,血液肿瘤的10%,在美国位于血液肿瘤的第2位。中位发病年龄65岁。目前本病仍然是一种不能治愈的疾病。用标准化疗缓解率为50%~65%,诱导的中位缓解期不超过18个月,临床疾病期平均仅持续3年,所有患者的中位生存期为30~36个月。5%的患者能够完全缓解,5%的患者能够生存10~15年。不治疗中位生存期为7个月。近年来,包括沙利度胺、雷利度胺、硼替唑米的新药联合方案及适血干细胞移植使初治患者的完全缓解率甚至于高达60%,5年生存率提高到50%。

分型

根据血清中M成分分为:

1. IgG型 最多见,占50%~60%,具典型的MM的临床表现。
2. IgA型 约占15%~20%,M成分在 α_2 区,骨髓瘤细胞呈火焰状,高胆固醇血症和髓外浆细胞瘤较多见。
3. 轻链型 约占15%~20%,血清蛋白电泳上不出现M成分,而尿中排出大量轻链。瘤细胞分化较差、增殖迅速,骨骼破坏和肾功能损害重,预后较差。
4. IgD型 约占8%~10%,患者相对年轻,髓外浸润多见,骨硬化相对多见。本周蛋白尿多见,常为 λ 链,血清蛋白电泳上常不显示明显的M成分,因此诊断依赖IgD定量和免疫电泳。
5. IgM型 少见。易引起高黏滞综合征。
6. IgE型 罕见。
7. 双克隆型或多克隆型 占1%。

8. 不分泌型 约占1%。分为不合成型及合成不分泌型。
分期(表6-43、6-44)

表6-43 Durie - Salmon 分期系统

I 期	低 M - 蛋白: IgG < 50g/L, IgA < 30g/L, 本 - 周蛋白 < 4g/24h 无或孤立性骨损害 血红蛋白、血清钙正常 骨髓瘤细胞数 < $0.6 \times 10^{12}/m^2$ 体表面积
II 期	介于 I 和 III 期之间
III 期	符合下列任何 1 项或多项: 高 M - 成分: IgG > 70g/L, IgA > 50g/L, 本 - 周蛋白 > 12g/24h 多发溶骨损害 Hb < 85g/L, 血钙 > 3.0mmol/L(12mg/dl) 骨髓瘤细胞数 > $1.2 \times 10^{12}/m^2$ 体表面积
亚分类	根据肾功能 A = 血清 Cr < 176.8 μ mol/L(2mg/dl) B = 血清 Cr > 176.8 μ mol/L(2mg/dl)

表6-44 国际分期系统(ISS)

分期	ISS 分期标准	中位生存时间(月)
I	β_2 - 微球蛋白 < 3.5mg/L, 白蛋白 \geq 35g/L	62
II	不符合 I 和 III 期的所有患者	45
III	β_2 - 微球蛋白 \geq 5.5mg/L	29

临床表现

骨痛、贫血及出血倾向、反复感染、肾脏损害、高钙血症、高黏滞综合征、高尿酸血症、神经系统损害、淀粉样变、肝脾肿大、皮肤损害等。

实验室检查

1. 血液科患者入院常规检查
2. Ccr
3. 免疫固定电泳、轻链定量及血清游离轻链测定
4. 血液流变学检查

5. CRP、LDH、 β_2 - MG
6. 骨穿(必要时多部位) + 活检(κ 、 λ) + 染色体 + FISH(14q 和 -13 最常见)
7. 头颅正侧位、脊柱正侧位、骨盆像、肱骨和股骨像
8. MRI 用于脊髓压迫。CT 对髓外疾病有帮助。
9. 全身骨扫描(一般没必要做,对骨硬化性骨髓瘤可能有用)

诊断和鉴别诊断

1. MM 诊断标准(WHO,2001)

特别提示

(1) 主要标准:①骨髓浆细胞增多 $>30\%$;②组织活检浆细胞瘤;③M - 成分: IgG $>3.5\text{g/dl}$, IgA $>2\text{g/dl}$, 本周蛋白 $\geq 1\text{g/24h}$;

(2) 次要标准:①骨髓浆细胞增多 $10\% \sim 30\%$;②单克隆蛋白存在但低于以上水平;③溶骨损害;④正常免疫球蛋白减少($<$ 正常的 50%): IgM $<50\text{mg/dl}$, IgA $<100\text{mg/dl}$, IgG $<600\text{mg/dl}$ 。

诊断至少需要 1 条主要标准和 1 条次要标准或至少 3 条次要标准但必须包括第 1 和 2 条。

患者应有与诊断标准相关的疾病进展性症状。

2. 鉴别诊断

(1) 巨球蛋白血症:骨髓中淋巴样浆细胞增多,血清中单克隆 IgM $>10\text{g/L}$,少有溶骨损害或肾功能不全。

(2) 重链病:血清中仅出现单克隆重链,轻链缺如,无本周蛋白尿,多见骨破坏。

(3) 原发性淀粉样变:有血清 M 蛋白和本周蛋白尿,但骨髓中无骨髓瘤细胞,也不出现溶骨损害。

(4) 意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS):血清的蛋白 IgG $<35\text{g/L}$, IgA $<20\text{g/L}$;骨髓瘤细胞 $<10\%$,无器官或组织损伤表现。

(5) 反应性浆细胞增多:感染、自身免疫病、血清病、疫苗接种、其他系统肿瘤等可有浆细胞增多。但浆细胞一般 $<10\%$,形态成熟,免疫球蛋白多克隆性增加,无骨骼损害。

治疗

1. 治疗原则

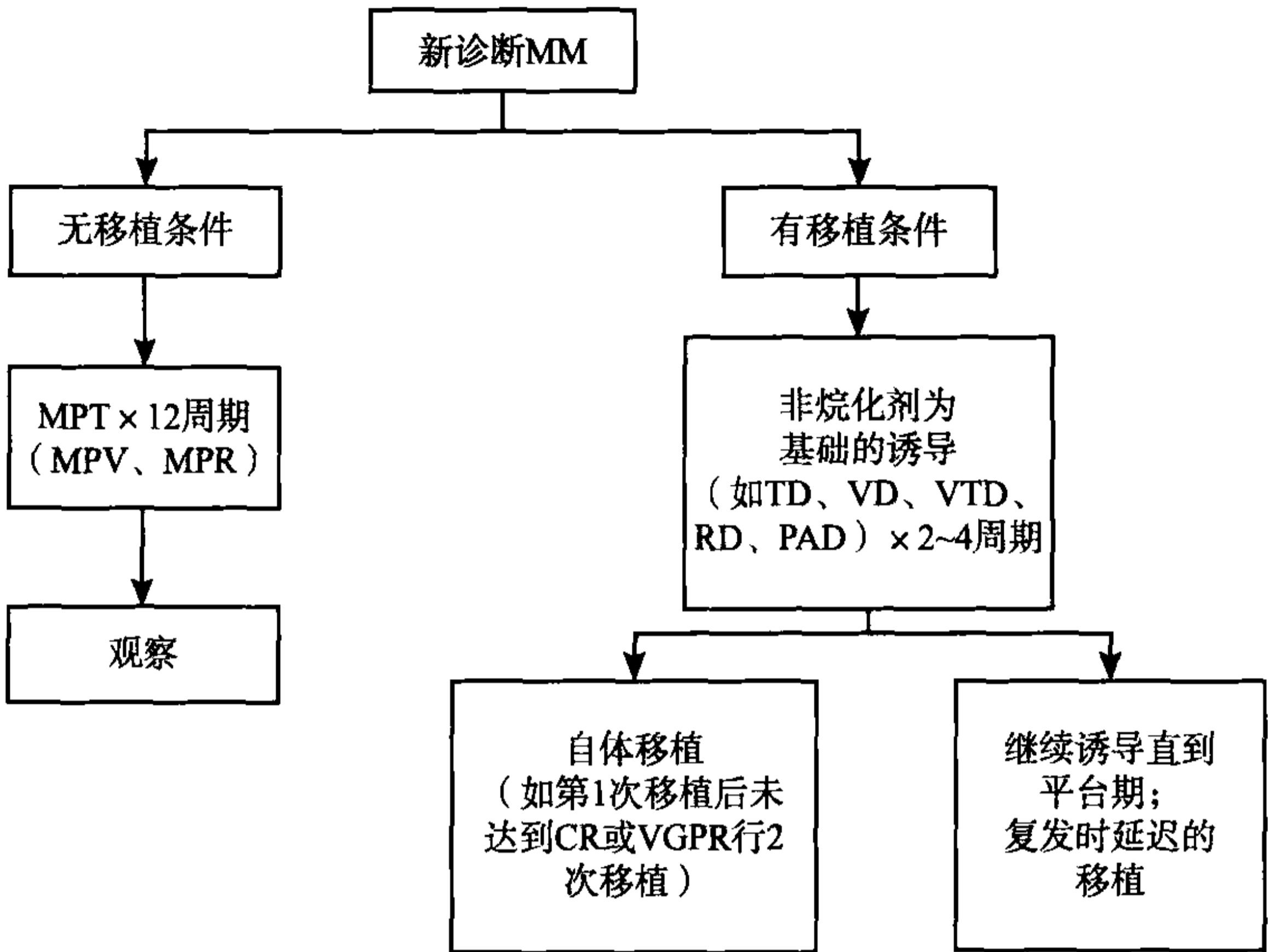


图 6-4 MM 治疗原则

2. 治疗方法

(1) 化疗(方案见表 6-45)。包括诱导治疗、平台期治疗和难治复发患者治疗。

表 6-45 MM 常用化疗方案

化疗方案	药物	剂量	途径	治疗安排(天)	周期长度(周)	疗程(个)	总反应率(%)
MP	马法兰	0.25mg/kg 或 8~9mg/m ² (或 0.1~ 0.15mg/ kg)	po	d1~4 (7~10)	4(6)	12	40
	泼尼松	2mg/kg	po	d1~4 (7~10)			

续表

化疗方案	药物	剂量	途径	治疗安排(天)	周期长度(周)	疗程(个)	总反应率(%)
		或 100mg (或 1mg/kg)					
VBMCP (M2)	长春新碱	1.2mg/m ²	iv	d1	5	12	72
	卡莫司汀	20mg/m ²	iv	d1			
	马法兰	8mg/m ²	po	d1~4			
	环磷酰胺	400mg/m ²	po	d1			
	泼尼松	40mg/m ²	po	d1~7 (所有 周期)			
		20mg/m ²	po	d8~14 (1~3 周期)			
VAD	长春新碱	0.4mg	iv	d1~4	4	6	55*
	阿霉素	10mg	iv	d1~4			
	地塞米松	40mg	IV 或 po	d1~4, 9~12, 17~20			
DVD	楷莱	40mg/m ²	iv	d1	4	6	88
	长春新碱	2mg	iv	d1			
	地塞米松	40mg	iv 或	d1~4			
DCEP (难治)	地塞米松	40mg	po	d1~4			
	环磷酰胺	400mg/m ²	iv	d1~4			
	VP16	40mg/m ²	iv	d1~4			
	顺铂	10mg/m ²	iv	d1~4			
EDAP (难治)	VP16	100mg/m ²	iv	d1~4			40
	顺铂	25mg/m ²	iv	d1~4			
	Ara-C	1000mg/m ²	iv	d5			
	地塞米松	40mg/d	po	d1~5			
VTD	硼替佐米	1.3mg/m ²	iv	d1,4,8, 11	3	3	93
	沙利度胺	200mg	po	d1~63			(CR + nCR)
	地塞米松	40mg	po	d1,4,8, 11			38%)
	或地塞米松	40mg/d	po	d1~4,9 ~12			

续表

化疗方案	药物	剂量	途径	治疗安排(天)	周期长度(周)	疗程(个)	总反应率(%)
TD	沙利度胺	100mg/d	po	d1 ~ 14	4	4	76
		200mg/d		d15			(CR 10%, nCR 3%, VG PR 6%)
VD	地塞米松	40mg/d	po	d1 ~ 4, 9 ~ 12, 17 ~ 20 (奇数)	3	4	89
				d1 ~ 4 (偶数)			
VD	硼替唑米	1.3mg/m ²	iv	d1, 4, 8, 11	3	4	89
				d1 ~ 4, 9 ~ 12 (周期 1 ~ 2)			
VD	地塞米松	40mg	po	d1 ~ 4 (周期 3 ~ 4)	3	4	(CR + nCR 22%)
MPT	马法兰	4mg/m ²	po	d1 ~ 7	4	6	76
	泼尼松	40mg/m ²	po	d1 ~ 7			(CR + nCR 27.9%)
	沙利度胺	100mg/d	po	连续			
	或泼尼松	2mg/kg	po	d1 ~ 4			
MPV	马法兰	9mg/m ²	po	d1 ~ 4	6	9	71
				d1 ~ 4			
MPV	泼尼松	60mg/m ²	po	d1 ~ 4	6	9	(CR 30%) 泼尼松
MPV	硼替唑米	1.3mg/m ²	iv	d1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (周期 1 ~ 4)	6	9	71
				d1, 8, 22, 19			

续表

化疗方案	药物	剂量	途径	治疗安排(天)	周期长度(周)	疗程(个)	总反应率(%)
				(周期 5 ~ 9)			
PAD	硼替唑米	1.3 mg/m ²	iv	d1,4,8,11	3	4	95
	阿霉素	9mg/m ²	iv	d1 ~ 4			
	地塞米松	40mg	po	d1 ~ 4,8 ~ 11,15 ~ 18(周期) d1 ~ 4 (周期 2 ~ 4)			24%

* ≥75% M - 蛋白减少。

(2)放疗。治疗性:40 ~ 50Gy。姑息性:缓解疼痛(单次 600cGy,多次总量 1000cGy)。

(3)生物反应调节剂:IFN α 300 万 U,皮下注射,3 次/周,用于平台期治疗。

(4)造血干细胞移植:<70(或 75)岁可考虑。

(5)并发症及支持治疗(表 6 - 46)。

表 6 - 46 MM 支持治疗或并发症治疗

并发症	机制	治疗
贫血	高 IL6 水平、骨髓替代和部分稀释性(如 M - 蛋白高)	EPO(Hb < 10g/dl) 输血(Hb < 8g/dl)
骨损害	主要是 IL1 β 、IL6、TNF	二磷酸盐预防、适当活动
高钙血症	骨破坏,常引起肾功能不全	急诊治疗:输液、二磷酸盐、降钙素
感染	T 细胞缺陷:浆细胞上 Fas 配体? B 细胞缺陷:TGF β	开始细胞毒治疗同时预防性抗生素治疗 IVIgG 肺炎球菌和流感嗜血杆菌疫苗
肾衰竭	高钙血症所致脱水 骨髓瘤肾:轻链在肾小管沉积(λ 轻链) 轻链沉积病(κ 轻链) IL6 淀粉样变	维持高尿量(3L/d) 别嘌醇 血液透析 血浆置换 肾移植

并发症	机制	治疗
高黏滞性	主要见于 IgA 骨髓瘤和 IgG3	血浆置换
淀粉样变	不溶性 M - 蛋白: 心、肾和神经系统问题	根除恶性克隆
低蛋白血症	IL6 分泌、稀释性	
神经系统症状	中枢: 肿瘤压迫脊髓 骨碎片压迫脊髓 外周: 淀粉样变	放疗 地塞米松 减压椎板切除术

1) 贫血。rhEPO: 150U/kg 体重, 皮下注射, 3 次/周。

2) 骨损害。帕米磷酸钠 (pamidronate): 90mg + NS 500ml 静脉滴注 6~8h, 1 次/月。

3) 高钙血症。①水化: 每日补液 3000ml, 增加钙的排泄 (如果出现液体过多可利尿)。②泼尼松: 40~60mg/(m²·d)。③帕米磷酸钠 (用法同上)。④降钙素 (calcitonin): 6~8IU/kg 体重, 皮下或肌肉注射, 每 8~12 小时一次, 持续 2~3 天。降钙作用迅速 (2~4 小时起作用), 但不能降至正常。用于严重的威胁生命的高钙血症 (对于轻中度高钙血症, 生理盐水、泼尼松和帕米磷酸钠已足够)。⑤一旦高钙血症控制, 最好给予含有大剂量地塞米松的标准化疗方案。

(李振玲)

第九节 骨髓增生异常综合征

定义

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一种源于造血干细胞水平损伤而产生的克隆性疾病, 特点是伴有血细胞减少的骨髓病态造血和无效造血, 及有向白血病转化的危险。

分类

见表 6-47。

表 6-47 MDS FAB 分类(1982)和 WHO 分类(2001)比较*

FAB	WHO
RA	RA(单系) ^a 5q-综合征 ^b RCMD
RARS	RARS(单系) ^a RCMD(伴RS)
RAEB	RAEB-1 RAEB-2
RAEB-T	AML
CMML	MDS/MPD ^c
—	不能分类

注:RA—难治性贫血;RARS—伴环状铁粒幼细胞增多的难治性贫血;RAEB—伴原始细胞增多的难治性贫血;RAEB-T—伴原始细胞增多的转化中的难治性贫血;CMML—慢性粒单核细胞白血病;RCMD—难治性贫血伴多系增生异常;AML—急性髓细胞白血病;MPD—骨髓增殖性疾病。

a 需要 ≥ 6 个月与其他原因无关的贫血。

b 骨髓原始细胞 $< 5\%$ 、微巨核细胞、血小板增多。

c MDS:WBC $\leq 13000/\text{mm}^3$;MPD:WBC $> 13000/\text{mm}^3$ 。

* FAB 定义:骨髓中至少有两系病态造血,原始细胞少于30%。WHO 定义:主要是髓细胞系1系或2系以上病态造血和无效造血,病态造血可能伴原始细胞增加,但必须少于20%。

临床表现

主要表现为贫血、感染和出血。

实验室检查

(一) 血象

血常规示细胞减少,贫血最常见,也可以有两系或三系减少,平均红细胞体积可增大。外周血可见增生异常,表现为中性粒细胞颗粒减少或分叶减少、红细胞嗜碱点彩和巨幼变。外周血可见原始细胞。

(二) 骨髓象

骨髓有核细胞常增多,一系或多系呈现病态造血的形态学改变。典型的粒系和红系的改变与外周血相似,最具特征的是出现小圆形巨核细胞。铁染色铁粒幼红细胞增多。原始或早幼粒细胞质内有时可见

Auer 小体。

(三) 骨髓组织切片

造血组织面积($>50\%$)或正常($30\% \sim 50\%$)。造血细胞定位紊乱,可见不成熟前体细胞异常定位(ALIP)。

(四) 染色体

常见的染色体异常为 $+8$, $-5/5q-$, $-7/7q-$, $20q-$ 。

(五) 基因

MDS 中存在三类基因突变: I 类,受体酪氨酸激酶 RAS - BRAF 途径中基因的激活突变; II 类,编码转录因子基因与转录调控基因 NPM1 突变; III 类,抑癌基因 P53 基因的灭活突变。

(六) 造血祖细胞培养

CFU—GM, BFU—E, CFU—E 和 CFU—MK 集落数大多减少。

(七) 其他

叶酸、维生素 B₁₂ 检查,除外巨幼细胞贫血。

诊断和鉴别诊断

(1)骨髓中至少有 1 系或 2 系病态造血表现。

(2)外周血有 1 系、2 系或全血细胞减少,偶见白细胞增多,可见有核红或巨大红细胞及其他病态造血表现。

(3)除外其他引起病态造血的疾病如红白血病、骨髓纤维化、慢性粒细胞白血病、原发性血小板减少性紫癜、巨幼细胞性贫血、再生障碍性贫血。

治疗

(一) 治疗原则

取决于患者能否受益、改善症状或延长生存期。应结合患者 WPSS (表 6-48)或 WHO 分型、年龄、对生活质量要求、经济能力,综合判断定出适宜方案。

表 6-48 MDS WHO 预后积分系统 (WPSS) (2007)

预后变量	0	1	2	3
WHO 分型	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
染色体核型 ^a	好	中	差	—
输血需要 ^b	无	规律	—	—
	危险度分类	联合积分	中位生存期(月)	
	很低	0	141	
	低	1	66	
	中	2	48	
	高	3-4	26	
	很高	5-6	9	

注: a 好—正常、-Y、del(5q)、del(20q); 差—复杂(≥ 3 个异常)或染色体 7 个异常; 中—其他异常。

b 中性粒细胞 $< 1800/\text{ml}$, Hb $< 10\text{g/dl}$, 血小板 $< 10000/\text{ml}$ 。

(二) 治疗方法

1. 支持治疗

(1) 症状性贫血输悬浮红细胞, 严重血小板减少或出血时输浓缩血小板。

(2) 感染患者给予抗生素治疗。

(3) 维生素 B₆ 50 ~ 200mg, 每日 3 次, 对少数 RARS 患者可能有效。

2. 造血细胞生长因子

(1) 重组人红细胞生成素(rhEPO): 对于血清红细胞生成素(EPO) $< 200\text{mU/ml}$ 或 $< 500\text{mU/ml}$ 的患者, 可给予 rhEPO 10000 ~ 20000 μ , 皮下注射, 每日 1 次或隔日 1 次, 疗程一般为 3 个月。

(2) 重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF): 75 ~ 300 $\mu\text{g/d}$, 皮下注射, 与 rhEPO 合用对 RARS 有一定疗效。

(3) 重组人血小板生成素(rhTPO): 15000 μ ; 皮下注射, 每日 1 次, 或重组人白介素 11(rhIL-11), 25 ~ 50 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 疗程 2 ~ 3 周, 治疗血小板减少, 但疗效不确定。

3. 去甲基化制剂 5-氮杂胞嘧啶核苷(5-Aza): 75mg/(kg·d) × 7 天, 28 天为 1 个周期, 有效率 15.7%, 适用于依赖输血的高危(中-2、高)MDS, 最常见的作用为血细胞减少。地西他滨将很快进入国内临床。

4. 免疫调节剂

(1) 抗胸腺细胞球蛋白(ATG): 40mg/(kg·d), 连用 4 天, 用于低增生性 MDS。

(2) 环孢霉素 A(CsA): 3 ~ 5mg/(kg·d), 至少 3 个月, 加糖皮质激素, 用于低增生 MDS。

(3)沙利度胺:100~400mg/d×3个月。

(4)雷利度胺:10mg/d×21d,28天为1周期,对MDS和5q-患者有效。

5. 小剂量化疗

(1)小剂量 Ara-C10~25mg/d×14d,持续静点或分2次肌注,休息2~3周重复。

(2)高三尖杉酯碱:0.5~1mg/d×14d,静点,休息2~3周后重复。

(3)羟基喜树碱:10mg/d×5~7d,静点,28天为1周期。

6. 强烈化疗 同急性髓细胞白血病化疗,适用于高危患者。

7. 异基因造血干细胞移植 适用于有HLA相合同胞供者<50岁的患者。

8. 去铁治疗 低危和中-1MDS患者输注50~100U红细胞后应考虑去铁治疗。可选用去铁胺或去铁酮。

9. 诱导分化剂、细胞保护剂 顺式或全反式维甲酸、1,25二羟维生素D₃、三氧化二砷和干扰素疗效均不肯定,氨磷汀可试用于低危患者。

(陈艳荣)

第十节 慢性骨髓增殖肿瘤

一、概述

传统的慢性骨髓增殖性疾病(Chronic myeloproliferative disease, CMPD)主要包括慢性髓细胞白血病(CML)、真性红细胞增多症(Polycythemia vera, PV)、原发性骨髓纤维化(Primary myelofibrosis, PMF)和原发性血小板增多症(Essential thrombocythemia, ET)。2001年WHO分类除上述4种疾病外,还包括慢性中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸细胞白血病/高嗜酸细胞综合征(CEL/HES)和未分类的慢性骨髓增殖性疾病(MPD-U),共7种。2008年WHO将慢性骨髓增殖性疾病(CMPD)改为骨髓增殖性肿瘤(Myeloproliferative neoplasms, MPN),CEL/HES改为CEL非特指(CEL-NOS),将其中伴有嗜酸细胞增多和PDGFRA、PDGFRB或FGFR1异常的髓系和淋巴系肿瘤与MPN并列,增加了肥大细胞增多症,共8种,从命名上更加确切地反映出疾病的本质。

PV、PMF 和 ET 是 MPN 中最常见的 3 种疾病。近 4 年来,由于 JAK2 V617F 的发现,使人们对它们的认识进一步深入。JAK2 是与细胞因子和生长因子细胞内区域有关的细胞质酪氨酸激酶 Janus 激酶家族的成员。位于阴性调节假激酶或 Janus 同类物 2 (JH2) 区域内的突变,使苯丙氨酸在 JAK2 蛋白 617 位置 (V617F) 取代了缬氨酸。JAK2 V617F 突变见于 >90% PV 患者和差不多一半 PMF 或 ET 患者。JAK2 突变可能导致来自每一种 MPN 的造血祖细胞 (HPC) 对多种细胞因子敏感,造成 HPC 克隆性增殖。几乎所有 JAK-2 V617F 阴性的 PV 患者可以发现 JAK2 外显子 12 突变,少数 JAK-2 V617F 阴性的 PMF 和 ET 患者可以发现血小板生成素受体 (MPL) 突变。与 JAK-2 V617F 不同,在 MPL 密码子 515 (MPL W515) 有 3 个不同的突变,导致亮氨酸、赖氨酸和丙氨酸取代了色氨酸。因此,2008 年 WHO 将这些新的发现迅速融入到上述疾病的诊断标准中。但是,早期进行的临床试验显示,JAK2 抑制剂不像肿瘤特异性 BCR/ABL 抑制剂一样,远远没有再现伊马替尼显著的疗效和相对低的毒性。越来越多的证据表明,这些突变尽管在这些疾病的致病过程中起重要作用,但并不是疾病起始的突变。

二、真性红细胞增多症

(一) 定义

真性红细胞增多症 (PV) 是造血干细胞克隆性疾病,特点为红系、粒系和巨核系细胞过度增殖。发病机制认为是,JAK2 突变导致一些牵扯到红细胞生成素受体信号生化途径的细胞因子依赖性激活,使来源于肿瘤克隆的 HPC 对许多细胞因子高敏。JAK2 外显子 12 突变只见于 JAK-2 V617F 阴性的 PV 患者。红细胞增多定义为红细胞压积增加,即男性 >0.51,女性 >0.48。男性和女性红细胞压积分别大于 0.60 和 0.56 可以认为是绝对红细胞增多。

(二) 临床表现

诊断时平均年龄约为 60 岁。临床主要表现为红细胞容量增加、脾肿大、血栓、出血和真红后骨髓纤维化等。症状往往无特异性,几乎涉及所有系统。患者一般颜面发红,结膜和黏膜充血,也可以出现肝肿大和高血压。可伴有白细胞增多和血小板增多,但 JAK2 外显子 12 突变的 JAK-2 V617F 阴性的 PV 患者不伴有白细胞和血小板增多。白细胞增多是血栓的危险因素。可见血液黏度增加和尿酸增加。临床分两

期:①起始增殖期或红细胞增多期,伴红细胞容量增加;②“耗竭”期或红细胞增多后期,此时细胞减少包括贫血,伴无效造血、骨髓纤维化(PV后MF)、髓外造血和脾亢。血栓是最常见的死因,占31%,急性白血病占19%,其他肿瘤占15%,出血或发展为耗竭期占5%。

(三) 实验室检查

1. 血液科患者入院常规检查
2. 骨穿+活检+染色体+BCR/ABL+JAK2(包括V617F和外显子12)
3. 血清红细胞生成素水平测定
4. 体外内源性红系集落形成测定

(四) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断标准(表6-49)

表6-49 PV诊断标准(2008年,WHO)

诊断需要2条主要标准和1条次要标准或1条主要标准和2条次要标准:

主要标准

1. Hb 男性 > 18.5g/dl, 女性 > 16.5g/dl, 或其他红细胞容量增加的证据
2. 存在 JAK2V617F, 或其他功能类似的突变如 JAK2 外显子 12 突变次要标准

1. 骨髓活检显示与同年龄相比高增生骨髓, 伴三系增生, 表现为明显的红系、粒系和巨核系增生
2. 血清红细胞生成素水平低于正常参考范围
3. 体外内源性红系集落形成

2. 鉴别诊断(表6-50)

(1)继发性红细胞增多:高原、心肺疾病、吸烟者、异常血红蛋白、红细胞酶缺乏等因为缺氧均可引起继发性红细胞增多,肾脏疾病、肿瘤(肌瘤、脑肿瘤、肝细胞瘤)、内分泌疾病等因为异常红细胞生成素分泌也可引起继发红细胞增多。结合病史、血气分析(氧饱和度 < 93%)、呼吸睡眠试验、红细胞生成素水平测定及相应检查可以鉴别。它们与原发性红细胞增多如PV和纯红细胞增多一样,都属于绝对红细胞增多。

(2)相对红细胞增多:高血压、体液丢失和利尿剂、肥胖等由于血浆容量减少导致相对红细胞增多,也应注意鉴别。

表 6-50 PV、继发性红细胞增多症和相对性红细胞增多症的鉴别

	真性 红细胞增多症	继发性 红细胞增多症	相对性 红细胞增多症
脾肿大	有	无	无
白细胞增多	有	无	无
血小板增多	有	无	无
红细胞容积	增加	增加	正常
动脉血氧饱和度	正常	减少或正常	正常
血清 B ₁₂	增加	正常	正常
中性粒细胞碱性磷酸酶	增加	正常	正常
骨髓	全系增生	红系增生	正常
JAK2	>90% (+)	(-)	(-)
EPO 水平	下降	增加	正常
内源性 CFU-E 生长	有	无	无

(五) 治疗

1. 治疗原则(根据危险因素决定治疗,见表 6-51、6-52)

表 6-51 以血栓危险为基础的 PV 和 ET 危险度分类

危险度分类	年龄 >60 岁或血栓病史	心血管危险因素*
低	否	否
中	否	是
高	是	是

* 心血管危险因素包括高血压、高胆固醇血症、糖尿病、吸烟和充血性心力衰竭。极度血小板增多(血小板计数 $>1500 \times 10^9/L$) 是出血的危险因素,作为血栓的危险因素不确定。白细胞增多是血栓新的危险因素,但还需要证实。

表 6-52 PV 治疗原则

危险度分类	治疗原则
低危	小剂量阿司匹林 + 放血(使 Hct <0.45)
中危	小剂量阿司匹林* + 放血(使 Hct <0.45)
高危	小剂量阿司匹林 + 放血(使 Hct <0.45) + 羟基脲**

* :Plt $>1000 \times 10^9/L$ 患者阿司匹林使用前需排除临床上明显的获得性血管性血友病;

** :干扰素用于选择的患者(<40 岁、妊娠、难治性瘙痒、对羟基脲不耐受)

2. 治疗方法

- (1) 静脉放血: 250 ~ 500ml, 隔日 1 次, 老年人每周 2 次, 每次 200ml。
- (2) 羟基脲: 0.5 Bid. 或 tid. po. (15 ~ 20mg/kg. d)。
- (3) 干扰素 α : 300 万 ~ 500 万 U tiw. >1 年。
- (4) 阿司匹林: 81 ~ 100mg/d。
- (5) 聚乙二醇干扰素 α -2a 单用或与 JAK2 抑制剂合用: 可能有明显疗效。

三、原发性骨髓纤维化

(一) 定义

原发性骨髓纤维化(PMF)是单一肿瘤性造血干细胞克隆性扩增所致的恶性疾病。造血干细胞克隆性增殖以及克隆性细胞来源的细胞因子导致一些患者继发性骨髓纤维化和髓外造血。JAK2 和 MPL 突变分别见于 50% 和 10% 患者, MPL 突变患者的 30% 也有 JAK2 突变。但这些突变的确切作用尚未确定。

(二) 临床表现

一般在 50 岁以后发病, 诊断时中位年龄为 65 岁。在成人男女发病比率相等。临床主要表现为骨髓纤维组织增生、贫血、髓外造血所致的脾肿大、外周血出现幼稚粒红细胞和泪滴样红细胞。特殊表现为门脉高压和髓外造血肿块的形成, 后者可以发生在几乎所有的人体器官中, 发生在浆膜表面时可以引起浆膜腔积液。典型的白细胞改变包括轻至中度的白细胞增多伴各阶段粒细胞增多, 也可出现白细胞和粒细胞减少。血小板变化不一, 早期可明显升高。突变的等位基因处于低水平如杂合子状态, 血小板计数较高; 而高水平如纯合子状态, 白细胞计数较高、脾较大、更需要骨髓抑制治疗。骨髓穿刺常干抽, 血清尿酸水平常升高。从诊断开始所有患者中位生存期约为 5 年。临床可以将患者分为缓慢进展和迅速进展两种类型。主要死因是感染、出血、切脾后死亡和向急性白血病转化。突变患者白血病转化 5.2 倍于非突变患者。

(三) 实验室检查

1. 血液科患者入院常规检查

2. 骨穿 + 活检 + 染色体 + BCR/ABL + JAK2 V617F + MPL W515 (L/K/N)
3. 铁蛋白、叶酸、B₁₂
4. ANA、Coombs 试验
5. 骨 X 线检查

(四) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断标准(表 6-53)

表 6-53 PMF 诊断标准(2008 年 WHO)

诊断需要符合所有 3 条主要标准和 2 条次要标准

主要标准

1. 存在巨核细胞增殖和异型性,通常伴有网硬蛋白或胶原纤维化或在不存在网硬蛋白纤维化时,巨核细胞的变化必须伴有骨髓细胞构成的增加,其特点是粒系增殖和通常红系生成减少(即前纤维化细胞期疾病)
2. 不符合 WHO PV、BCR/ABL1 + CML、MDS 或其他髓系疾病的诊断标准
3. 证实 JAK2 V617F 或其他克隆标记(如 MPL W515K/L)或在不存在上述克隆性标记时,没有骨髓纤维化继发于感染、自身免疫性疾病或其他慢性炎性情况、毛细胞白血病或淋巴瘤、转移癌、毒性(慢性)骨髓病的证据

次要标准

1. 幼稚红、白细胞增多
2. 乳酸脱氢酶水平升高
3. 贫血
4. 可触及的脾肿大

2. 鉴别诊断

(1) 肿瘤性疾病引起的骨髓纤维化:除 PMF 外,其他 MPN 如 PV、CML、ET,急性髓细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、多发性骨髓瘤、肥大细胞增多症,乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胃癌等,均可引起骨髓纤维化,结合疾病各自的特点可以鉴别。

(2) 非肿瘤性疾病引起的骨髓纤维化:感染(如结核、组织胞浆菌病)、肾性骨营养不良、维生素 D 缺乏、甲状旁腺功能低下、甲状旁腺功能亢进、灰色血小板综合征、系统性红斑狼疮、硬皮病、放射线暴露、骨硬化症(骨石化病)、Paget 病、苯暴露、高雪病等,亦可引起骨髓纤维化,应注意鉴别。

(五) 治疗

1. 治疗原则(表 6-54、表 6-55)

至今,对于大多数患者的主要治疗目的是减轻巨脾和贫血相关的症状。

表 6-54 PMF 新的预后积分系统

危险度分组	危险因素数目	中位生存期(月)	死亡率(%)
低	0	135	32
中-1	1	95	50
中-2	2	48	71
高	>3	27	73

危险因素:年龄 >65 岁、存在身体症状、Hb <100g/L、WBC >25 × 10⁹/L、循环原始细胞 ≥1%

表 6-55 PMF 治疗原则

危险度分类	年龄 <50 岁	年龄 ≥50 岁
低危	观察或实验性药物治疗	观察或实验性药物治疗
中危	实验性药物治疗或 RIC 移植	实验性药物治疗或常规治疗
高危	实验性药物治疗或全移植	实验性药物治疗或 RIC 移植

* :RIC:减低强度的预处理。

2. 治疗方法

(1) 姑息性/支持治疗

1) 羟基脲:0.5 ~ 1.5g/d,但不能减少恶性克隆和改变疾病的自然病程。

2) 干扰素 α(或聚乙二醇干扰素 α-2a):300 万 U tiw,可用于疾病早期即前纤维化期,延缓疾病进展,但患者对其耐受性不如羟基脲。

3) 贫血:①输血:但长期输血可以导致铁过多,需要去铁治疗;②重组人红细胞生成素(rhEPO):至少 350u/(kg·周),血清 EPO 应 <125U/L,有效率 16% ~ 60%;③达那唑:600mg/d,在 6 个月减至最小有效剂量,有效率 37% ~ 55%;④激素:用于溶血性贫血的治疗。但②③治疗白血病转化率较高。

4) 巨脾:①脾切除:用于脾痛、反复脾梗塞、门脉高压、溶血性贫血、输血依赖性贫血或血小板减少的患者,也可加分流手术,可以改善脾肿大症状(80%)、贫血(50%)、门脉高压(40%)和严重的血小板减少(30%)。术后病死率 15% ~ 30%,总死亡率 10%,出血、感染和血栓是主要原因。切脾后 20% 患者出现迅速进行性肝肿大和血小板增多。术后大多数患者需要羟基脲治疗以防止术后代偿性肝肿大。羟基脲耐

药患者,可用2-氯脱氧腺苷(2-CdA)。②脾区放疗:0.15~1Gy/d或2~3次/周至总量2.5~6.5Gy/疗程,用于不能耐受切脾的患者,但疗效短暂,对造血的毒性明显。

5)出血:根据不同机制给予相应治疗。

6)腹水:根据不同原因如门脉高压或腹腔髓外造血,给予相应治疗如解除门脉高压或腹腔内注射Ara-C或局部放疗。

7)严重骨痛:骨硬化和骨膜炎所致,可给予双磷酸盐口服或局部放疗。

8)高代谢症状:表现为体重减轻、出汗、衰弱,可给予小剂量羟基脲或干扰素治疗。

(2)异基因造血干细胞移植:是唯一根治性治疗方法。年龄应<40或50岁。

(3)实验室治疗:小剂量沙利度胺/泼尼松、雷利度胺、伊马替尼、硼替佐米等抑制各种与纤维化有关的细胞因子和生长因子,具有一定疗效。JAK2抑制剂、去甲基化药物正在进行临床试验。

(4)其他:环孢霉素A、大剂量激素、静脉免疫球蛋白、小剂量马法兰、阿法D3等,也有一定疗效。

四、原发性血小板增多症

(一)定义

原发性血小板增多症(ET)是多功能造血干细胞克隆性疾病,特点是巨核细胞持续增殖导致循环血小板数目增加,而不伴有红细胞增多和外周血出现幼稚红、白细胞。JAK2和MPL突变分别见于50%和4%患者,但同时突变者少见。JAK2的特殊作用尚需确定。

(二)临床表现

诊断时平均年龄50~60岁。一般男女发病比率相等,一些报告女性高于男性,可能是因为女性30岁左右是第二高峰发病年龄。临床主要表现为血小板计数大于 $450 \times 10^9/L$ 、骨髓巨核细胞明显增生、脾肿大和出血或血栓。与JAK2 V617F(-)患者相比,JAK-2 V617F(+)患者具有较高的血红蛋白水平、较低的血小板计数和较高的中性粒细胞计数以及较低的红细胞生成素和铁蛋白水平。与PV一样,白细胞增多是血栓的危险因素。少于5%的患者可以转化为急性髓细胞白血病或骨髓增生异常综合征,可能与以前化疗有关。虽然一些患

者许多年后转化为骨髓纤维化(ET后MF),但不常见。早期明显网状纤维化或任何胶原纤维化应迅速考虑其他诊断如原发性骨髓纤维化。中位生存期10~15年。因为在中年后期发病,所以预期寿命接近正常人。

(三) 实验室检查

1. 血液科患者入院常规检查
2. 骨穿 + 骨髓活检 + 染色体 + BCR/ABL + JAK2 V617F + MPL W515(L/K/N)
3. 铁蛋白、叶酸、B₁₂
4. 血小板聚集试验

(四) 诊断和鉴别诊断

1. 诊断标准(表6-56)

表6-56 ET诊断标准(2008年WHO)

诊断需要符合所有4条标准
1. 持续血小板计数 $\geq 450 \times 10^9/L$
2. 骨髓活检标本显示巨核系为主的增生,伴有大的成熟的巨核细胞数目增加。没有中性粒细胞造血的明显增加或核左移或红系造血
3. 不符合WHO PV、PMF、BCR/ABL + CML、MDS或其他髓系肿瘤诊断标准
4. 证实JAK2V617F或其他克隆性标志,或在JAK2V617F不存在的情况下无反应性血小板增多的证据

2. 鉴别诊断

(1)其他克隆性血小板增多:PV、PMF和CML均可出现血小板增多,结合各自的诊断标准可以鉴别。

(2)反应性血小板增多(RT):急性血液丢失、铁缺乏、切脾后无脾状态、从血小板减少中恢复(“反跳”)、肿瘤、慢性炎症和感染性疾病(炎性肠病、结缔组织病、颞动脉炎、结核、慢性肺炎)、急性炎症和感染性疾病、对运动的反应、对药物的反应(长春新碱、肾上腺素、全反式维甲酸、细胞因子和生长因子)和溶血性贫血等均可血小板增多,鉴别见表6-57。

表 6-57 ET 与反应性血小板增多(RT)的鉴别

特点	ET	RT
慢性血小板增多	+	-
已知的 RT 原因	-	+
血小板增多或出血	+	-
脾肿大	+	-
骨髓网织纤维化	+	-
骨髓巨核细胞簇	+	-
异常细胞遗传学	+	-
急性相反应蛋白增加	-	+
自发性红系集落形成	+	-

(五) 治疗

1. 治疗原则 危险度分类同真性红细胞增多症中。以血栓危险为基础的 PV 和 ET 危险度分类。治疗原则见表 6-58。

表 6-58 ET 治疗原则

危险度分类	治疗原则
低危	小剂量阿司匹林
中危	小剂量阿司匹林*
高危	小剂量阿司匹林 + 羟基脲**

* :Plt $> 1000 \times 10^9/L$ 患者阿司匹林使用前需排除临床上明显的获得性血管性血友病;

** :阿那格雷或干扰素 α 作为二线治疗

2. 治疗方法

(1) 羟基脲:1g/d 或 10~30mg/(kg·d) 然后根据血象调整。

(2) 阿那格雷(Anagrelide):0.5mg qid. 或 1mg bid., 如果血小板不下降,每 5~7 天增加 0.5mg。

(3) 干扰素 α :300 万 V/d, 然后根据血象调整,一般 300 万 V tiw.。

(4) 阿司匹林:40mg/d。

(5) 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 单用或与 JAK2 抑制剂合用:可能有明显疗效。

(马一盖)

第十一节 化学治疗

概述

肿瘤的药物治疗(chemotherapy,化疗)开始于20世纪40年代。化疗药物的出现和研究进展大大提高和改善了恶性血液病的疗效和预后。化疗药物根据其来源及作用机制分为:烷化剂、抗肿瘤抗生素、抗代谢类、生物碱类和其他(包括铂类、激素、门冬酰胺酶等)5大类。按作用机制分为:直接作用于DNA化学结构的药物、影响核酸合成的药物、插入DNA中干扰模板作用的药物、抑制微小管配装的药物和影响蛋白合成的药物。按细胞动力学又可以分为:细胞周期非特异性药物(CCNSA)和细胞周期特异性药物(CCSA)。烷化剂和抗肿瘤抗生素一般属于细胞周期非特异性药物,抗代谢类和植物类属于细胞周期特异性药物,前者作用于S期,后者作用于M期。近年来抗肿瘤药物发展很快,研发了一系列生物反应剂和基因治疗药物,今后恶性血液病的治疗很大程度上将依赖于高效、低毒等新的抗肿瘤药物应用。

化疗药物的分类

1. 细胞毒类药物

(1)作用于DNA化学结构的药物:代表性药物为烷化剂(使DNA交联和条带断裂)如氮芥类(氮芥)、亚硝脲类(卡莫司汀)、甲基磺酸酯类(马利兰),铂类化合物,丝裂霉素。

(2)影响核酸合成的药物:代表性药物为抗代谢类(作为基本酶反应的假性底物起到抗肿瘤作用),包括二氢叶酸还原酶抑制剂如甲氨蝶呤(MTX),胸腺核苷合成酶抑制剂如氟尿嘧啶类(5FU,FT-207),嘌呤核苷合成酶抑制剂如6-巯嘌呤(6-MP)和6-硫鸟嘌呤(6-TG),核苷酸还原酶抑制剂如羟基脲(HU),DNA多聚酶抑制剂如阿糖胞苷(Ara-C)和吉西他滨(健择)等。

(3)作用于核酸转录的药物:代表性药物为抗肿瘤抗生素(嵌入邻近DNA核酸,与DNA和拓扑异构酶Ⅱ形成复合物,阻断复制和转录,导致条带断裂),如放线菌素D、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、光辉霉素等。

(4) 主要作用于微管蛋白合成的药物:代表性药物为植物类(大部分通过抑制有丝分裂纺锤体的形成抑制细胞分裂),如紫杉醇、多西紫杉醇(泰索帝)、长春花碱、长春瑞滨、鬼臼碱类、高三尖杉酯碱。

(5) 其他细胞毒药:如门冬酰胺酶主要抑制细胞的合成。

2. 激素类

(1) 抗雌激素:三苯氧胺、托瑞米芬。

(2) 芳香化酶抑制剂:氨鲁米特、兰特隆、来曲唑、瑞宁德等。

(3) 抗雄激素:氟它氨。

(4) RH-LH 激动剂/拮抗剂:诺雷德、依那通等。

3. 生物反应调节剂 主要通过机体免疫功能抑制肿瘤。干扰素、白细胞介素-2、胸腺肽类。

4. 单克隆抗体 美罗华、赫赛汀。

5. 其他 包括一些目前机制不明和有待进一步研究的药物。细胞分化诱导剂如维甲酸类,细胞凋亡诱导剂如砷剂,抗新生血管生成剂如反应停。

常见化疗药物作用特点、副作用和特殊副作用

化疗药物一般都具有不同程度的骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害等,但每一种化疗药物一般都具有独特的副作用(表6-59)。

表6-59 常见化疗药物的作用特点和特殊副作用

类别和名称	作用特点	特殊副作用	用法
烷化剂			
氮芥	与DNA发生交叉连接,抑制DNA合成,多用于淋巴瘤的治疗	静脉炎	静冲
苯丁酸氮芥 (瘤可宁)	同氮芥,多用于慢性淋巴细胞白血病的治疗	不育、闭经、间质性肺炎(长期高剂量)	po
环磷酰胺 (CTX)	同氮芥,在肝内水解后变为磷酰胺氮芥发挥作用,用于淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤等治疗	脱发、出血性膀胱炎	iv
异环磷酰胺	同CTX,多用于淋巴瘤、急性和慢性淋巴细胞白血病的治疗	出血性膀胱炎、神经毒性	iv
美法仑 (左旋苯丙氨酸氮芥、马法兰)	同氮芥,多用于多发性骨髓瘤的治疗	特异体质的间质性肺炎	po

续表

类别和名称	作用特点	特殊副作用	用法
白消安 (马利兰)	通过与细胞 DNA 内鸟嘌呤起烷化作用破坏 DNA 的结构,对骨髓有选择性抑制作用,过去用于慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症	肺纤维化、男子乳腺发育	po
卡莫司汀 (卡氮芥、BCNU)	通过烷化作用与核酸交联,易通过血脑屏障进入中枢神经系统,用于脑瘤、恶性肿瘤脑转移、多发性骨髓瘤、淋巴瘤的治疗	延迟的骨髓抑制(给药后 6~8 周)	po
洛莫司汀 (CCNU)	同 BCNU	同 BCNU	po
达卡巴嗪 (氮烯咪胺)	抑制 DNA、RNA 和蛋白质的合成,用于治疗黑色素瘤、软组织肿瘤、霍奇金淋巴瘤	流感样综合征、注射部位血管刺激反应	iv
替莫唑胺	用于脑胶质瘤、中枢神经系统淋巴瘤	眩晕、气短、脱发	po
抗肿瘤抗生素			
柔红霉素 (DNR)	抑制核酸合成,多用于治疗急性白血病	心脏毒性、红色尿	iv
伊达比星 (去甲氧柔红霉素)	DNA 嵌入剂,作用于拓扑异构酶 II,抑制核酸合成,比其他蒽环类抗生素更快地被细胞吸收,疗效优于 DNR	心脏毒性	iv 和 po
多柔比星 (阿霉素、ADM)	同上,用于治疗急性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等	心脏毒性比 DNR 强,骨髓抑制比 DNR 弱	iv
表柔比星 (表阿霉素)	同上,适应证同 ADM	心脏毒性比 ADM 弱	iv
吡柔比星 (吡喃阿霉素、THP)	同上,适应证同 ADM	心脏毒性比 ADM 和表阿霉素均弱,骨髓抑制作用较强	iv (溶于葡萄糖中)
多柔比星脂质体(楷莱)	同上,用于治疗淋巴瘤、多发性骨髓瘤等	心脏毒性、手掌-足底红斑性感觉迟钝	iv
阿柔比星 (阿克拉霉素)	抑制肿瘤细胞生物大分子合成,特别对 RNA 的抑制作用强,用于急性白血病	心脏毒性	iv

续表

类别和名称	作用特点	特殊副作用	用法
米托蒽醌	通过与 DNA 分子结合抑制核酸合成,用于治疗急性白血病、淋巴瘤等	心脏毒性较弱,骨髓抑制作用较强,有生殖系统毒性,尿和巩膜淡蓝色	iv
博莱霉素	作用于核酸转录,用于治疗淋巴瘤等	间质性肺炎、肺纤维化	iv、 im、sc
丝裂霉素	抑制 DNA 合成,对 RNA 和蛋白质合成也有一定作用,主要用于胃癌、肺癌、乳腺癌的治疗	延迟的骨髓抑制、间质性肺炎、溶血 - 尿毒症综合征	iv
抗代谢类药			
甲氨蝶呤 (MTX)	抑制二氢叶酸还原酶,抑制 DNA 合成,用于治疗急性淋巴细胞白血病、脑膜白血病等	皮肤和黏膜损害、间质性肺炎、肾损害	iv、iv、 im、鞘注
阿糖胞苷 (Ara - C)	转化物抑制 DNA 聚合酶,为急性髓性白血病治疗的首选药物	阿糖胞苷热、结膜炎 (大剂量)	iv、sc、 鞘注
氟达拉滨	其代谢产物通过抑制各种酶的活性抑制 DNA 合成,用于治疗慢性淋巴细胞白血病	自身免疫现象、输血后 GVHD	iv、po
羟基脲 (Hu)	核苷酸还原酶抑制剂,主要用于慢性髓细胞白血病、慢性骨髓增殖肿瘤	小腿溃疡	po
巯嘌呤 (6 - MP)	嘌呤核苷合成途径抑制剂,主要用于治疗白血病	肝内胆汁淤积	po
硫鸟嘌呤 (6 - TG)	同 6 - MP,用于治疗急性髓性白血病	闭经、精子缺乏	po
氟尿嘧啶	体内转化产物抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,抑制 DNA 合成,也抑制 RNA 合成,主要用于消化系统腺癌	掌跖皮肤毒性 (手足综合征)	iv、po
生物碱类			
长春新碱 (VCR)	抑制微管蛋白聚合而影响纺锤体微管形成,多用于急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病等	末梢神经炎、尿潴留、肠麻痹	iv
长春花碱	同上,多用于急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤等	神经毒性较 VCR 轻	iv
长春瑞滨 (去甲长春花碱)	同上,用于淋巴瘤等	神经毒性较 VCR 轻	iv

续表

类别和名称	作用特点	特殊副作用	用法
高三尖杉酯碱	抑制真核细胞蛋白质合成,也抑制细胞内 DNA 合成,用于急性髓性白血病、淋巴瘤、真性红细胞增多症	心肌损害	iv
羟基喜树碱	对 DNA 拓扑异构酶 I 有选择性抑制作用,用于白血病、实体瘤等	尿路刺激症状	iv
托泊替康 (拓扑替康)	抑制拓扑异构酶 I,用于白血病、实体瘤等	脱发、头痛	iv
依托泊苷 (VP16)	抑制拓扑异构酶 II,形成药物-酶-DNA 的可逆复合物,阻碍 DNA 修复,用于急性白血病、淋巴瘤等	脱发、低血压和喉痉挛等(静脉注射过快)	iv (溶于生理盐水中)po
替尼泊苷 (VM26)	抑制拓扑异构酶 II,引起 DNA 断裂,用于急性白血病、淋巴瘤等	脱发、低血压(快速输注)、过敏反应	iv
紫杉醇	干扰微管网络,抑制有丝分裂,用于卵巢癌、乳腺癌、肺癌等	过敏反应	iv
多西他赛 (泰索帝)	同上,用于晚期乳腺癌、肺癌等	过敏反应	iv
其他类			
顺铂 (DDP)	与 DNA 结合形成链间、链内或蛋白质链内交联,破坏 DNA 结构和功能,用于难治性淋巴瘤、骨髓瘤等	肾脏毒性、低镁血症、耳毒性	iv
卡铂	同上	副作用较顺铂轻	iv
甲基苄胍	抑制 DNA、RNA 和蛋白质的合成,是单胺氧化酶抑制剂,用于治疗淋巴瘤、多发性骨髓瘤等	戒酒硫样反应	po
左旋门冬酰胺酶	水解门冬酰胺,抑制蛋白质合成,用于急性淋巴细胞白血病	过敏反应、出血性胰腺炎、凝血因子减少	iv、im
全反式维甲酸	细胞分化诱导剂,主要用于急性早幼粒细胞白血病	皮肤红斑、头痛、口干、维甲酸综合征	po
三氧化二砷	细胞凋亡诱导剂,主要用于急性早幼粒细胞白血病	神经毒性、肝损害、Q-T 间期延长	iv
依马替尼 (格列卫)	酪氨酸激酶抑制剂,治疗慢性粒细胞白血病	消化道反应、水肿	po
硼替佐米 (万珂)	蛋白酶体抑制剂,治疗多发性骨髓瘤	周围神经病变、血小板减少	iv
沙利度胺 (反应停)	抗新生血管生成、免疫抑制、免疫调节,主要用于多发性骨髓瘤	嗜睡、便秘、血栓	po

续表

类别和名称	作用特点	特殊副作用	用法
利妥昔单抗 (美罗华)	抗 CD-20 单克隆抗体,用于 B 细胞淋巴瘤	过敏反应、肝功能损害	iv

化疗药血管外渗的处理

某些化疗药从静脉输注部位外渗可能导致严重的局部组织损伤。开始的症状疼痛或红斑可能在几小时内出现,也可能在 1~2 周延迟出现。当出现血管外渗时,要按如下步骤进行:

(1) 停止化疗输注,从静脉插管中抽出大约 5ml 血,去除残留药物。

(2) 某些药物需要热敷或冷敷,而且可以通过插管和皮下临近组织注入药物被中和(表 6-60)。

(3) 密切观察局部看是否有组织破坏征象,也可能需要清创或植皮等外科干预。因为血管外渗通常引起严重的疼痛,所以需要适当麻醉。

表 6-60 选择性化疗药物血管外渗的治疗

药物	压敷	解毒
达卡巴嗪	热敷	等渗硫代硫酸盐 iv 和 sc
柔红霉素	冷敷	DMSO 敷于静脉表面
阿霉素	冷敷	DMSO 敷于静脉表面
依托泊苷	热敷	透明质酸酶(150U/ml)16ml sc·1
氮芥	—	等渗硫代硫酸盐 iv 和 sc
丝裂霉素-C	—	等渗硫代硫酸盐 iv 和 sc
长春花碱	热敷	透明质酸酶(150U/ml)16ml sc·1
长春新碱	热敷	透明质酸酶(150U/ml)16ml sc·1

DMSO:二甲基亚砷

(龚 明)

第十二节 输血治疗

概述

输血治疗是一种重要的治疗手段,尤其对于血液病患者,可能起到挽救生命的作用。由于输血可能引起一些不良反应,故输血的原则应

为：①有绝对的必要；②选择成分血；③注意成分血的输注量。输血适应证概括为以下几种情况：①急性出血；②慢性贫血；③有出血倾向；④白细胞重度减少；⑤清除血中有害物质。

成分输血

成分输血是指将血液中的各种有效成分如红细胞、白细胞、血小板及血浆蛋白等用物理或化学方法加以分离、提纯、浓缩，制成血液成分制剂，根据患者的不同需要而选择输用，以达到治疗的目的。以下对各种成分血加以说明：

1. 全血

(1)组成：含红细胞，血浆及抗凝剂。

(2)适应证：24小时内失血量达全身血量30%以上、交换输血。

2. 浓缩红细胞

(1)组成：含红细胞，少量血浆及抗凝剂。

(2)适应证：失血在全身血量的30%以下时、慢性贫血患者（其Hb < 70g/L或Hct < 21%）。

3. 洗涤红细胞

(1)组成：以生理盐水反复洗涤红细胞除去血浆，最后只将红细胞悬浮于生理盐水中。

(2)适应证：既往输血时曾出现过荨麻疹者、既往过敏性休克合并呼吸困难者、长期输血者。

4. 去白细胞红细胞

(1)组成：浓缩红细胞去白细胞达90%以上。

(2)适应证：既往出现非溶血性发热性出血反应者、为减少或避免CMV感染、减少异体免疫作用。

5. 浓缩血小板

(1)组成：由250ml全血所收集到的血小板；或由同一个人经血液成分分离机分离约3000ml血液收集之血小板；或在血小板供血者中选取于患者HLA相合者，再以血液成分分离机加以分离。

(2)适应证：患者血小板数目少于 $100000/\text{mm}^3$ 并有明显出血倾向、血小板减少患者需手术时、血小板功能异常患者合并出血、大量输血造成的稀释性血小板减少、弥散性血管内凝血(DIC)、需经心肺机行心脏血管手术者。

6. 新鲜冰冻血浆

(1)组成：采血后8小时内将血浆分离并加以冷冻，其中含各种凝

血因子,一经解冻需在 24 小时内输注,不可再冻存。

(2)适应证:凝血因子缺乏造成的出血倾向(A 型血友病除外)、血浆蛋白缺乏造成的血栓栓塞症、血栓性血小板减少性紫癜、治疗性血浆交换、大量输血造成稀释、DIC。

7. 冷沉淀

(1)组成:新鲜冰冻血浆经 4℃ 解冻,可得到一些沉淀品无法解冻。含Ⅷ因子、纤维蛋白原、von-Willebrand 因子、ⅩⅢ因子、纤维素。

(2)适应证:A 型血友病、von-Willebrand 病、纤维蛋白原缺乏、ⅩⅢ因子缺乏、DIC。

8. 冰冻血浆

(1)组成:采血后 8 小时以上才分离冷冻的血浆,其中含白蛋白和球蛋白。

(2)适应证:各种原因引起的低血容量及白蛋白低下者。

9. 辐照血制品 用于处于免疫抑制状态的骨髓或器官移植受者、接受氟达拉滨治疗的慢性淋巴细胞白血病患者。

输血反应

1. 输血相关的感染性疾病

(1)病毒性肝炎:乙型、丙型、丁型、庚型肝炎主要通过输血及血液制品传播。

(2)艾滋病:AIDS 患者和 HIV 携带者均为 AIDS 的传染源。

(3)梅毒:主要通过性接触传播,但也可以通过胎盘传播和输血传播。

(4)疟疾:输注全血及成分血均有传播疟疾的危险。

(5)巨细胞病毒感染:巨细胞病毒感染(CMV)的感染多发生在免疫力低下的受血者。

(6)T 淋巴细胞病毒感染:T 淋巴细胞病毒感染可导致成人 T 细胞白血病。

2. 输血相关的非感染性损伤

(1)非溶血性发热反应:是最常见也是发生率最高的输血反应,主要是由于热源物质或免疫反应引起。

(2)过敏反应:特别是在输注血浆蛋白制品后出现。常见的过敏反应是荨麻疹。

(3)溶血反应:输血后红细胞异常破坏所致。分为急性和迟发性、免疫性和非免疫性或血管内和血管外。

(4) 输血后移植物抗宿主病:是指血液中有免疫活力的淋巴细胞输给有免疫缺陷的患者,输入的淋巴细胞增殖并复制,能与受血者的组织发生反应,产生移植物抗宿主病。

(5) 输血后肺损伤:是指输血后 4 小时内出现的非心源性肺水肿。可能由于供者 HLA 或白细胞与受者的白细胞发生反应,补体激活可能也参与其中,从而导致肺毛细血管渗漏,液体积聚在肺泡内。

(6) 输血后紫癜:由于输血后约 1 周受血者的血小板特异性抗体与供血者的血小板反应,形成抗原抗体复合物,同时使自身血小板受到破坏,致血小板明显减少,引起严重的全身性紫癜。

(7) 循环负荷过重。

(8) 枸橼酸盐中毒。

(9) 细菌污染。

(10) 血小板输注无效。

3. 几种主要输血反应的处理

(1) 非溶血性发热反应:立即停止输血,予非那根肌内注射或地塞米松静脉入壶,将剩余血样送回血库检测致病原因。

(2) 过敏反应:立即停止输血,予非那根或地塞米松抗过敏治疗。

(3) 溶血反应:立即停止输血,将剩余血样送回血库检测致病原因,水化,维持血压正常,从而防止肾功能损害。一旦发生肾功能损害,应限制液体入量。

(4) 输血后移植物抗宿主病:可以应用皮质激素、抗胸腺细胞球蛋白、环孢菌素 A 以及生长因子等治疗。对于高危患者应输注照射后的成分血。

(5) 输血后肺损伤:循环负荷过重时应用利尿剂;大剂量皮质激素可以通过阻止粒细胞集聚而减轻肺血管损伤。

(6) 输血后紫癜:应用大剂量免疫球蛋白、皮质激素。

其他

1. 长期输注红细胞 如输注总量已超过 20 单位,应进行去铁治疗。

2. 紧急输注红细胞 仅用于红细胞急性大量丢失危及患者心血管系统时。

3. 如患者不愿接受红细胞输注 应尽量减少抽血,可给予促红细胞生成素和补铁治疗。

(龚 明)

第十三节 抗生素治疗

概述

由多种病原微生物所致的感染性疾病遍布临床各科,也是血液病患者最常见的并发症和病死原因,其中细菌性感染最常见,因此抗生素是应用最广泛的药物之一。尽管抗生素可以预防及控制感染,治愈并挽救了许多患者的生命,但抗菌药物的处方错误也很常见,熟悉并掌握血液科常用抗生素的临床应用、注意事项和不良反应将避免常见的抗生素应用错误。

临床应用、注意事项和特殊不良反应

(一) 头孢菌素类抗生素

(1) 第一代头孢菌素:主要作用于需氧革兰阳性球菌。对少数革兰阴性杆菌有一定抗菌活性。

(2) 第二代头孢菌素:对革兰阳性球菌的抗菌活性与第一代相仿或略差,对部分革兰阴性杆菌具有抗菌活性。

(3) 第三代头孢菌素:对革兰阴性杆菌具有强大抗菌作用。其中注射用头孢他啶和头孢哌酮对铜绿假单胞菌也具有高度抗菌活性。

(4) 第四代头孢菌素:抗菌谱与第三代头孢菌素相似;其中对肠杆菌属、枸橼酸菌属的作用优于第三代头孢菌素;对金葡菌等革兰阳性菌的抗菌活性比第三代头孢菌素增强;对肠球菌、耐甲氧西林金葡菌(MRSA)、脆弱类杆菌、艰难梭状杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌无效。可用于中性粒细胞减少伴发热患者的经验治疗。

(5) 禁用于对头孢菌素有过敏史及有青霉素过敏性休克史的患者。

(6) 慎用于溃疡性结肠炎、局限性肠炎、假膜性肠炎。

(7) 偶见过敏性休克症状。少数患者用药后出现嗜酸性粒细胞增多、贫血、血小板减少、凝血时间延长、一过性白细胞减少或中性粒细胞减少。

(二) 碳青霉烯类抗生素

(1) 对各种革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌和多数厌氧菌具有强大抗

菌活性,可用于多重耐药但对本类药物敏感的细菌所致的严重感染;可用于免疫缺陷患者的中、重症感染的经验性治疗。

(2)嗜麦芽窄食单胞菌、黄杆菌、MRSA 等对本类药物高度耐药。

(3)亚胺培南-西司他丁不适用于治疗中枢神经系统感染。

(4)禁用于对本类药物过敏者、青霉素类及头孢菌素类有过敏性休克史者。

(5)帕尼培南-倍他米隆用药前宜做皮试。阳性者不能使用本药。

(6)偶见过敏性休克。不良反应可见抽搐、精神症状等。可见出血症状、嗜酸性粒细胞增多、中性粒细胞减少、溶血性贫血、凝血时间延长。

(三) β 内酰胺类 - β 内酰胺酶抑制剂

(1)用于治疗对 β 内酰胺类药物耐药的产 β 内酰胺酶的细菌所致的感染。

(2)阿莫西林-克拉维酸对高度耐药的肠杆菌属、铜绿假单胞菌及 MRSA 无抗菌活性。

(3)氨苄西林-舒巴坦对铜绿假单胞菌、枸橼酸杆菌、普罗威登菌、肠杆菌属、莫根菌属和沙雷菌属无抗菌活性。

(4)使用阿莫西林-克拉维酸、替卡西林-克拉维酸、氨苄西林-舒巴坦、哌拉西林-三唑巴坦前必须先做皮试。有青霉素过敏史者不宜进行皮试。有青霉素过敏性休克史的患者,不可选用头孢哌酮-舒巴坦。

(5)禁用于对本类药物有过敏史者。氨苄西林-舒巴坦禁用于单核细胞增多症患者。阿莫西林-克拉维酸禁用于传染性单核细胞增多症患者。

(6)慎用于有出血史者、凝血功能异常者、溃疡性结肠炎、局限性肠炎、假膜性肠炎、维生素 K 缺乏。

(7)偶见过敏性休克。可出现中枢神经系统症状、出血症状、嗜酸性粒细胞增多、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、凝血时间延长。

(四) 氨基糖苷类抗生素

(1)卡那霉素对肠杆菌科和葡萄球菌属细菌有抗菌作用,但对铜绿假单胞菌、厌氧菌无效。链霉素对结核分枝杆菌作用强大,对非典型分枝杆菌耐药。卡那霉素口服给药用于防止肝硬化消化道出血患者发生肝昏迷。

(2)庆大霉素、妥布霉素、奈替米星、阿卡米星等对肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌有强大抗菌活性,对葡萄球菌属也有良好抗菌作用。

(3) 庆大霉素、妥布霉素可用于铜绿假单胞菌脑膜炎或脑室炎鞘内给药。

(4) 禁用于对任何氨基糖苷类成分过敏者。链霉素在使用前必须做皮试。

(5) 慎用于脱水患者、第 8 对脑神经损害者、重症肌无力或帕金森病患者、肾功能损害者、接受肌肉松弛药治疗者。

(6) 不良反应有肾毒性、耳毒性、神经肌肉阻滞作用。

(7) 肾功能损害者应减量给药。本类药物不宜与其他具有肾毒性、耳毒性药物、神经肌肉阻滞剂或强利尿剂同用。

(8) 注意给药途径:大部分药物不能直接静脉注射,应该静脉滴注,滴速不宜过快。有一部分药物不宜皮下注射。

(9) 用药时应补充足够的液体,以减少肾损害。

(五) 万古霉素和去甲万古霉素

(1) 主要用于耐药革兰阳性细菌的严重感染。特别是对 MRSA 或耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)、表皮葡萄球菌、肠球菌所致严重感染。去甲万古霉素是目前抗脆弱拟杆菌作用最强的抗厌氧菌抗生素之一,对大多数金黄色葡萄球菌的作用强于万古霉素。

(2) 用于粒细胞缺乏症高度怀疑革兰阳性菌感染的患者。

(3) 口服可用于经甲硝唑治疗无效的难辨梭状芽胞杆菌所致假膜性肠炎,或多重耐药葡萄球菌小肠结肠炎。

(4) 禁用于对万古霉素或去甲万古霉素过敏者。

(5) 慎用于严重肾功能不全、听力减退或有耳聋病史者。

(6) 不良反应有肾毒性、耳毒性、变态反应(红颈综合征)、去甲万古霉素可使少数患者发生一过性白细胞减少,血清氨基转移酶升高。

(7) 本类药物对组织有强烈刺激性,不宜肌注或静脉注射,静脉滴注时应尽量避免药液外漏。为减少不良反应,每次滴注时间至少在 1 小时以上。

(六) 喹诺酮类

(1) 可用于对本类药物敏感的肠杆菌科、铜绿假单胞菌、淋球菌、肺炎克雷伯菌、衣原体、支原体、军团菌、肺炎链球菌、化脓性和溶血性链球菌、葡萄球菌(MRSA 无效)、不动杆菌、厌氧菌等所致的感染以及败血症。

(2) 目前国内在大肠埃希菌感染中,耐药株已达半数以上,应在给药前做细菌药敏试验。

(3) 禁用于对喹诺酮类药物过敏者、妊娠及哺乳妇女及 18 岁以

下者。

(4) 慎用于有抽搐或癫痫病史者、有中枢神经疾病史者。

(5) 不良反应可有中枢神经系统、光敏反应、肌痛、跟腱炎、跟腱断裂等。

(6) 尿 pH 值在 7 以上时易出现结晶尿, 应避免同用碱化剂, 每日尿量应在 1200 ~ 1500ml 以上。

(七) 抗真菌药

1. 两性霉素 B 及其含脂制剂

(1) 广谱抗真菌药: 适用于侵袭性真菌感染的治疗。

(2) 部分曲霉菌 (*Aspergillus*) 对本药耐药。

(3) 可用于疑为真菌感染的粒细胞缺乏伴发热患者的经验性治疗和抢先治疗。

(4) 禁用于对本药过敏者、严重肝病患者。

(5) 不良反应多见于静脉给药过程中或之后发生寒战、高热、严重头痛、恶心呕吐。可出现血压下降、眩晕、肾、肝功能损害、低钾血症、血液系统毒性、心血管系统反应、神经系统毒性、偶有过敏性休克、皮疹。

(6) 用药前给予解热镇痛药或抗组胺药或小剂量地塞米松。本药需缓慢避光静脉滴注, 每剂滴注时间至少 6 小时。治疗中断 7 天以上, 需重新自小剂量 (0.25mg/kg) 开始, 逐渐递增剂量。

2. 三唑类抗真菌药

(1) 氟康唑适用于治疗念珠菌 (*Candida*) 感染、隐球菌 (*Cryptococcus*) 病 (脑膜炎以外)、球孢子菌病、芽生菌病、组织胞浆菌病。

(2) 伊曲康唑抗真菌谱包括曲霉、念珠菌属、隐球菌属和组织胞浆菌。对镰刀霉活性较低。对接合菌 (毛霉、根霉) 感染无效。

(3) 伏立康唑抗真菌谱包括念珠菌属、隐球菌属、曲霉菌属、镰刀霉属和荚膜组织胞浆菌等。对接合菌 (毛霉、根霉) 无活性。

(4) 泊沙康唑仅有口服制剂, 用于预防侵袭性曲霉病以及难治性侵袭性曲霉病的补救治疗。可用于治疗接合菌感染。与多种药物存在相互作用, 影响血药浓度。

(5) 禁用于对本类药物及其赋形剂过敏者。本类药物禁止与西沙必利、阿司咪唑、特非那定、三唑仑合用。伊曲康唑不宜用于尿路、中枢神经系统真菌感染的治疗; 不能用于充血性心力衰竭或既往有此病史的患者以及肾功能减退、肌酐清除率 $< 30\text{ml}/\text{min}$ 的患者。伏立康唑可影响环孢素、他克莫司的血药浓度; 禁止与西罗莫司、CYP3A4 底物、利福平、卡马西平等合用。

(6) 注意肝功能、肾功能、心血管系统等不良反应;注意调整剂量。

3. 棘白菌素类

(1) 卡泊芬净适用于治疗致病性曲霉菌属和念珠菌属,对肺孢子菌有抗菌活性。对新生隐球菌和镰刀霉属、毛霉等无活性。适用于对其他推荐治疗药物无效或不耐受的侵袭性曲霉病确诊或拟诊患者。

(2) 禁用于对本药过敏者。严重肝功受损者避免用药。与多种药物存在相互作用,影响血药浓度。

粒细胞减少伴发热患者抗生素治疗原则

(一) 相关定义

1. 发热 口腔温度 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, 除外明显的环境因素影响;或口腔温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 持续 1 小时。

2. 中性粒细胞减少 中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$; 或 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 但是预计会降至 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。

3. 初治评分系统 在 MASSCC 危险指数积分中, ≥ 21 分为低危(表 6-61)。但用此积分系统 95% 为低危。高危和低危因素可以更好地通过临床试验和经验阐明(表 6-62)。

表 6-61 MASSCC 危险指数积分

特征	疾病程度(症状)		无低血压	无慢性阻塞性肺病	实体瘤或无真菌感染	无脱水	发热门诊患者	年龄 < 60 岁	
积分	5	5	3	5	4	4	3	3	2

评分标准: ≥ 21 分为低危。本评分系统不适于 ≤ 16 岁患者。

儿童低危标准: 单核细胞 $\geq 0.110^9/\text{L}$; 无伴随疾病状态; 胸部 X 线检查正常。

表 6-62 IDSA 对发热和粒细胞减少的危险度评价标准

高危	低危
中性粒细胞减少预期超过 7 天	中性粒细胞减少期望在 7 天内解决没有在高危标准中列出的伴随疾病适当的肝肾功能
伴随多种疾病	
血液动力学不稳定	
口腔或胃肠黏膜炎—吞咽困难/腹泻	
腹部或肛周痛	
恶心/呕吐	

高危	低危
腹泻(每天达6次)	
神经/精神状态变化	
血管内插管感染	
新的肺浸润、低氧血症或潜在慢性 阻塞性肺部疾病	
肝功能不全(氨基转移酶>正常5倍)	
肾功能不全(肌酐清除率<30ml/min)	

(二) 治疗

1. 治疗时机 所有中性粒细胞减少患者出现发热,应立即开始经验性抗生素治疗;无发热但有腹痛、精神状态变化、呼吸道症状或其他与可能的感染一致的症状或体征的粒细胞减少患者,也应立即开始经验性抗生素治疗。

2. 初始治疗

(1) 高危患者应静脉给药,低危患者口服、静脉给药均可。

(2) 万古霉素或其他对革兰阳性菌有效的药物(达托霉素、利奈唑胺、奎奴普丁-达福普汀)不常规加入到初始方案中。下列患者需选用包括万古霉素的联合治疗方案:①已证实的插管相关感染;②皮肤/软组织感染;③肺炎(达托霉素不适合);④血液动力学不稳定;⑤已知的MRSA定殖。

(3) 初始治疗流程图(图6-5)

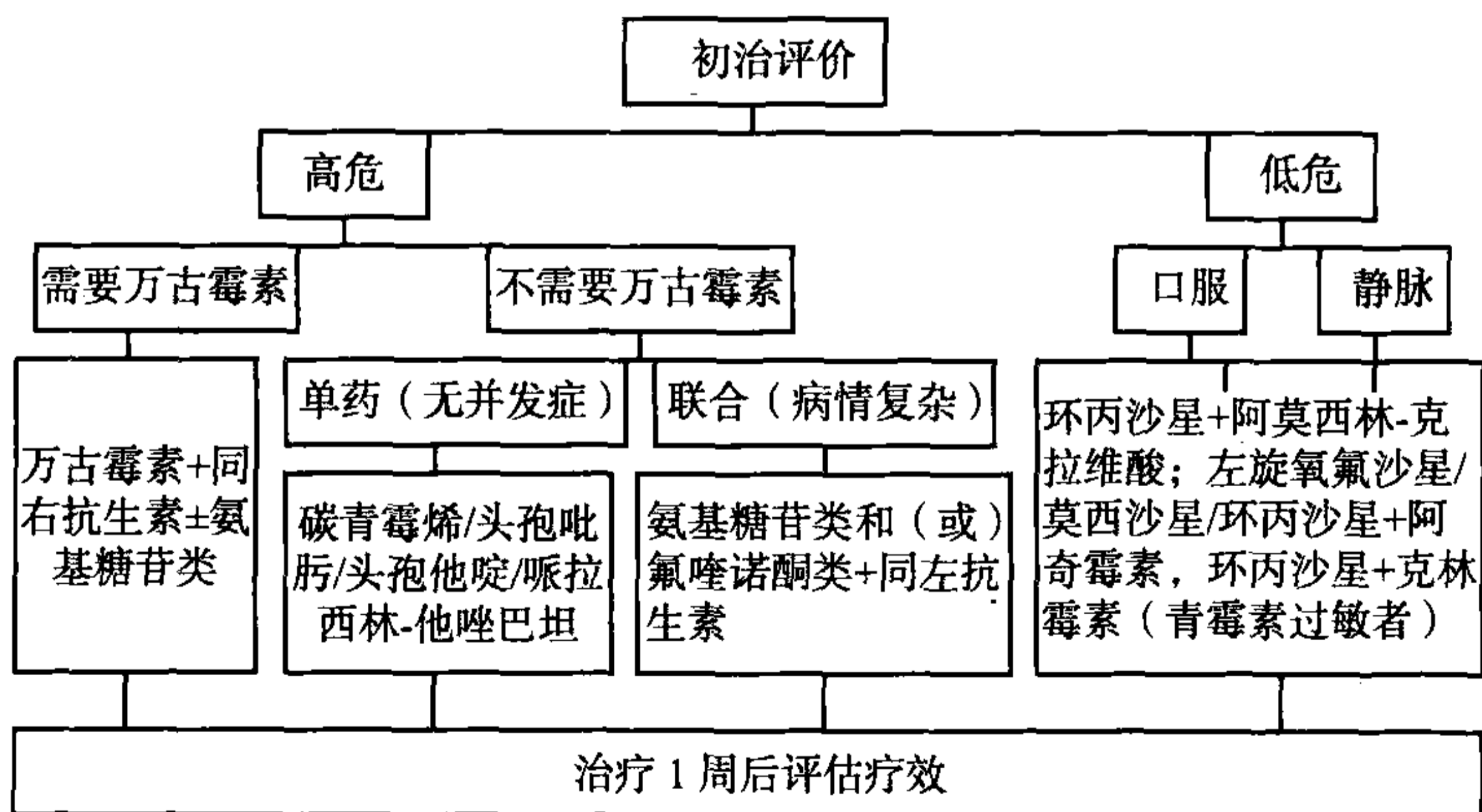


图6-5 初始治疗流程图

3. 治疗 1 周后评估疗效

(1) 治疗 3~5 天退热有病原学结果, 换用敏感药物, 同时维持广谱抗生素 ≥ 7 天, 直至病原体转阴或达到临床治愈。无病原学结果, 初治时低危, 换用环丙沙星 + 安灭菌口服; 初治时高危, 维持原方案。持续发热本身并不是换药的适应证。中位退热时间低危为 2 天, 高危为 5 天。

(2) 治疗 3~5 天仍发热, 无明确感染部位, 应考虑下列因素: 非细菌感染、耐药菌感染、病原菌对治疗反应慢、二重感染、抗生素达不到有效浓度、药物热。

1) 初治方案含万古霉素仍有发热且无革兰阳性菌感染证据者, 2 天后停用万古霉素, 避免耐药菌株出现; 未含万古霉素仍有发热者, 加用万古霉素。病情平稳者继续使用原方案; 低危者仍有发热, 也可以改为口服给药。

2) 经广谱抗生素足量治疗 4~7 天仍有发热或再发热的高危患者, 应开始抗真菌治疗, 并能广谱覆盖酵母菌、曲霉菌、毛霉菌。高危患者可以做胸部 CT, 以查找侵袭性毛霉菌感染的证据。中性粒细胞绝对数 (ANC) 在 7 天内提前恢复的低危患者, 侵袭性真菌感染的危险性没有高到要常规使用经验性抗真菌治疗。半乳甘露聚糖 (GM) 试验结合胸部 CT 和支气管肺泡灌洗 (BAL) 有助于诊断侵袭性曲霉菌感染。

3) 中性粒细胞减少伴发热患者, 若无病毒感染的临床、实验室证据, 一般不必抗病毒治疗。

(3) 治疗一周评估疗效流程图 (图 6-6)

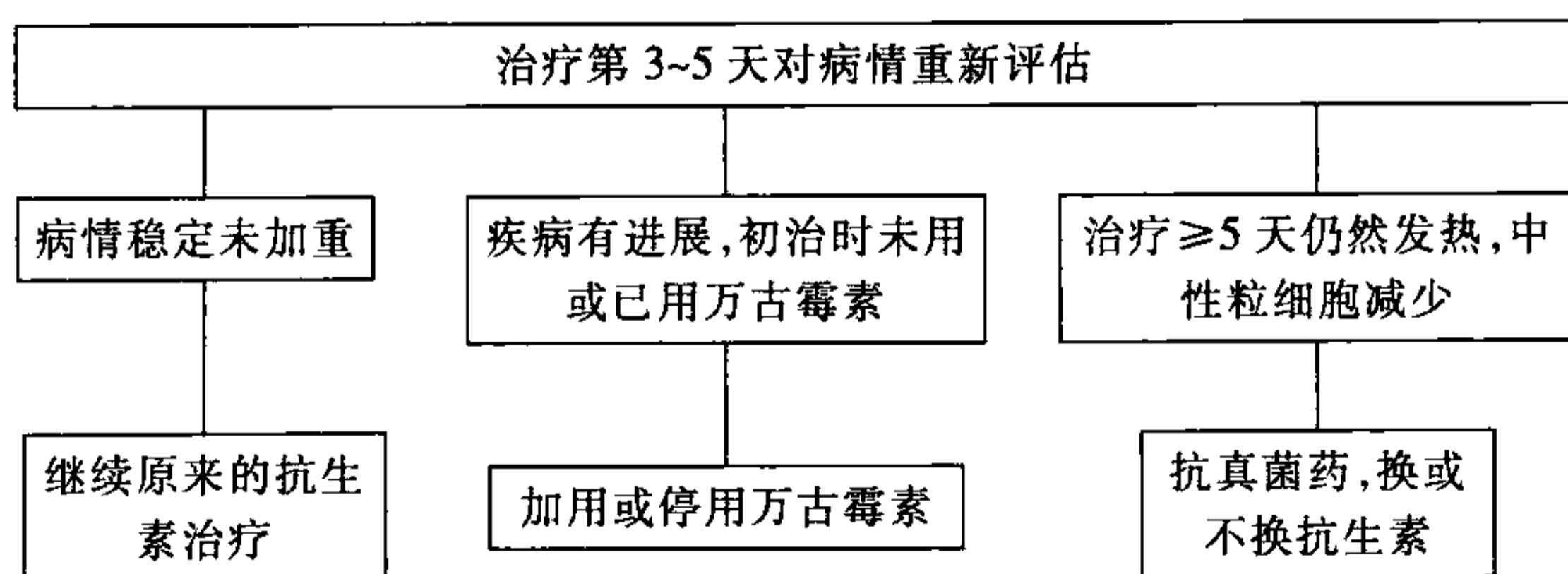


图 6-6 治疗 1 周评估疗效流程图

4. 抗生素治疗时间 抗生素成功停用的单一的重要决定因素是中性粒细胞计数。

特别提示

(1)不明原因发热(FUO)患者如下情况可考虑停用抗生素:①ANC $> 0.5 \times 10^9/L$ 至少1天并伴有上升趋势;②无发热至少2天。

(2)已证实的感染患者:对于特殊病原菌和部位治疗相应的时间长度,如果需要,在整个粒细胞减少期或超过这一时期继续治疗。

(3)髓系恢复的替代标志(如单核细胞绝对数 $> 0.1 \times 10^9/L$ 、吞噬细胞绝对数 $> 0.1 \times 10^9/L$ 、网状细胞碎片)也有助于决定经验性抗生素治疗的时间。

5. 预防治疗

(1) 抗细菌预防

1)高危患者:推荐左旋氧氟沙星或环丙沙星(预期中性粒细胞减少在7天之内),加革兰阳性菌活性药物无好处。

2)低危患者:不推荐(预期中性粒细胞减少在7天之内)。

(2) 抗真菌预防

1)高危患者:急性髓细胞白血病诱导:泊沙康唑(对毛霉菌感染危险度高患者)、伊曲康唑、氟康唑;异基因造血干细胞移植:氟康唑、伊曲康唑、米卡芬净;自体造血干细胞移植:氟康唑(如果有发展为黏膜炎可能);对于所有长期粒细胞减少(> 14 天)的患者,一些专家推荐用对毛霉菌有效的药物预防。

2)低危患者:不常规推荐(预期中性粒细胞减少在7天之内)。

6. 集落刺激因子(G-CSF、GM-CSF) 少数能缩短中性粒细胞减少持续时间,但对发热持续时间和死亡率没有影响。

(徐韶华)

第十四节 造血干细胞移植

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗血液系统恶性肿瘤的有效方法,并可成为基因疗法的重要工具。它涉及诸多学科如移植免疫学、血液学、放射学,包括骨髓移植、外周血干细胞移植、脐带血移植、纯化造血干/祖细胞移植或纯化的CD34⁺细胞移植以及非骨髓性干细胞移植。

一、造血干细胞移植种类

按造血干细胞来源分为骨髓移植、外周血造血干细胞移植、胎肝细胞移植和脐带血移植。按造血干细胞供体与宿主的关系分为自体干细胞造血移植和异体干细胞造血移植、亲属间的和无关供体的造血干细胞移植。自体外周血造血干细胞移植已经大部分取代了自体骨髓移植,因为后者造血恢复更快。异基因移植是为了患者正常造血和免疫功能,并具有移植物抗肿瘤作用,可以根除残留的肿瘤。自体移植根除肿瘤完全是预处理方案的作用,没有移植物抗肿瘤作用。自体移植的主要优点是无移植物抗宿主病(GVHD),所以移植相关死亡危险<5%。

二、异基因造血干细胞移植的适应证

- (1) 高危和难治性急性和慢性淋巴细胞白血病。
- (2) 高危和难治性急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病。
- (3) 难治复发非霍奇金淋巴瘤。
- (4) 难治复发霍奇金淋巴瘤。
- (5) 骨髓增生异常综合征。
- (6) 骨髓增殖性肿瘤。
- (7) 难治性自身免疫性疾病。
- (8) 多发性骨髓瘤、淀粉样变性和其他浆细胞瘤。
- (9) 重症再生障碍性贫血。
- (10) 性联重症联合免疫缺陷和无球蛋白血症。
- (11) 性联淋巴增殖性疾病。
- (12) Wiskett-Aldrich 综合征。
- (13) Chediak-Higashi 综合征。
- (14) 慢性肉芽肿病。
- (15) 红细胞吞噬细胞性淋巴组织细胞增多症。
- (16) 骨硬化症。
- (17) 软骨毛发增生不良。
- (18) 地中海贫血。
- (19) 镰状红细胞贫血。
- (20) 腺苷脱氨酶缺陷和嘌呤核苷磷酸化酶缺陷。
- (21) I 型戈谢病。

- (22) 范可尼贫血。
- (23) 先天性角化不良。
- (24) 肾上腺脑白质营养不良和异染性脑白质营养不良。
- (25) 黏多糖病(性联, Sly 综合征), Lisch - Nyhan 综合征(性联)。
- (26) 恶性组织细胞病。
- (27) 神经母细胞瘤。
- (28) 事故性急性放射病。

异基因骨髓移植(allogeneic bone marrow transplantation, allo-BMT)

(一) 患者选择

应在疾病早期容易控制时及早实施, 年龄以 50 岁为上限, 无严重的肝、肾、心、肺等重要脏器功能损害。

(二) 捐献者选择

DNA 水平选择 HLA - A、- B、- C、- DRB1、- DQB1 位点相合者为常规方法。高分辨配型可以确定供受者之间单一等位基因亚型的不合, 包括 A * 0201、A * 0205、B * 1504、DRB1 * 0401。

(三) 患者及捐献者准备

术前检测各脏器功能, 检查乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒、HIV 病毒等。

(四) 预处理

目的为清除体内的恶性细胞或骨髓中的异常细胞群, 为移植的造血干细胞准备“空间”, 为抑制和摧毁体内的免疫细胞, 使骨髓容易植活。白血病的经典预处理方案: ①Cy + TBI 方案; ②Bu + Cy 方案。

(五) 骨髓的采集和回输

供髓者在硬膜外麻醉后, 在两侧髂后上棘及髂前上棘多点穿刺, 每 1ml 骨髓用肝素 25 单位抗凝, 所采集到的骨髓有核细胞数至少达到 $3 \times 10^8/\text{kg}$ (受者体重)。骨髓细胞悬液经静脉输入患者体内, 应尽量在采集完成后 6 小时内输完, 以免干/祖细胞的损失。10 ~ 15 天受者骨髓开始恢复造血功能, 中性粒细胞在 12 ~ 21 天可达到 $500/\text{mm}^3$ 以上, 血小

板恢复稍慢些。

(六) 移植并发症及防治原则

按其出现的先后顺序,常见的并发症有:

1. 化疗药物及放射线造成呕吐、腹泻、口腔溃烂等 予止吐、止泻保护口腔黏膜药物。

2. 肝静脉阻塞症(venocclusive disease, VOD) 因大剂量化疗药物及放射线照射所致,可在移植前到移植后 30 天内发生。症状及体征为右上腹痛、黄疸、肝脏肿大、腹围及体重增加、腹水等。可予限制水分摄入、利尿剂、PGE1 等处理。

3. 植入失败 多见于移植前多次输血的再生障碍性贫血。移植前输血应使用过滤器。

4. 移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD) 由植活的骨髓中的 T 细胞损伤宿主细胞所致,分为急性和慢性两种。

(1)急性 GVHD:移植后 100 天内发生,在 10 天内发生的又称超急性 GVHD。主要损伤皮肤、肝脏、肠道。临床共分 4 级,Ⅲ、Ⅳ级 GVHD 患者死亡率高。预防 GVHD 发生应注意组织配型中 HLA 相合程度,常用环孢素 A(CsA)及甲氨蝶呤(MTX)预防或治疗用药,骨髓体外去 T 细胞技术可一定程度上减少 GVHD 的发生。

(2)慢性 GVHD:移植后 100 天后发生。是一种全身性多器官疾病,临床病理均类似自身免疫性疾病。慢性 GVHD 患者联合免疫缺损持续而严重,因此极易发生感染。临床表现有皮疹或硬皮病、口腔溃烂、干眼症、黄疸等。局限性者不需治疗,广泛性者可以肾上腺皮质激素或 CsA 或硫唑嘌呤治疗。

5. 间质性肺炎(interstitial pneumonia, IP) 好发于移植后第 30 ~ 180 天,以 CMV 肺炎及特发性肺炎为主,死亡率高达 60% ~ 80% 以上。做好 CMV 的监测和防治,以及掌握好 TBI 的总剂量和剂量率可减少间质性肺炎的发生。

6. 感染

(1)早期(白细胞上升前):因为免疫功能受损,必须住无菌隔离病房。一旦感染发生须尽快给予广谱强力抗生素。G-CSF 的使用有利于造血恢复。

(2)中期(移植 30 ~ 150 天):以病毒感染(巨细胞病毒 CMV 和带状疱疹病毒 HZV)和肺囊虫为主。无环鸟苷及免疫球蛋白对预防病毒感染有利。

(3)晚期(移植后 150 天到两年左右):免疫重建期如存在慢性

GVHD 将影响免疫重建易合并多种细菌感染。

7. 出血性膀胱炎 应用大剂量环磷酰胺时应注意充分水化、碱化尿液,可应用美司那预防。

8. 神经系统并发症 发生在 HSCT 骨髓清除预处理药物应用阶段、移植后全血细胞减少阶段、免疫抑制剂治疗和异基因移植患者发生 GVHD 阶段。包括感染性、脑血管性、代谢性、毒性、免疫介导性。

9. 白血病复发 多发生在移植后 2~3 年内。

自体外周血干细胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation, ABSCT)

是指采用患者自体外周造血干细胞为移植物的一种方法。

(一) 适应证

包括以下疾病的完全缓解期:

- (1) 急性白血病。
- (2) 非霍奇金淋巴瘤。
- (3) 霍奇金淋巴瘤。
- (4) 慢性髓性白血病。
- (5) 多发性骨髓瘤。
- (6) 乳腺癌、小细胞肺癌、睾丸癌、卵巢癌、骨肉瘤、神经母细胞瘤等。

(二) 方法

动员方法:①大剂量化疗。②重组人造血细胞刺激因子:在化疗后第 7 天或细胞最低时,皮下注射 G-CSF 或 GM-CSF。

(三) 外周血造血干细胞的采集

采用细胞分离机连续采集 2~4 天,处理血量以 150ml/kg 为宜。

(四) 外周血造血干细胞的冷冻保存

在经控速降温后的 -196°C 液氮中可长期保存达 10 余年; -80°C 冰箱保存不应超过 2 年; 4°C 保存一般不超过 72 小时。

(五) 预处理

采集结束后再进行强烈化疗和放疗。

(六) 回输

预处理方案结束 1~3 天后经静脉回输。

(龚 明)

第七章

内分泌疾病、代谢疾病和营养疾病

第一节 绪 论

内分泌和新陈代谢疾病涵盖的范围极为广泛。糖尿病是最常见的新陈代谢方面疾病,以血糖过高为主要表现。此类病患多系血糖控制不佳,或因不同并发症而住院接受治疗。与其他疾病的不同点是,要获得良好的血糖控制,除药物治疗外,宣传教育和饮食疗法也有重要的作用。在病房的学习中,除了解高血糖的症状和血糖的控制外,应同时学会各种急性、慢性并发症的处理。对患者评估时,应注意糖尿病是否造成了眼、心血管系统、肾脏、神经系统、皮肤和足部的病变,与其他相关的科室密切配合处理此类并发症。若已使用降糖药物,所产生的低血糖症状也应一起评估。各种内分泌疾病有不同的症状和体征,有时表现特别明显,有时则扑朔迷离。必须利用各种内分泌的检查方法,辅以超声波、CT、MRI、同位素扫描和细胞学检查,加以鉴别诊断。在内分泌疾病中,则以甲状腺疾患最多。甲状腺结节的原因很多,以病史、症状及病理学检查,佐以内分泌检查、超声波和细胞学检查,加以鉴别诊断,为一学习重点。同时应该了解良性甲状腺肿(包括甲状腺突眼)、甲状腺恶性肿瘤及急性并发症的处理。此外,肾上腺疾病包括库欣综合征、醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、肾上腺功能不全和丘脑下部;垂体疾病包括各种肿瘤、肢端肥大症、尿崩症、SIADH等,各种疾病的诊断和治疗,亦为主要学习内容。同时应该学习各种丘脑下部、垂体分泌的动态功能检查。对于多发的内分泌疾病(MEN)的诊断,骨质疏松症的诊断与临床监测和药物治疗,也是离开病房时,应有的收获。

(萧建中 李光伟)

第二节 内分泌代谢疾病的诊断和治疗原则

诊断原则

内分泌疾病的诊断也像其他内科疾病一样,包括病因诊断、病理诊断(定位)和功能诊断。临床医生首先要对可能存在的内分泌腺功能进行诊断,然后再进行病因诊断。

(一) 功能诊断

1. 临床表现 内分泌疾病的表现有很多,有下列表现时,要考虑内分泌疾病:①身高过长和矮小;②肥胖与消瘦;③多饮多尿;④高血压、低血钾;⑤皮肤色素沉着和脱失;⑥多毛与脱发;⑦皮肤紫纹与痤疮;⑧男性乳房发育;⑨突眼;⑩溢乳;⑪骨痛与自发性骨折。

2. 实验室检查

(1) 血液生化测定:测定电解质、糖等水平是一些内分泌疾病诊断的重要步骤之一。

(2) 基础代谢测定:反映代谢水平,现已少用。

(3) 激素代谢产物测定:间接反映激素分泌的水平,如测定 VMA、C 肽和尿中的 cAMP 可反映儿茶酚胺分泌、胰岛素分泌和甲状旁腺功能。

(4) 激素测定:反应激素水平高低。多次、成对测定结果更可靠。

(5) 动态激素测定:通过刺激试验或抑制试验诊断腺体功能低下或亢进。

3. 核素检查 甲状腺摄¹³¹I 率可判断甲状腺功能。

4. 细胞学检查

(1) 阴道细胞学检查:可以了解雌激素分泌的情况。

(2) 甲状腺细针穿刺:诊断甲状腺疾病。

(3) 男性精液检查:判断睾丸功能。

(二) 定位诊断

1. 激素测定 成对激素的测定可帮助确定病变部位。

2. 激素分泌的动态试验 利用激素分泌的调节机制,设计一些实验,来确定病变的部位。

3. X 线检查 现多被其他定位方法取代。

4. 核素检查 通过扫描可检测甲状腺、肾上腺的病变,也可用于嗜铬细胞瘤的诊断。

5. B超检查 对甲状腺、胰腺和卵巢病变敏感性较高。

6. CT、MRI 和 PET 检查 可以发现肿瘤、增生甚至功能及代谢的变化。

7. 分段取血测定激素水平 在一般方法难以定位时可以采用。

8. 选择性动脉造影 对比较小的肿瘤难用 CT 或 MRI 确定时可用本检查。

(三) 病因诊断

1. 化学检查 做尿碘测定可发现地方性甲状腺肿。

2. 免疫学检查 可以检测是否有自身抗体等。

3. 组织病理学检查 可以确定病变的性质。

4. 染色体检查 对怀疑染色体畸变的疾病可做染色体核型分析。

5. 分子生物学检查 利用现代分子生物学的方法对一些基因进行检查发现异常的基因。

治疗原则

(一) 病因治疗

如补碘可治疗地方性甲状腺肿。

(二) 功能低下的治疗

1. 激素替代治疗 用外源性激素替代,如甲状腺素、胰岛素等。

2. 药物治疗 刺激激素分泌或增加激素的作用。

3. 器官、组织或细胞移植 如胰岛移植、甲状旁腺移植等治疗糖尿病和甲状旁腺功能低下。

4. 基因治疗 在探索阶段。

(三) 功能亢进治疗

1. 手术治疗 常用于有功能的内分泌肿瘤或内分泌功能亢进的治疗。如肾上腺瘤切除、甲状腺大部切除。

2. 药物治疗 可以通过药物减少激素合成与分泌、破坏内分泌腺体、竞争性与受体结合、抑制癌细胞生长。

3. 核素治疗 如可用同位素¹³¹I 治疗 Graves 病。

4. 放射治疗 可以作为内分泌恶性肿瘤或良性肿瘤的治疗或术后辅助治疗。

5. 介入治疗 如可用动脉栓塞治疗肾上腺肿瘤和甲状腺功能亢进。

(萧建中 李光伟)

第三节 甲状腺结节和甲状腺癌

疾病定义

在甲状腺出现结节性肿大,可以是出血、良性病变、炎症或癌症。超声检查发现甲状腺结节的概率很大,有报道,正常人查体B超发现甲状腺结节概率可高达20%~40%,但多无临床意义。一般认为,只有能触及的肿大和结节才有病理意义。

鉴别诊断

(一) 由病史和体检做鉴别诊断

两侧对称性硬而多的结节,可能是桥本甲状腺炎。如果两周前有感冒的病史,然后出现发热、倦怠、颈部出现硬的条状结节并有压痛现象,可能是亚急性甲状腺炎。如果患者发热、颈部疼痛且皮肤红肿,则较有可能是急性炎症。甲状腺出血性囊肿通常是甲状腺单侧肿大,可能有或没有轻微疼痛,触诊时摸到硬而表面平滑的球形结节。如果患者甲状腺肿大已有一段时间,但并无其他症状,触诊时摸到硬而表面有多个颗粒样感觉,则以甲状腺乳头癌最有可能。如果年龄较大,出现迅速增大的甲状腺肿,且表面皮肤变红,可以有或没有发热,则要考虑未分化癌。

(二) 由实验室检查做鉴别诊断

甲状腺超声波检查合并细针吸引细胞学检查是最重要的方法。甲状腺超声波检查本身比较不容易下肯定诊断,但可以提供诊断方向。

(三) 其他方法

1. 做粗针活检,送病理检查
2. 红细胞沉降速率(ESR) 在亚急性甲状腺炎时会明显上升。
3. 甲状腺¹³¹I(或铯)摄取和扫描 若结节摄取¹³¹I,且周围的甲状腺组织不会摄取碘,则是毒性结节性甲状腺肿,或功能自主性结节;在亚急性甲状腺炎时,则几乎不出现影像,碘的摄取低下。
4. 甲状腺抗体检查 可以帮助桥本甲状腺炎的诊断。
5. 甲状腺功能检查 可以了解患者处于甲状腺正常功能、低下或亢进状态,但无法知道甲状腺炎症或良恶性。
6. 肿瘤标记 可利用降钙素(calcitonin)诊断髓样癌,CEA也可能上升。甲状腺球蛋白虽然是甲状腺滤泡癌及乳突癌的肿瘤标记,但Graves病、良性结节性甲状腺肿、亚急性甲状腺炎等也会上升,因此通常不用来做诊断,而是在手术并使用放射性碘去除甲状腺组织后,用来追踪是否复发。
7. 颈部X线、胸部X线 也可以用来观察气管受压迫的情形,以及是否有胸内甲状腺肿或转移。
8. 其他 由于分子生物学的进步,对髓质癌患者可以检查RET原致癌基因突变,以便及早治疗。

治疗原则

(一) 甲状腺囊肿

若没有恶性可能,用针抽掉囊液即可。

(二) 良性结节

可使用甲状腺素,每日150 μ g左右,行抑制性治疗,但效果通常不理想。可随访追踪,如果出现压迫症状、短期增大或演变为高功能腺瘤可手术治疗。

(三) 桥本甲状腺炎

通常使用甲状腺素治疗,有时可暂时添加低剂量的肾上腺皮质类固醇,效果会更好,一般不建议手术,以免甲状腺功能低下。

(四) 亚急性甲状腺炎

通常使用非甾体类抗炎药物(NSAID)来治疗,无效时可换用肾上

腺皮质类固醇,患者的症状会有明显的改善,然后药量渐减。

(五)急性化脓性甲状腺炎

须做细菌培养,选择适当的抗生素。在炎症消退后吞服钡剂,做梨状窦瘘管摄影,然后手术去掉瘘管。年龄较大者,如有糖尿病,也应一起治疗。

(六)甲状腺乳头癌

若肿瘤只在单侧又没有侵犯超过被膜,可以行肿瘤侧甲状腺全叶切除,对侧次全叶切除,术后再服用甲状腺素。细胞学检查也可以帮助了解预后,与超声波检查配合,作为手术范围及术后是否用放射性碘治疗的参考。细胞核大小变化不大,通常意指分化良好,再发率很少,因此也不必过分治疗,保守性的手术通常就已足够。如果肿瘤较大,已经侵犯被膜,手术无法完全去除,术后宜再使用高剂量的放射性碘将残余的甲状腺组织去除。这时手术方式为肿瘤侧做完全甲状腺切除术,对侧做近乎全甲状腺切除术,术后服用 30mCi 的放射性碘,将残余甲状腺组织去除。以后再给予甲状腺素补充治疗,每日 125 ~ 200 μ g。然后定期触诊及抽血测定甲状腺球蛋白。若局部摸到甲状腺结节,则做细胞学检查。若甲状腺球蛋白有上升的现象,则停用甲状腺素,1 个月后再给予放射性碘,做全身扫描,检查是否有转移或复发。如果有,能够手术的就手术去除;如果无法手术,就给予放射性碘治疗。若不能停用甲状腺素,可以注射 TSH0.9mg,24 小时后再注射一次,然后于 24 小时后服用放射性碘。

(七)甲状腺滤泡癌

最好在肿瘤侧做全甲状腺切除术,对侧做近乎全甲状腺切除术,术后给放射性碘做全身扫描。若有被膜侵犯,无法完全去除,必须给予高剂量放射性碘治疗,去除残存的甲状腺组织,或转移的组织,以后再给予甲状腺素,并定期触诊和抽血测甲状腺球蛋白。若复发,或甲状腺球蛋白值上升,处理方法同甲状腺乳头癌。甲状腺滤泡癌的预后比乳头癌稍差些。

(八)甲状腺髓样癌

诊断出甲状腺髓样癌后不要立即进行手术,应先注意是否有多发性内分泌肿瘤(MEN,第二型)的可能。如果有嗜铬细胞瘤,应先给予酚苄明,而后做嗜铬细胞瘤切除手术,然后再做甲状腺全切术,

且尽量要切除干净,因它不会摄取放射性碘,不能期待术后用放射性碘治疗。此外,若患者有DNA的RET基因突变,也应查其家族的基因,并检查血清降钙素及做甲状腺超声波检查及细胞学检查。在手术以后,可用降钙素测定作为是否复发的指标。如果再发,应再次手术。

(九) 甲状腺未分化癌

若出现迅速肿大、皮肤发红的现象,通常预后极差,一般在2~6个月内会死亡。局部放疗加上化学疗法效果不确切。真正能有效治疗甲状腺未分化癌的是在手术治疗甲状腺乳头癌或良性结节肿时,发现部分是未分化癌,也因此得以完全去除,这样在术后加上局部放疗就可得到很好的治疗效果。

(萧建中 李光伟 蔡晓频)

第四节 甲状腺功能亢进症

定义

甲状腺功能亢进(甲亢)系指多种因素导致的体内甲状腺素分泌过多,引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组疾病的总称。

临床表现

(一) 症状和体征

1. 高代谢症状 疲乏无力、不耐热、多汗、皮肤温暖、体重下降、低热等。
2. 甲状腺肿 甲状腺不同程度肿大,可触及震颤,闻及血管杂音(连续性或收缩期吹风样杂音)。
3. 眼部表现 可有眼球突出、上睑挛缩、眼裂增宽、瞬目减少、惊恐眼神、内聚不能,甚至有充血、水肿、眼睛不能闭合、角膜溃疡、失明等。

4. 精神症状 易激动、精神过敏、舌及双手平举时有细震颤、多言多动、失眠、焦虑、甚至躁狂等,也可寡言抑郁等。

5. 心血管系统 心动过速、房性早搏或房颤等心律失常,甲亢性心脏病有明显的心律失常、心脏扩大甚至发生心力衰竭。

6. 消化系统 多表现为食欲亢进,也可表现为食欲不振、畏食,甚至恶病质,有些患者有恶心、呕吐,腹泻。部分患者肝肿大、肝功能异常。

7. 生殖系统 可有月经稀少、周期延长、闭经。男性可有阳痿、乳房发育。

8. 其他 皮肤色素加深、脱发、白癜风或毛发脱落,可有对称性黏液性水肿。还可有糖耐量异常。

9. 甲亢危象 主要表现为甲亢症状加剧、高热、心动过速(常在160次/分以上)、恶心、呕吐、腹泻、心力衰竭,严重水、电解质代谢紊乱,谵妄、昏迷,甚至死亡。

10. 甲亢性肌肉病变 急性的严重的肌病可有言语和吞咽困难,发音不准,甚至合并呼吸肌瘫痪。

(二) 实验室检查

(1) 测定 FT_4 、 TT_4 、 FT_3 、 TT_3 及 TSH。此外,测 TSH 受体抗体 (TRAb) 以确定病因。怀孕的妇女应测游离甲状腺素指数 (FT_4I) 或游离甲状腺素 (FT_4) 和 TSH。

(2) 除此之外,当甲状腺激素测定的结果在边缘值时,可做 TRH 试验。若注射 TRH 后,TSH 不上升,支持甲状腺功能亢进症。但脑垂体功能低下或使用肾上腺皮质激素时,会有相似的变化。

(3) 吸碘率测定。

(4) 甲状腺素抑制试验:主要用于当甲亢症状不典型、甲状腺素水平增高不显著而吸碘率升高不能确定是单纯性甲状腺肿还是甲亢所致。

(三) 超声波检查

甲状腺肿大,在 Graves 甲亢甲状腺弥漫性肿大,多普勒血流显像示甲状腺内血流呈弥漫性分布,为红蓝相间的簇状或分支状图像,血流量大,速度增快。如为结节性甲状腺肿或高功能腺瘤则有相应的表现。

诊断

(一) 功能诊断

根据典型症状、体征和测定 FT_4 、 TT_4 、 FT_3 、 TT_3 及 TSH 水平可以得到诊断。对一些以心血管疾病、消化系疾病或其他不典型症状为表现时,及时测定上述激素有助于澄清诊断问题。

(二) 病因诊断

常见的是甲亢类型是 Graves 甲亢,其主要特点是有眼征、甲状腺弥漫性肿大、胫前黏液性水肿、低血钾和抗甲状腺抗体阳性。甲状腺有结节者要与自主性高功能结节、多结节性甲状腺肿合并甲亢和毒性腺瘤相鉴别。

鉴别诊断

要与以下疾病鉴别,包括单纯性甲状腺肿、神经官能症、更年期综合征、抑郁症、糖尿病、心血管疾病、消化系统疾病,单侧突眼要与眶内肿瘤等相鉴别。

治疗

禁碘或减少含碘食物摄入、给予足够的热量和营养,包括糖、蛋白质和 B 族维生素,注意休息,部分患者应同时采用心理支持治疗。

(一) 药物治疗

甲硫咪唑、甲亢平、丙基硫氧嘧啶等。前两者最初剂量每日 30mg 左右,而后者则是 300mg,分 3 次服用。约 1 个月后减少 1/3 的药量,再 1 个月后,再减少 1/3,即前两者约是 10mg,后者为 100mg 左右。主要的副作用为皮肤瘙痒,由于甲亢平吸收后转变成甲硫咪唑,所以对这一类药物过敏的患者,可以改换成丙基硫氧嘧啶,反之亦然,此外可以添加抗组胺类药物。若不能控制,则需用别的方法治疗。此外可能出现肝功能受损,特别是应用丙基硫氧嘧啶。

特别提示

最严重的副作用是白细胞缺乏症,患者容易出现咽喉痛、发热的症状。这时要迅速停药,并用抗生素治疗及白细胞集落刺激因子等药物必要时住院治疗。

可并用其他交感神经阻断剂控制心悸、手抖的症状,例如:心得安,有哮喘病史的人可使用倍他乐克等选择性 β_1 受体阻滞剂。

由于患者有失眠、焦虑不安的现象,在疾病初期可使用镇静剂。

(二)放射性碘治疗

可在甲状腺功能亢进症复发时使用,一般在5~7mCi。原则上,妇女需要在停止治疗后4~6个月后受孕。通常在轻中度甲亢时应用。如果症状较重,可用药物控制症状后,停药2~4周后进行。

(三)手术

特别提示

通常必须在用抗甲状腺药物治疗一段时间后,症状控制,心率在90次/分之内才用,否则容易发生术后甲状腺危象。甲状腺大而放射性碘效果不佳,或有结节时,手术为宜。

甲状腺危象 (thyroid storm, 或 crisis)

甲状腺危象是甲状腺功能亢进症因为未治疗或不规则治疗、 ^{131}I 治疗后、手术后、受伤、产后、感染等,产生明显之症状,特别是发热和意识障碍。

(一)临床特征

- (1) 甲状腺高能症的症状:心动过速、颤抖、畏寒、心悸、软便、体重减轻、无力、多汗。
- (2) 畏食、呕吐、腹痛、心力衰竭、焦虑、激动。
- (3) 急性精神症状、表情淡漠、神志不清、昏迷。
- (4) 发热。
- (5) 甲状腺肿(不一定有)。

(二)实验室诊断

测定 FT_4 、 T_4 、 T_3 及TSH。

(三) 治疗原则

(1) 内科支持性治疗。

(2) 抗甲状腺药物:①甲硫咪唑 10mg 口服 q6h;②丙基硫氧嘧啶 100mg 口服(优先考虑,因为可直接抑制 T_4 转变为 T_3)。

(3) 稀释的卢戈碘 5ml 口服, q6h, 在给完第一剂的抗甲状腺药物后开始使用。

(4) 心得安 20mg 口服, q6h。

(5) 地塞米松 2mg 口服, q6h, 可抑制甲状腺素释放及 T_4 转变为 T_3 。

(6) 对碘过敏者碳酸锂(300mg 口服 q8h)是替代的选择。维持血清锂浓度约 1mmol/L。

(7) 治疗或去除诱因。

(萧建中 李光伟 蔡晓频)

第五节 甲状腺功能减退症

定义

甲状腺功能减退症(甲减)是由多种原因引起的甲状腺激素合成、分泌或生物学效应不足所造成的一组内分泌疾病。

临床表现

新生儿甲减可在出生后数周至数月发病。青春期因生长发育的需要,可引起代偿性甲状腺肿和轻度的甲减,成年人起病隐匿,有时在病程 10 余年后才有典型表现。

(一) 成人型甲减

1. 低代谢症状 怕冷、无汗、体温低、疲乏、行动迟缓、记忆力下降等。

2. 黏液水肿面容 面部表情淡漠、面颊及眼睑水肿;面色苍白,贫血或带黄色;鼻唇增厚,发音不清,言语缓慢、音调低哑;头发干燥、稀疏、脆弱;睫毛和眉毛脱落。

3. 皮肤苍白或呈姜黄色 皮肤粗糙,少光泽,厚而凉,多鳞屑和角化。

4. 精神神经系统症状 如影响宫内发育,可引起呆小症。可有记忆力的下降,反应迟钝,嗜睡、痴呆,甚至昏迷。

5. 肌肉关节 肌肉软弱无力,可出现重症肌无力,深腱反射迟缓期延长。

6. 心血管系统 表现为心动过缓、心音低弱、心输出量减低,可出现心包积液。

7. 消化系统 畏食、腹胀、便秘。

8. 内分泌系统 性欲减退、月经异常、泌乳等。如有其他内分泌腺体功能低下,要注意有无多发性内分泌功能减退症。

9. 呼吸系统 呼吸浅而弱,对缺氧等反应弱。

10. 黏液水肿昏迷 因严重甲状腺功能不足导致昏迷。诱发因素为寒冷、感染、呼吸疾病、脑卒中、失血性心力衰竭,使用止痛剂、麻醉剂、中枢抑制剂不当等。表现为非凹陷性水肿、脸色蜡黄、怕冷、便秘、抽搐、低温、呼吸缓慢、心动过缓,可出现昏迷和休克。

(二) 呆小病

初生时体重重、不活泼、不主动吸奶。患儿体格、智力发育迟缓,表情呆钝,音调低哑、面色苍白、眶周水肿、眼距增宽、鼻梁扁塌、唇厚流涎、舌大外伸、四肢短粗、出牙换牙延迟、骨龄延迟、行走呈鸭步、心率慢、性器官发育延迟。

诊断

如果有上述症状,加上血 FT_4 水平低就要考虑诊断,原发性甲低同时伴有 TSH 增高。亚临床甲减可只表现为 TSH 增高。垂体性或丘脑下部性甲减时 FT_4 降低而 TSH 正常或降低。新生儿 TSH 筛查对早期发现甲减有重大意义。

鉴别诊断

主要是导致甲减的病变部位是丘脑下部、垂体还是原发于甲状腺。甲状腺自身抗体、脑部的 CT、MRI 等检查可以帮助诊断。

治疗

用甲状腺素替代治疗。

1. 甲状腺素片 25 ~ 300 μ g/d。从小量开始,逐渐增大,并根据TSH调整剂量。

2. 黏液水肿昏迷的治疗原则 即刻补充甲状腺素,保持呼吸道通畅,可给糖皮质激素、慎重补液、控制感染。300 μ g T₄ 静注,以后每天80 μ g 静注至口服为止。此外用毛毯保温,必要时使用人工呼吸器。另外 Hydrocortisone, 100mg, q6h 静注,直至证明无肾上腺危症时也应使用。若有感染也要治疗。一般24小时内应好转。

(萧建中 李光伟 蔡晓频)

第六节 原发性甲状旁腺功能亢进症

定义

原发性甲状旁腺功能亢进症(原发性甲旁亢)是由于甲状旁腺本身的病变导致PTH过度分泌引起的钙磷和骨代谢紊乱的一种全身性疾病。是最常见的高血钙病因之一,在人群中数千人就可以见到1例。90%为单发的腺瘤,其他为全部的4个腺体增生,或是少见的甲状旁腺癌。

临床表现

1. 症状 典型的表现为4S(moans, grons, stones and bones; 悲叹、呻吟、结石、骨病)。复发性肾结石、消化性溃疡、精神改变以及广泛的骨吸收。临床表现可分为高血钙、骨骼改变和泌尿系统等3种主要表现。

2. 高钙血症 PTH增高伴血钙增高。可有精神症状、消化性溃疡症状、胃肠道蠕动慢或伴高钙血症的胰腺炎,高血钙还可引起心律失常和心力衰竭。

3. 骨骼系统 可有骨密度减低、纤维囊性骨炎、囊肿形成、病理性骨折和骨畸形。主要表现为广泛的骨关节疼痛,伴明显的压痛,可出现

骨畸形、骨折和局部膨隆。

4. 泌尿系统 长期的高钙血症可引起肾小管浓缩功能受损,同时尿钙和磷增加,患者可表现为烦渴、多饮和多尿。可反复出现泌尿系结石。

5. 体征 多数人无特殊体征,10%~30%在颈部可触及肿块,可有骨骼压痛、畸形、局部膨隆和身材矮小。

诊断

(一) 基本诊断

原发性甲状旁腺功能亢进症的诊断要点为:

- (1) 肾石病、钙化性肾功能不全、多尿、烦渴、高血压、难治性消化性溃疡、便秘。
- (2) 骨痛、囊肿性病变和病理性骨折。
- (3) 血和尿钙增高,尿磷酸盐增高伴血磷降低,ALP 正常。
- (4) 眼裂隙灯检查显示“带状角膜病变”。
- (5) X 线检查示骨膜下吸收、牙齿硬板损耗、骨实质钙化或结石、骨囊肿。
- (6) 在高钙的同时有不适当的 PTH 分泌增加。

(二) 诊断标准

1. 原发性甲旁亢的诊断标准一 具备以下 8 项即可诊断:①血清钙常大于 2.50mmol/L,且血清蛋白无变化,伴有多尿、烦渴、食欲不振、恶心呕吐等;②血清磷低下或正常下限($<1.13\text{mmol/L}$);③血氯上升或正常上限;④ALP 升高或正常上限;⑤尿钙排泄增加,大于 200mg/d;⑥复发性双侧尿路结石,骨吸收加速;⑦PTH 增高或正常上限;⑧无恶性肿瘤或在肿瘤切除后上述症状继续存在。

2. 原发性甲旁亢的诊断标准二 具备以下第 1~3 项及第 4 项的 b 和第 5 项可确诊,第 6 项作为辅助诊断。①周身骨质疏松;②颅骨内外板不清,板障增厚呈毛玻璃或颗粒样改变;③纤维囊性骨炎样改变;④骨膜下吸收:a. 皮质的外缘密度减低、不规则、成花边状或毛糙不整,失去原有的清晰边缘;b. 指骨骨膜下吸收最为典型;⑤软骨下骨吸收;⑥异位钙化和泌尿系结石。

(三) 定位诊断

甲状旁腺瘤可以出现在前颈部及纵隔中的任何一个部位,所以有

时不易找到。主要通过超声、CT、MRI、血管造影和核素扫描来确定。不妨以颈部超声波及细针抽取细胞检查开始。1cm 以上的腺瘤,²⁰¹铊及^{99m}锝的同位素减除扫描法也能协助定位,对异位性的腺瘤,特别有用。

鉴别诊断

(一) 高钙血症的鉴别诊断

1. 如多发性骨髓瘤和各种癌症 各种实体瘤及淋巴瘤/白血病均可造成高钙血症,发生高钙血症的机制主要是恶性肿瘤分泌的甲状旁腺素相关蛋白(PTHrP)或细胞激素(如白介素-1),过度刺激破骨细胞。在淋巴瘤偶可见因维生素D的异位性活化,造成肠钙的过量吸收。在这些状况下甲状旁腺素浓度应是被压低的。实体瘤中,以各处的上皮细胞癌、乳癌、肝癌、肾癌、消化道及肺部腺癌等为主。淋巴瘤/白血病中则以多发性骨髓瘤是最常见的病因。实体瘤在引起高钙血症时,通常都是很大的肿瘤,临床上极少看到小肿瘤引起高钙血症。此外,并发有骨转移的癌症,发生高钙血症的机会并不特别高。

2. 其他病因 包括维生素D中毒(特别是活性维生素D)、结核或结节病等肉芽肿,肾衰竭、乳碱症(服用太多碳酸钙,约每日4g以上,或吞食太多槟榔汁)则较少见。肾衰竭患者由继发性转为三发性甲旁亢,也较常见,但诊断并不困难。

特别提示

除原发性与三发性甲旁亢伴有甲状旁腺素及血钙增高以外,其他的病因均以甲状旁腺素水平偏低为特点。肉芽肿因为具备活化维生素D的 1α -羟化酶,造成高钙时还可见血中钙三醇浓度升高。在癌症患者而并发高血钙时,因为癌症分泌甲状旁腺素非常少见,若见到甲状旁腺素水平高,仍应该考虑患者有原发性的甲旁亢。

(二) 其他鉴别

在诊断时还要与其他代谢性骨病相鉴别,如骨质疏松、骨质软化、骨营养不良、骨纤维异常增殖症等疾病鉴别。

治疗

治疗方法以手术切除为主,手术前定位虽非绝对必要,但可以证实诊断,供手术参考。手术后患者有时需使用钙片及活化型维生素 D 制剂,以克服“骨饥饿”(hungry bone)引起的低血钙,此时血中甲状旁腺素浓度会再度上升,不宜以为是甲状旁腺肿瘤的复发。可用 3g/d 的碳酸钙(1200mg 元素钙),活性维生素 D 可用 0.25 μ g,罗钙全每日 3 次或 1 μ g 的 1 α (OH)D₃,一日 1 粒。在术前有严重纤维性骨炎骨囊肿样变化者,骨饥饿会较明显,某些病例需补充钙质等至半年之久。

(萧建中 李光伟 蔡晓频)

第七节 甲状旁腺功能减退症

概念

甲状旁腺功能减退症(甲旁减)是指甲状旁腺激素分泌减少和(或)功能障碍的一种临床综合征,主要导致血钙降低及血磷增加和相关的症状。甲状旁腺功能减退可以是先天性的,也可能是手术导致的,可以是自身免疫引起的破坏,也可能是其他全身疾病如血色病铁质沉积所致。

临床表现

(一) 症状和体征

1. 手足搐搦 麻木、抽搐、手足痉挛,肌肉疼痛,拇指内收,其他手指并紧,掌指关节或腕关节屈曲,成助产士手或握拳手。
2. 精神神经系统表现 神经衰弱症状及精神异常、肠道痉挛、腹胀、腹泻、便秘、吞咽困难、癫痫发作、瘧症样发作、强直、昏迷。
3. 运动障碍 锥体外系症状,如不自主运动、手足徐动、震颤麻痹、小脑共济失调等。
4. Chvostek 征 以三角锤敲耳前引起上唇抽动。

5. Trousseau 征 以血压带止血回流 3 分钟内引起手痉挛。
6. 其他表现 可表现为心力衰竭、大细胞性贫血、皮肤异常、牙齿异常和软组织钙化。
7. 心电图 QT 延长、心律不齐。

(二) 内分泌检查

1. 血钙 血钙 $< 2\text{mmol/L}$ 。应注意的是,人体血中钙元素,约有一半与携带蛋白(主要是白蛋白)结合,另外的一半是所谓的游离钙。血中白蛋白降低造成血钙总量降低,是最常见的低血钙原因。

特别提示

白蛋白浓度每减少 1g/dl ,血钙总量平均约减少 0.2mmol/L 或 0.8mg/dl ,判断白蛋白浓度偏低者的血钙值,应加以校正,也可直接测定游离钙的水平。

2. 血磷 血清无机磷 $> 1.61\text{mmol/L}$ 。
3. 24 小时尿钙和尿磷 均有减少。
4. 血 PTH 血 iPTH 多数低于正常。如果血钙 $< 7.5\text{mg/dl}$,iPTH 应增加 10 倍,此时正常的 PTH 也表明有甲状旁腺功能减退。
5. PTH 兴奋试验 注射 PTH 后,通过测定尿磷及 cAMP 的变化,来确定是 PTH 减少还是组织对 PTH 不敏感。
6. 肾小管磷重吸收试验 正常应在 $84\% \sim 96\%$,甲旁减患者 $> 90\%$ 。

(三) X 线检查

多数全身骨质正常,少数骨质致密。可有软组织包括脑实质钙化。

诊断

我国学者提出甲状旁腺功能减退的诊断标准是:

- (1) 手足搐搦或麻木感。
- (2) 低钙血症: $< 2.0\text{mmol/L}$,但白蛋白 $> 3.5\text{g/dl}$ 。
- (3) 血清磷上升或正常上限,肾小管磷重吸收 $> 95\%$ 。
- (4) 肾功能正常。
- (5) 尿钙降低 $< 50\text{mg/d}$ 。
- (6) 脑电图显示慢波或棘波;尿中 cAMP 减少,对外源性 PTH 有明显的增加反应。

鉴别诊断

(一) 与其他低钙血症鉴别

包括营养不良导致的维生素 D 和(或)钙缺乏、肾性骨病鉴别。

(二) 与正常血钙的手足搐搦相鉴别

碱中毒时游离低钙、低镁等可引起手足搐搦。

(三) 与特殊类型的甲状旁腺功能减退鉴别

1. 多发性内分泌功能减退症 自身免疫导致的多个内分泌腺体功能低下,如同时有肾上腺、性腺、垂体等功能低下,部分患者还有白色念珠菌感染、秃发等。

2. 假性特发性甲旁减 是指 PTH 结构异常引起的甲旁减的表现,但测定免疫反应性 PTH 是正常或偏高的。对外源性 PTH 有正常的反应。

3. 假性甲旁减 主要是 PTH 受体反应异常所致,临床表现为甲状旁腺功能减退,但甲状旁腺是增生的,PTH 分泌增多,常有特殊体型。如身材矮小、肥胖、智力低下等。

治疗

(一) 急性低血钙的治疗

100~300mg 钙静注 15~20 分钟(30ml 10% 葡萄糖酸钙 = 279mg 钙)。若症状仍持续,以 $3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 静注,并考虑是否有低镁血症。同时开始口服碳酸钙或磷酸钙片(每日约 600~1000mg 钙),以及活化型维生素 D 制剂(calcitriol 或 alfacalcidol, 0.25mg, 一天 2~3 次),再依患者反应增加剂量。

(二) 慢性低血钙的治疗

在原发性甲旁减,需要终生用维生素 D 治疗(加或不加钙),以达到 3 个目的:控制症状;减少甲旁减并发症的发生;避免维生素 D 中毒。甲状旁腺抑制还在探索阶段。

(萧建中 李光伟 蔡晓频)

第八节 亚急性甲状腺炎

定义

甲状腺炎是指甲状腺组织发生变性、渗出、坏死、增生等炎症病理改变的一系列临床病症,甲状腺炎可分为急性甲状腺炎、亚急性甲状腺炎和慢性甲状腺炎。亚急性甲状腺炎可分为肉芽肿性和淋巴细胞性甲状腺炎。

临床表现

甲状腺突然肿大、疼痛,向耳部或下颌放射,伴发热、全身不适和甲状腺毒症(早期)或甲状腺功能减退症(晚期)的各种症状时,应怀疑亚急性甲状腺炎的诊断(肉芽肿性,de Quervain 病)。血沉明显加快,甲状腺摄碘明显下降,甲状腺扫描示甲状腺铟摄取缺乏。亚急性淋巴细胞性甲状腺炎一般无前驱的上呼吸道感染和局部疼痛,容易反复发作,其他表现与肉芽肿性相似。

诊断

根据甲状腺肿大、疼痛、血沉增快、甲状腺摄碘或铟能力降低、一过性甲亢可以诊断;抗体常阴性以及细针穿刺显示有多核巨细胞或肉芽肿改变,或淋巴细胞性甲状腺炎的改变。

鉴别诊断

(一) 与 Graves 甲亢鉴别

甲亢症状较重、病程长、常无继发甲减、甲状腺弥漫肿大、质地软或中等硬、甲状腺局部杂音、血沉不快、吸碘率增高是 Graves 甲亢的特点。

(二) 与甲状腺肿大的疾病鉴别

1. 甲状腺囊肿或腺瘤结节出血 常在用力后出现疼痛、局部有波动感、超声甲状腺有液性暗区,甲功和血沉正常可资鉴别。

2. 甲状腺癌 如果甲状腺很硬、扫描为冷结节,要与甲状腺癌鉴别。亚急性甲状腺炎血沉快、吸碘率低、用激素有效。必要时要用细针穿刺。

3. 桥本甲状腺炎 一般不伴明显的甲亢和血沉增快,抗甲状腺抗体滴度显著增高。

治疗

如果没有疼痛和全身症状,短期使用 β 受体阻滞剂是唯一所需的治疗。

疼痛的甲状腺炎初始治疗,使用阿司匹林 300 ~ 600mg,口服,4 ~ 6 小时一次,也可用其他非甾体类抗炎药(NSAIDs)。在难治性病例,特别是有高热不退者,可用糖皮质激素治疗,如使用泼尼松龙(20 ~ 40mg/d,每1 ~ 2周减量)有助于病情缓解。未证实甲状腺素长期抑制性治疗对于复发具有预防价值。抗甲状腺药物在亚急性甲状腺炎的治疗中没有使用价值。

(萧建中 李光伟 蔡晓频)

第九节 慢性淋巴细胞性甲状腺炎

定义

慢性淋巴细胞性甲状腺炎又称自体免疫性甲状腺炎,其发病与遗传有密切的关系,女性多见。包括甲状腺因发炎而萎缩的萎缩性甲状腺炎(atrophic thyroiditis),因淋巴细胞浸润和滤泡细胞转变成何氏细胞(Hurthle cell)而使甲状腺肿大的桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis),以及分娩以后才出现的甲状腺发炎——产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis)等。

临床特征

(一) 临床表现

患者可能以甲状腺肿大或甲状腺功能异常来医院检查。部分患者可出现一过性甲亢。桥本甲状腺炎和产后甲状腺炎可以出现两侧甲状腺肿大的现象,硬而多结节性,但结节界限不明显。可能出现甲状腺功能不足的现象,即倦怠、精神不振、水肿、皮肤粗糙、头发干粗等。

(二) 实验室检查

(1)测定甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibody)和甲状腺微粒体抗体(anti-thyroidmicrosomal antibody):后者即为甲状腺抗过氧化物酶抗体。如果这两个抗体都是阴性,则自身免疫性甲状腺炎可能性不大。

(2)甲状腺功能测定:FT₄和TSH的测定可以表现为功能正常、亢进或功能低下,但总的趋向是功能低下。

(三) 超声波

甲状腺会出现对称性低回声的现象,与旁边的组织呈明显对比。不过有时里面有何氏细胞或胶体结节,会出现高回声结节。

(四) 细针穿刺

甲状腺细针吸引细胞学检查简单又快速。抽出来的细胞主要可以看到不成熟和成熟的淋巴细胞,此外有何氏细胞。

诊断

根据临床表现和辅助检查可以诊断。

鉴别诊断

1. 非毒性甲状腺肿及甲状腺瘤 抗体和功能正常可以帮助鉴别。
2. 弥漫性毒性甲状腺肿 有时鉴别困难,需要甲状腺细针吸引细胞学检查帮助。
3. 甲状腺肿瘤 如果甲状腺疼痛明显,甲状腺素和一般治疗无

效、治疗后甲状腺不小反大、伴有周围淋巴结肿大或单个冷结节,要考虑合并肿瘤问题。甲状腺迅速增大时,要小心是否有淋巴瘤。

4. 木性甲状腺炎 非常少见。可伴有其他部位纤维化,如纵隔、腹膜后、泪腺和胆囊等。甲状腺中度肿大,质如坚石、不痛、与皮肤粘连、不随吞咽活动、周围淋巴结无肿大,可侵袭周围组织,产生压迫症状。

治疗

对于自身免疫性甲状腺炎,如果有甲状腺功能不足,当然必须用甲状腺素来做代偿性治疗,一般使用的剂量为每日 $150\mu\text{g}$ 左右,要根据甲状腺激素的变化,而调整剂量。

如果只有甲状腺肿,通常也是使用甲状腺素来治疗,经抑制甲状腺素,也可使甲状腺变小。虽然肾上腺皮质类固醇是治疗自身免疫性疾病常用的药物,但在自体免疫性甲状腺炎却很少使用。

产后自身免疫性甲状腺疾病常常在分娩后 6 个月内暴发,特别是在伴有甲状腺过氧化物酶(抗微粒体酶)抗体升高的妇女,该抗体常见于桥本甲状腺炎。早期因甲状腺炎症而表现为甲状腺毒症,随后出现一过性甲状腺功能减退期,最后恢复正常。在激素分泌过多期可使用 β 受体阻滞剂,而在甲状腺功能减退症期可用甲状腺素短期替代治疗。在证明自身免疫性甲状腺疾病的异常持续存在前,不应立即做出长期治疗的决定。曾发生过甲状腺功能失常的妇女今后易于发生永久性甲状腺功能异常。应每年随访 TSH。

(萧建中 李光伟 蔡晓频)

第十节 库欣综合征

定义

又称皮质醇增多症。是多种病因引起的以高皮质醇血症为特征的临床综合征,主要表现为满月脸、多血质外貌、向心性肥胖、痤疮、紫纹、高血压、继发性糖尿病和骨质疏松等。库欣综合征可由以下原因引起:外源性糖皮质激素的使用;肾上腺腺瘤或癌或由于垂体或其他肿瘤

来源的 ACTH 过度刺激双侧肾上腺引起内源性皮质醇产生过多。极少数情况下,肿瘤也可异位产生促皮质激素释放激素,造成皮质醇增多症。

临床表现

(一) 皮质醇增多的表现

1. 脂代谢紊乱与向心性肥胖 满月脸、水牛背、悬垂腹和锁骨上窝脂肪垫是本病较特征性的表现,但体重可在正常范围。

2. 蛋白代谢异常 蛋白分解加速,导致肌肉萎缩,近端肌肉更明显。皮肤变薄。皮下毛细血管可见,有紫纹、淤斑、伤口不易愈合、脊柱畸形、身材变矮。

3. 糖代谢异常 50% 患者有糖耐量异常,甚至糖尿病。

4. 高血压、低血钾 皮质醇有保钠排钾作用,可出现高血压、低血钾,甚至代谢碱中毒。

5. 生长发育障碍 在儿童,皮质醇可抑制生长激素的分泌和作用,抑制性腺发育,引起生长发育迟缓。

6. 骨质疏松 降低骨胶原转换,可导致骨质疏松,长期应用大剂量外源性糖皮质激素,还能引起股骨头或股骨头无菌性坏死。

7. 性功能紊乱 在女性致月经紊乱、闭经、性欲下降和不孕;在男性性功能减退、阳痿等。

8. 血液系统改变 红细胞、中性白细胞增多,而淋巴细胞减少。

9. 感染 容易合并感染,包括皮肤感染。

10. 其他 可有精神症状、高尿钙等,库欣综合征还可掩盖合并的自身免疫病如甲亢、系统性红斑狼疮。

(二) 其他表现

异位 ACTH 分泌增多可出现皮肤色素沉着,雄性激素分泌增多可出现痤疮、多毛、皮肤油腻、月经稀少、性欲减退。还可以有轻度突眼。

(三) 与异位 ACTH 分泌肿瘤相关的症状

包括胸腺瘤、肺癌、胃泌素瘤等引起的症状和体征。

诊断

(一) 高皮质醇血症的确定

皮质醇分泌昼夜节律的消失、24 小时尿游离皮质醇排泄增加可确定诊断。小剂量或(和)过夜 1mg 地塞米松使皮质醇抑制至低于正常检测下限,则基本可排除库欣综合征的诊断。

(二) 确定是否为 ACTH 依赖

ACTH 测定:在测定血皮质醇同时,可测定 ACTH,在非 ACTH 依赖(如肾上腺瘤)库欣综合征 ACTH 很低($< 10\text{pg/ml}$),异位 ACTH 分泌增多者 ACTH 可能很高,而丘脑下部或垂体疾病,ACTH 可略高或正常。

大剂量地塞米松抑制试验:用地塞米松 2mg, q6h 连服 2 天,测定服药第 2 天尿 UFC 被抑制 50% 以上,则考虑垂体 ACTH 瘤。也可用地塞米松 8mg 于午夜零点服,如果服药后次日 8AM 血皮质醇抑制超过 50% 以上,则考虑垂体 ACTH 瘤。

选择性静脉取血:如岩窦下静脉取血可以帮助确定 ACTH 的来源。

(三) 病因诊断

主要是 ACTH 是否依赖和两者的病因诊断。最常见的还是垂体 ACTH 瘤、肾上腺瘤。可以通过 ACTH 测定、大剂量地塞米松抑制试验、选择性静脉取血、垂体和肾上腺成像或其他检查确定。

(四) 影像学检查

垂体和肾上腺成像,前者优选 MRI,后者优选 CT,如果怀疑异位 ACTH 分泌增多,应该努力寻找肿瘤部位。

治疗

1. 手术 垂体依赖的库欣病常采用经蝶垂体瘤切除术。对于肾上腺肿瘤,最理想的治疗是切除肿瘤。

特别提示

切除肾上腺肿瘤或产生 ACTH 的垂体腺瘤后,患者可能有暂时的糖皮质类固醇缺乏,与肾上腺功能不全时一样需用糖皮质类固醇替代(见艾迪生病)。在垂体-肾上腺

特别提示

轴恢复前,可能需替代治疗6个月至2年不等,之后才能停用糖皮质类固醇。停用前需进行试验了解垂体-肾上腺轴的完整性和储备功能。

2. 药物治疗 某些垂体依赖的库欣综合征或产生异源 ACTH 或促皮质素释放激素的患者可进行肾上腺阻断治疗:酮康唑(ketoconazole)400~1600mg/d,分次口服。或氨基导眠能(aminoglutethimide)250~500mg和(或)美替拉酮(metyrapone)500~1000mg,每6小时口服一次。酮康唑可导致肝毒性,氨基导眠能与美替拉酮合用常引起不良反应,包括嗜睡和恶心。开始时一般建议同时用地塞米松替代治疗,直至尿游离皮质醇稳定在正常范围。

对于有功能的肾上腺肿瘤不能完全被切除的患者可使用米托坦(mitotane)治疗,该药既能抑制皮质类固醇的生物合成,又能破坏肾上腺皮质细胞。肾上腺功能可被部分阻断或完全被阻断,并且肾上腺被阻断的程度随时间而变化,其作用常不可预知。因此,常推荐用糖皮质类固醇和盐皮质类固醇进行适当替代治疗,并可能需要较正常更大的剂量。

(萧建中 李光伟 杨兆军)

第十一节 原发性醛固酮增多症

定义

是由于肾上腺本身的病变,导致醛固酮分泌增多,导致钠水潴留、血容量扩张、肾素-血管紧张素系统活性受抑制,称为原发性醛固酮增多症。

临床表现

该病大多由于产生醛固酮的肾上腺皮质腺瘤引起,随着筛查技术的普遍开展,肾上腺增生引起的特发性醛固酮增多症也越来越多。临

床表现均是醛固酮分泌过多所致。高血压、不同程度的低血钾、醛固酮过多和肾素活性被抑制是此种可治愈高血压的显著特点。

特别提示

低血钾可表现为肌无力及周期性瘫痪,低钾引起的代谢性碱中毒,可致肢端麻木和手足搐搦,也可引起肾小管上皮变性,尿浓缩功能下降,导致多饮、烦渴、夜尿增多。在高血压患者筛查原发性醛固酮增多症时发现,血钾正常的原发性醛固酮增多症也很普遍。

诊断

高血压伴有低血钾或高血压药物治疗效果不佳应该考虑原发性醛固酮增多症的可能性。

特别提示

诊断要点为:高血压、低血钾、尿钾增多;低肾素性高醛固酮症,皮质醇正常。

鉴别诊断

1. 原发性高血压 在高血压的患者,由于用利尿药物或呕吐腹泻丢失钾也可有低血钾的表现,有的也表现为低肾素。但醛固酮水平正常。
2. 肾性高血压 肾动脉狭窄和恶性高血压可因为肾脏缺血,刺激RAS系统,导致低血钾。肾脏血管造影、高肾素-血管紧张素水平可以帮助鉴别。
3. 肾脏疾病 多数肾脏疾病通过一般检查即可区别。假性醛固酮增多症(Liddle综合征)是由于基因突变使得肾小管钠通道活性增高,钠重吸收增加,钠钾交换增加,导致的高血压、低血钾和碱血症。患者的肾素水平低,但醛固酮水平不高、用螺内酯无效,而用氨苯蝶啶有效。
4. 肾素分泌瘤 肿瘤起源于肾小球旁细胞,分泌大量的肾素,引起高血压和低血钾,有严重的高血压、血浆肾素活性高,CT、B超或血管造影可发现肿瘤。
5. 先天性肾上腺皮质增生 可出现糖皮质激素不足、盐皮质激素

过多,并可有性器官和身材发育异常。

6. 皮质醇增多症和其他肾上腺疾病 肾上腺皮质癌或异位 ACTH 综合征可表现为高血压、低血钾和碱血症。原发病的典型症状、体征有助于鉴别。

治疗

(一) 手术治疗

对腺瘤和癌引起的,根治性的治疗是手术切除单侧肾上腺肿瘤。经腹腔镜的肾上腺可切除 6cm 以下的良性肿瘤。手术前应该纠正低血钾和高血压。可给螺内酯 (spironolactone) 12.5 ~ 200mg, 每日分次口服,可控制血压、纠正低钾血症和碱中毒。

手术准备时,推荐治疗 2 ~ 6 个月,根据血压、血钾的反应和肾素抑制恢复的程度调整剂量。

(二) 药物治疗

除作为术前准备外,醛固酮拮抗剂适用于手术有禁忌证时或过量的醛固酮来源于双侧肾上腺增生或来源不明时。

1. 螺内酯 (spironolactone) 12.5 ~ 200mg, 每日分次口服,可控制血压、纠正低钾血症和碱中毒。

2. 阿米洛利 (amiloride) 10 ~ 20mg/d, 分次口服。螺内酯长期治疗可能引起男性乳房发育和(或)勃起功能障碍,这时可换用保钾利尿剂阿米洛利治疗。

3. 地塞米松 一种少见的家族性原发性醛固酮增多症的变异类型,与双侧醛固酮过量产生有关,可被地塞米松抑制。可使用小剂量地塞米松(0.25 ~ 0.5mg 夜间服用)、螺内酯或阿米洛利进行治疗。

4. 不引起男性乳房发育或勃起功能障碍的选择性醛固酮拮抗剂正在开发中,在未来可取代螺内酯。

5. 其他降压药物治疗 可用钙通道拮抗剂、ACEI 和 ARB 类药物。

(萧建中 李光伟 杨兆军)

第十二节 原发性肾上腺皮质功能减退症

定义

原发性肾上腺皮质功能减退症又称为 Addison 病,是由于结核、自身免疫、感染、肿瘤、白血病等破坏双侧肾上腺的绝大部分,造成的肾上腺皮质功能减退。其可分为急性和慢性。前者常是因为肾上腺出血、坏死或栓塞造成。

临床表现

(一)慢性肾上腺皮质功能减退症

常有乏力、虚弱和抑郁;纳差和体重减轻;头晕和体位性低血压;恶心、呕吐和腹泻;皮肤色素沉着;皮肤白斑;高钾血症;低钠血症;轻度正细胞贫血、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞增多;自身免疫性甲状腺炎;肾上腺脑白质营养不良的中枢神经系统症状如大脑皮质性失明、癫痫样发作、痴呆及昏迷。

(二)肾上腺皮质危象

原发性肾上腺皮质功能低下出现危象时,病情严重。大多数患者有发热,体温可高达 40℃ 以上,有低血压、儿茶酚胺抵抗性休克;极度虚弱、萎靡、淡漠、嗜睡甚至昏迷;也可表现为烦躁不安和谵妄、惊厥;有消化功能障碍、畏食、恶心和呕吐;可有腹痛和胸背疼痛,也可表现为低血糖昏迷。

诊断

根据上述典型症状、体征、实验室的发现和下列内分泌及影像学检查结果不难诊断。

内分泌激素的测定和功能试验

1. 血浆皮质醇 一般认为如血浆皮质醇的基础值低于 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 可以诊断,大于 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 可以排除本病的诊断。

2. 血浆 ACTH 通常升高,即使血皮质醇在正常范围,ACTH 也常高于 100pg/ml。

3. 血尿醛固酮 可低于正常。

4. 尿游离皮质醇(UFC) 通常低于正常。

5. 尿 17-OHCS 和 17-KS 的测定 一般多低于正常,少数患者也可在正常范围。

6. ACTH 兴奋试验 在给 ACTH 刺激后无论是 17-OHCS 还是 UFC 均无反应。

鉴别诊断

1. 与继发性肾上腺皮质功能低下鉴别 根据患者的病史,如有无产后大出血史、有无其他轴功能低下的表现、有无皮肤色素沉着、血 ACTH 水平和对 ACTH 的反应可以作出鉴别。

2. 病因的鉴别 自身免疫病是否同时存在、肾上腺有无占位和钙化、有无多发性的内分泌腺体功能低下有助于诊断。

3. 与其他疾病鉴别 与慢性消瘦、低血压、低血钠、低血糖、高血钾等相关的病因鉴别。

治疗

1. 一般治疗 进食高碳水化合物、高蛋白、富含维生素和易消化的食物,每日至少摄入 10g 食盐,注意休息。

2. 肾上腺危象的治疗 当高度怀疑时,应在取血化验后,不等结果迅速开始治疗。包括:

(1)大量的糖皮质激素:氢化可的松 200mg/d + 50ml 生理盐水持续滴注 24 小时,若情况许可每天氢化可的松剂量减半,直至 50mg/d 维持。

(2)纠正水电平衡紊乱:如给予葡萄糖、生理盐水并监测糖、Na⁺, K⁺ 及 Ca²⁺ (如有高血钙)。

(3)治疗促发因素:如治疗感染和其他促发疾病。

(4)若可进食,改用口服泼尼松龙 5~7.5mg/d 或醋酸可的松 25~37.5mg/d(早上 2/3,下午 1/3 剂量)。

特别提示

若为原发性肾上腺功能低下,低血钠在给糖皮质激素后不能纠正,须加氟可的松 0.1mg/d 或直接服用醋酸可的松 25~37.5mg/d。

3. 慢性肾上腺皮质功能低下的治疗 要给患者以健康教育,了解本病的性质,需要长期用生理量替代,在应激情况下应加量治疗,替代治疗的原则是长期坚持、个体化剂量来缓解症状、必要时补充盐皮质激素、应激时加量,有恶心呕吐时应静脉给药。日常替代量是泼尼松早晨85mg,下午32.5mg;肝功能不好者可用氢化可的松。

特别提示

如有其他腺体功能低下,也应治疗,甲减应在糖皮质激素开始后2周开始,以免加重糖皮质激素缺乏。

4. 病因治疗 治疗结核、肿瘤和其他原发病。

(萧建中 李光伟)

第十三节 嗜铬细胞瘤

定义

是由神经嵴起源的嗜铬细胞的肿瘤,肿瘤细胞分泌大量的儿茶酚胺,又称为儿茶酚胺分泌瘤。主要发生在肾上腺髓质,部分来源于肾上腺外的嗜铬组织、交感神经节、化学感受器、颈动脉体和膀胱等部位。临床表现与大量分泌的儿茶酚胺有关。

临床表现

1. 高血压 是最重要的表现,可以为阵发性、持续性或持续性高血压基础上有阵发性加重,常规抗高血压药物效果不佳,对 α 受体阻滞剂反应良好。

2. 头痛、心悸、多汗三联征 头痛、心悸、多汗是嗜铬细胞瘤高血压发作时最常见的三个症状,对其诊断有重要意义。

3. 嗜铬细胞瘤高血压危象 血压骤然升高到极高水平、血压大幅波动,可有休克、心梗或脑出血发作。

4. 其他表现 嗜铬细胞瘤可有体位性低血压和休克、心脏病和心律失常、高代谢的表现、消化不良、便秘、肾功能异常等。

诊断

1. 有下列表现要考虑嗜铬细胞瘤的诊断 ①阵发性高血压或持续性高血压伴有头痛、心悸、多汗、面色苍白、紧张、焦虑和高代谢症状；②患急进性或恶性高血压的青少年患者；③原因不明的休克，高、低血压反复交替发作，体位改变、大小便诱发血压明显升高者；④在手术、麻醉、妊娠、分娩中出现血压升高幅度大或休克等；⑤服常规降压药物效果不佳、单服 β 受体阻滞剂治疗反而使病情加重者；⑥有家族史者。

2. 有儿茶酚胺或代谢产物增高要拟似诊断 如果有上述表现、24小时尿测定儿茶酚胺或代谢产物或血儿茶酚胺超过正常上限的3倍可以拟诊为嗜铬细胞瘤。

3. 药理试验阳性支持嗜铬细胞瘤 当血压高于170/110mmHg可做抑制试验，低于170/110mmHg可做激发试验。应注意药理试验潜在的危险，在年龄偏大的患者、有明显的心脏疾病的患者应慎重，要在试验前建立静脉通道并做好抢救准备。

4. CT、MRI、 ^{123}I 或 ^{131}I -MIBG或生长抑素扫描 可帮助肿瘤定位。

鉴别诊断

1. 高血压 与其他原因造成的高血压鉴别。
2. 甲亢 高代谢症状等要与甲亢区分，通过激素测定可以鉴别。
3. 更年期综合征 详细的病史、测定儿茶酚胺等可以鉴别。
4. 肾上腺“意外瘤” 当肾上腺发现肿瘤，并有高血压时。需要测定激素、药理试验、扫描等以资鉴别是否为嗜铬细胞瘤。

治疗

1. 手术治疗 手术切除是嗜铬细胞瘤主要治疗手段，一经确诊，应尽早手术。

特别提示

但在手术之前，必须进行一段时间肾上腺能受体阻滞剂治疗，以抑制交感神经系统，恢复有效血容量，提高患者的手术耐受能力。

2. 药物治疗 主要用于术前准备、不能进行手术治疗的患者。

(1) α 受体阻滞剂: 酚苄明是最常用的药物。从 10mg, 每 12 小时 1 次, 开始, 逐渐加量, 多需要 40 ~ 80mg/d。也可用哌唑嗪、特拉唑嗪和多沙唑嗪。酚妥拉明是短效药物, 常用于危象发作、手术中降压。

(2) β 受体阻滞剂: α 受体阻滞剂应用后, 可使 β 肾上腺能活动增强, 心动过速等, 可加用 β 受体阻滞剂, 但不能单独使用。

(3) 其他药物治疗: 儿茶酚胺合成抑制剂如甲基酪氨酸、生长抑素类似物等也可用于嗜铬细胞瘤治疗。钙通道拮抗剂可用于高血压的治疗。

3. 危象治疗

(1) 硝普钠 (Nitroprusside): 由 0.3mg/(kg · min) 开始调整至控制血压, Nitroprusside 应稀释于 5% 葡萄糖液点滴, 并用锡箔纸包裹以避光。

(2) 酚妥拉明 (立其丁, 10mg/ml): 1 ~ 5mg, 静脉滴注 3 分钟以上。

(3) 拉贝洛尔 (降压乐): 每次 20mg, 静脉滴注 3 分钟以上。若效果不好, 过 5 分钟后可再给同量, 直至总量 200mg 为止。

特别提示

紧急血压控制后, 酚苄明 10mg, 口服, 一日 2 次, 每隔 2 ~ 3 天增加 10mg 直到血压控制, 一般患者 40mg/d。患者手术前须持续服用 α 受体阻滞剂 2 周, 以避免术后低血压。

(萧建中 李光伟 杨兆军)

第十四节 糖尿病

糖尿病概述

(一) 糖尿病的定义和诊断

糖尿病是一类疾病, 但不论原始病因如何, 这些疾病以长期的血糖过高为共同表现, 并且都可能发生和血糖过高相关的急性或慢性并发症。

符合下列三个诊断标准的任何一项, 可以诊断为糖尿病: ①空腹血糖大于或等于 126mg/dl; ②有典型的糖尿病症状(多饮、多尿和消瘦),

再加上任何时间的血糖大于或等于 200mg/dl;③口服 75g 葡萄糖后 2 小时血糖大于或等于 200mg/dl。这个新的诊断标准中特别强调空腹血糖的可靠性和方便性。此外,还有 2 小时未达到诊断标准者,但血糖已经稍高的情况,分别叫 IGT(糖耐量低减,指 2 小时血糖在 140 ~ 200mg/dl 之间)、IFG(空腹血糖受损 100 ~ 126mg/dl 之间)。

(二) 糖尿病的分类

就分类而言,糖尿病可分为 1 型、2 型、其他特殊型以及妊娠糖尿病。

(三) 糖尿病的治疗原则

糖尿病的血糖控制目标为缓解症状,控制代谢紊乱,预防急性和慢性并发症。通常控制目标是空腹(餐前)血糖在 90 ~ 130mg/dl,餐后 2 小时血糖控制在 100 ~ 140mg/dl,糖化血红蛋白控制在 6.5% 以下。

有人将糖尿病的治疗称为五驾马车,缺一不可。

1. 监测 主要是自我血糖检测和 2 ~ 3 个月定期复查糖化血红蛋白。定期检查眼底和测定尿微白蛋白的排泄对发现并及时处理也很重要。

2. 患者教育 对实现糖尿病的控制目标非常重要,只有患者掌握了相关知识、糖尿病的治疗才变得有效。

3. 饮食调整 根据患者的体重、身高和劳动强度,提供一种个体化的饮食方案,一般提倡低热量、低脂、高纤维素和维生素的饮食。蛋白、脂肪和碳水化合物热量的比例应该是 10% ~ 20%、20% ~ 30% 和 50% ~ 60%。

4. 锻炼 能够改善胰岛素敏感性,降低血糖,对代谢、心血管和精神心理方面可能都有好处。

5. 药物 是糖尿病治疗中最重要的部分,包括口服药物和胰岛素治疗。

(1) 促胰岛素分泌的药物(表 7-1):包括有磺脲类和列奈类。主要通过刺激胰岛素分泌,在选择药物时可选择不同时效、不同作用发挥时间、排泄途径不同的药物。体重增加和低血糖是主要的不良反应。

表 7-1 常用促胰岛素分泌的药物

药 物	日剂量(mg)	服药次数	作用时间(小时)
D860	500 ~ 3000	2 ~ 3	12
格列吡嗪	2.5 ~ 30	2 ~ 3	12 ~ 24
格列喹酮	15 ~ 180	2 ~ 3	4 ~ 6
格列齐特	40 ~ 320	1 ~ 2	12
格列本脲	2.5 ~ 15	1 ~ 2	16 ~ 24
格列美脲	1 ~ 8	1	24
瑞格列奈	1 ~ 16	2 ~ 4	1 ~ 2
那格列奈	180 ~ 360	2 ~ 4	1 ~ 2
瑞易宁	5 ~ 30	1	24
达美康缓释片	30 ~ 120	1	24

(2) 双胍类药物:主要有苯乙双胍和二甲双胍,前者已逐渐被淘汰。主要用于有胰岛素抵抗的、肥胖的 2 型糖尿病。在肾功能不全、休克、慢性心力衰竭、严重肝病、缺氧性疾病和组织低灌注的患者应避免应用。

(3) α -葡萄糖苷酶抑制剂:主要有阿卡波糖和伏格列波糖,减慢碳水化合物吸收,主要降低餐后血糖。

(4) 胰岛素增敏剂:常用的有罗格列酮(文迪亚)和吡格列酮,可以改善胰岛素敏感性。但对肝功能明显损害、有心力衰竭的患者要避免应用。如果患者有胰岛素分泌明显缺乏,单用此类药物效果较差。

(5) DPP-IV 抑制剂和 GLP-1 类似物:是最近新上市的以 GLP-1 为靶点的降糖药物,前者代表性药物为西格列汀,后者代表性药物为百泌达和利拉鲁肽。

(6) 胰岛素制剂:临床上有多种胰岛素制剂,表 7-2 是其中的一些代表。

表 7-2 常用胰岛素制剂

	开始作用时间	高峰时间 (小时)	维持时间 (小时)	主要代表
速效	<15 分钟	1	3	Insulin Lispro/Aspart
短效	1/2 ~ 1 小时	2 ~ 3	3 ~ 6	普通 INS, 结晶 INS, 诺和灵 R, 优泌林 R
中效	2 ~ 4 小时	7 ~ 8	10 ~ 12	NPH、诺和灵 N、优泌林 N
长效	4 小时	8 ~ 12	18 ~ 20	PZI, 优泌林 UL
预混	30 ~ 60 分钟	2 ~ 8	10 ~ 12	诺和灵或优泌林 30R、 50R, 诺和锐 30
长效类似物	1 ~ 2 小时	平坦, 无峰	24	来得时(Lantus), detemir

特别提示

胰岛素治疗可用于所有的糖尿病。其主要的适应证有:1型糖尿病;妊娠糖尿病和糖尿病合并妊娠;糖尿病急性并发症;糖尿病合并其他疾病;糖尿病患者手术;糖尿病严重慢性并发症;药物治疗无效;其他造成INS分泌绝对缺乏的疾病:胰腺癌胰腺切除、坏死性胰腺炎、血色病患者等情况,胰岛B细胞丧失、INS缺乏导致的糖尿病。需要同时用肾上腺皮质激素治疗的情况。

糖尿病酮症酸中毒

(一)定义

糖尿病酮症酸中毒(DKA)是糖尿病的急性并发症之一,在1型糖尿病患者中每年有5%的可能发生,在2型糖尿病的患者,虽然少见,但也有可能发生。它的原因是严重的胰岛素缺乏再加上过高的胰升血糖素或儿茶酚胺所致。鉴别诊断和诊断流程:

1. 临床表现 包括恶心、呕吐、位置不明的腹痛,呼吸急促可能有Kussmaul呼吸,不同程度的脱水,有时有休克甚至意识的改变。

2. 实验室数据 主要有阴离子间隙增加的代谢性酸中毒和酮血(尿)症。血糖一般是中等程度的增高(大约300~600mg/dl)(但怀孕和酒后的DKA可以是正常的血糖)。其他还可能有低钠、高钾、氮质血症和高渗,而且转氨酶、淀粉酶和脂酶可以增加。

3. 鉴别诊断 要和腹腔内的疾病鉴别,也要排除其他的败血症或与其他造成意识改变的疾病相区别。几种常见的糖尿病急性并发症的比较,可参考表7-3。

表7-3 几种常见糖尿病急性并发症的比较

	血糖	酮体	呼吸急促	脱水	血压	皮肤	酸中毒	AG	渗透压
DKA	>300	++ ++ +	++	++	↓→	温暖	+	>12	+
NKHS	>500	0~+	0	++ +	↓→	正常	-~+	<12	++ +
低血糖	<50	0	0	0	→	冷湿	-	<12	-

注:AG—阴离子间隙 = $Na^+ - HCO_3^- - Cl^-$;
渗透压 = $2 \times Na^+ + 血糖(mmol/L) + BUN(mmol/L)$ 。

(二) 治疗原则

DKA 的治疗,最好能在重症病房中进行。有三个要点,分别是:补液、胰岛素的应用和补充钾离子并监测。其他的治疗,包括碳酸氢盐、磷酸盐、镁离子和抗生素的给予,则视情况而定。

1. 建立静脉输液管线,给予支持疗法并予以监测

2. 补充液体 大体而言,整体的体液缺乏为 3~6L,典型的治疗过程在 24 小时内完成。一开始用生理盐水,第 1 个 1000ml 马上给予,之后以 0.5~1L/h 速度开始,然后根据临床的情况逐渐降到 150~300ml/h。若钠离子浓度大于 155mmol/L,则在开始可以给半渗盐水。若血糖已经低于 250mg/dl,则要加入含糖的溶液(D5W, D10W),以防止低血糖的发生。

3. 胰岛素 主要目标是抑制酮体生成,其次才是纠正高血糖。一般方法 RI 10~15U 静脉注射,然后每小时给 5~10U〔或 0.1U/(kg·h)〕,再根据血糖的变化调整胰岛素的输注速率,最后到每小时 1~2U。

特别提示

要注意的是,胰岛素会附着在输液的管道上,所以应该在废弃 50~100ml 后,再给患者输上。另一个要点是,当要换回皮下注射胰岛素时,必须和开始的胰岛素有 30 分钟的重叠。血糖下降的速率以 75mg/(dl·h) 最佳,太快可产生副作用,下降太慢的话,要考虑有胰岛素抵抗、输液不足或是胰岛素输送系统有问题。

4. 补钾 钾离子是不足的。它的浓度即使开始在正常范围,也会在有效的输液及胰岛素治疗后迅速下降。过高或过低的钾离子浓度都可以造成致命的心律不齐,所以治疗的目的是在整个过程中保持钾离子在正常范围。

特别提示

一般而言,除非患者有高血钾、肾功能问题或是少尿的情况,否则会给予钾离子 10~20mol/h,甚至若已有低血钾的情况,要给到 40mol/h 或更高,并给予小心的监测。

5. 检测 血糖每小时 1 次,电解质(尤其是钾离子)及 ABG 每 1~2 小时监测 1 次,然后视情况而调整。若钾离子不正常,必须要有 EKG 监测。血中的酮体不需要系列追踪(不易施行),尿中的酮体 1 天测 1

次即可。血中的阴离子间隙是和临床相关性最好的指标。

6. 其他处理 碳酸氢盐(50 ~ 100mmol 静脉滴注 30 ~ 60 分钟)只在下列情况应用:包括休克、pH 小于或等于 7.1,碳酸氢离子小于 5mmol/L,酸中毒导致的心肺功能不全,严重的高血钾。

特别提示

磷的补充只有在严重的低血磷时才考虑,在心律不齐时要考虑补充镁离子。

7. 抗生素 若已确定感染,或是有败血症的患者,要马上开始应用。

8. 其他可能的并发症 有乳酸酸中毒、动脉栓子,儿童可能有脑水肿。

9. 寻找诱发因子 包括胰岛素使用不足、感染、心肌梗死、卒中、脑膜炎和应用其他药物等。

非酮症性高渗性状态

(一) 定义

非酮症性高渗性状态(non-ketotic hyperosmolar state, NKHS)是糖尿病的另一急性并发症,主要发生在2型糖尿病患者,尤其是不能充分补充水分的患者。它的原因是胰岛素缺乏(但还不至于诱发DKA),血糖升高,水分因高血糖而从尿中排出,造成高渗状态,再导致恶性循环所致。

(二) 鉴别诊断及诊断流程

(1)包括多尿、倦怠、病容、严重脱水、意识变化、神经学症状及血压过低等等。

(2)实验室数据:主要有血糖极度升高(一般大于600mg/dl)以及渗透压增高(大于320mOsm/L)。氮质血症及乳酸酸中毒可能发生,可以有尿酮,但一般不严重。

(三) 治疗原则(大致和DKA相同,仅将不同之处简述如下)

NKHS的治疗最好在重症病房执行。特别要注意的是,NKHS的患者年龄较大,同时伴随的疾病较多,所以死亡率比DKA患者要高,照料

要非常小心。

1. 输液补充 同DKA治疗。不同的处理如下:整体的液体缺乏为5~12L,典型的治疗过程在24~36小时内完成。如果钠离子浓度大于150mmol/L,一开始就用半渗盐水。

2. 胰岛素供给 NKHS的患者对胰岛素的反应较DKA为佳。一般给法是RI 5~10U,静脉注射,接着3~10U连续静脉点滴。

3. 钾离子 同DKA处置。

4. 监测 血糖每30~60分钟一次,电解质(尤其是钾离子)每1~2小时一次,然后视情况做调整。若是钾离子浓度不正常,必须要有EKG监测。肾功能要注意。此外,特别要注意评估意识状态和神经学的变化。

5. 抗生素 同DKA处置。

6. 促发因子的寻找及治疗 是非常重要的,包括胰岛素使用不足、感染、心肌梗死、卒中、胰腺炎和其他药物等。

(萧建中 李光伟 杨兆军)

第十五节 低血糖症

定义

低血糖的标准不易界定。有时以血糖值低于45mg/dl或是50mg/dl为定义,但是其实究竟血糖值要低于多少才会造成相关生理反应以及症状,在不同的个人(或甚至是同一个人的不同临床阶段)都不相同。所以,应该以更具有生理意义的Whipple's三联征来定义才合理:①具有低血糖相关的症状;②当时血糖值较低;③以上症状在血糖值回升后会消失。

临床表现

低血糖常见的表现可分为两大类。第一类是自主神经症状,包括颤抖、出汗、心悸、焦虑以及饥饿感;第二类是当血糖更低的时候产生的中枢神经缺糖症状(neuroglycopenic symptoms),主要是注意力无法集中、不安、嗜睡、视力模糊,甚至有昏迷或是癫痫的可能。当患者有更进

一步的状况(例如一次又一次的低血糖)后,还会有可能造成无感觉的低血糖或是一些相关拮抗激素(如胰升血糖素、儿茶酚胺、皮质醇或生长激素)的失调。

诊断

首先,要先确定真的有低血糖症,而不是测量上的错误;然后确定低血糖的原因。

鉴别诊断

(1)低血糖的鉴别主要是病因的确定:可以通过病史、体征、胰岛素和其他激素测定,自身抗体测定来确定低血糖的原因。

(2)药物:有胰岛素、磺脲类、酒精,少数为喷他咪、奎宁,很少为水杨酸盐、磺胺和其他药物。

(3)内源性高胰岛素血症:胰岛素瘤,其他 β 细胞增生,促胰岛素分泌药物,自身免疫(胰岛素或胰岛素受体自身抗体)和异位的胰岛素分泌。

(4)严重疾病:包括肝、肾或心脏功能衰竭,败血症,饥饿或热量不足。

(5)升血糖激素不足:如胰升血糖素、儿茶酚胺、皮质醇、生长激素或多种激素缺乏。

治疗

依照不同的病因,可能有个别治疗上的重点。以下仅就通用的原则(尤其是本来就有糖尿病的患者发生的低血糖症)作一说明:

(1)首先,如果患者意识清醒而且低血糖并不太严重,可以给予口服葡萄糖、糖棒、糖果、水果或牛奶等来补充血糖,并小心监测。糖尿病的患者一定要随身准备有葡萄糖块。特别要注意的是,在同时合并使用 α 糖苷酶抑制剂的患者若发生低血糖,则口服双糖或多糖类是没有用的,必须直接补充单糖(最常用的是葡萄糖)。

(2)如果患者意识有问题,或是低血糖严重,或是其他原因无法进食,则必须由静脉给予糖分。一般是给予20~50ml 50%葡萄糖液,然后使用5%葡萄糖液或是10%葡萄糖液连续滴注,目标维持血糖100mg/dl以上,并给予严密的监控。对于使用磺脲类药物的患者、老人

或是其他升血糖激素缺乏的患者,必须更加小心,以及给予更久的糖分补充。

(3)胰升血糖素是另外一个重要药物。当患者不适合经口补充糖分,又一时没有适当的静脉路径时,可以给予1mg,肌肉注射(或皮下注射)。常见的副作用是呕吐,切记避免吸入性肺炎的发生。若患者先前已经有过低血糖的情形,则务必要随身备有胰升血糖素,而他的家人也都要学会如何使用才行。

(4)无感觉的低血糖特别容易发生在先前有多次低血糖症的患者,或是血糖控制特别严格的人,若能够小心使得一段时间不再发生低血糖的情形,通常会改善无感觉的低血糖。值得一提的是,使用 β 受体阻滞剂的患者低血糖的症状可能不明显,要很小心监测。

(5)对每次的低血糖症,都要仔细评估药物、饮食、生活形态或是运动的计划是否有问题。了解每次事件发生,设法避免。

(萧建中 李光伟)

第十六节 血脂异常和脂蛋白异常血症

概念

由于脂肪代谢或运转异常使血浆中一种或几种脂质高于正常者称为高脂血症(hyperlipidemia),脂质与蛋白质结合以脂蛋白形式存在。临床上也称血脂代谢紊乱为血脂异常(dyslipidemia)。

简易分型

根据血脂异常,临床上一般可分为4类:①高胆固醇血症;②高甘油三酯血症;③混合型高脂血症;④低高密度脂蛋白血症,即血清HDL-C水平低下。

根据发生血脂异常的原因可分为:①原发性高脂血症(或血脂异常),即未找到系统性疾病引起血脂异常,往往由于先天性基因缺陷所致,部分原因不明。②继发性高脂血症(或血脂异常),是指继发于系统性疾病的高脂血症,常见病因为糖尿病、甲状腺功能低下、肾病综合征等。

这两类血脂异常都需调脂,但继发性血脂异常不仅需要调脂,更重要的是需要治疗原发病。

血脂检测及临床意义

血脂的基本检测项目为 TC、TG、HDL - C 和 LDL - C。

1. TC 影响因素有:①年龄与性别:TC 水平常随年龄而上升,但到 70 岁后不再上升甚或有所下降,中青年期女性低于男性,女性绝经后 TC 水平较同年龄男性高。②饮食习惯。③遗传因素:可引起 TC 显著升高。

2. TG TG 水平受饮食和不同时间等因素的影响较大,多次测定时,TG 值可能有较大差异。

3. HDL-C HDL - C 能将外周组织如血管壁内胆固醇转运至肝脏进行分解代谢,提示 HDL 具有抗动脉粥样硬化作用。

4. LDL-C LDL - C 增高是动脉粥样硬化发生、发展的主要脂质危险因素。影响 TC 的因素均可同样影响 LDL - C 水平。

5. apo AI 血清 apoAI 可以反映 HDL 水平。家族性高甘油三酯血症患者 HDL-C 往往偏低,但 apoAI 不一定低,不增加冠心病危险;但家族性混合型高脂血症患者 apoAI 与 HDL-C 都会下降,冠心病危险性高。apo B/apo AI 比值对于预测冠心病可能更有价值。

6. apoB 血清 apoB 主要反映 LDL 水平。在少数情况下,可出现高 apoB 血症而 LDL-C 浓度正常的情况,提示血液中存在较多小而致密的 LDL(small low density lipoprotein, sLDL)。

7. Lp(a) 血清 Lp(a)浓度主要与遗传有关。通常以 300mg/L 为重要分界,高于此水平者患冠心病的危险性明显增高。此外,Lp(a)增高还可见于各种急性时相反应、肾病综合征、糖尿病肾病、妊娠和服用生长激素等。由于目前尚无公认的血清 Lp(a)测定的参考方法,其临床价值难以确定。

8. sLDL 血浆中 LDL 的颗粒大小不均,每一个体都有大、中、小颗粒 LDL。已证明血浆 TG 水平与 LDL 颗粒结构有关。当 TG < 1.70mmol/L(150mg/dl)时,大而轻的 LDL 较多;当 TG > 1.70mmol/L 时,sLDL 水平升高,并伴随血浆 apo B 水平升高,HDL-C 及 apo AI 水平降低。目前认为 sLDL 具有很强的致动脉粥样硬化作用。但是,临床上尚无简便可靠的实用方法检测 sLDL。

患者危险分层 (见表 7-4)。

表 7-4 血脂异常危险分层方案

危险分层	TC 5.18 ~ 6.19mmol/L (200 ~ 239mg/dl) 或 LDL - C 3.37 ~ 4.12mmol/L (130 ~ 159mg/dl)	TC ≥ 6.22mmol/L (240mg/dl) 或 LDL - C ≥ 4.14mmol/L (160mg/dl)
无高血压且其他 危险因素数 < 3	低危	低危
高血压或其他 危险因素 ≥ 3	低危	中危
高血压且其他 危险因素数 ≥ 1	中危	高危
冠心病及其等危症	高危	高危

注:其他危险因素包括年龄(男 ≥ 45 岁,女 ≥ 55 岁)、吸烟、低 HDL - C、肥胖和早发缺血性心血管病家族史。

1. 冠心病和冠心病等危症 冠心病包括:急性冠状动脉综合征(包括不稳定性心绞痛和急性心肌梗死)、稳定性心绞痛、陈旧性心肌梗死、有客观证据的心肌缺血、冠状动脉介入治疗(PCI)及冠状动脉旁路移植术(CABG)后患者。

冠心病等危症是指非冠心病者 10 年内发生主要冠状动脉事件的危险与已患冠心病者同等,新发和复发缺血性心血管病事件的危险 > 15%,以下情况属于冠心病等危症:①有临床表现的冠状动脉以外动脉的动脉粥样硬化:包括缺血性脑卒中、周围动脉疾病、腹主动脉瘤和症状性颈动脉病(如短暂性脑缺血)等。②糖尿病。③有多种危险因素,其发生主要冠状动脉事件的危险相当于已确立的冠心病,心肌梗死或冠心病死亡的 10 年危险 > 20%。

2. 危险评估包括的其他具有独立作用的主要危险因素 ①高血压(血压 ≥ 140/90mmHg 或接受降压药物治疗)。②吸烟。③低 HDL - C 血症。④肥胖[体重指数(BMI) ≥ 28kg/m²]。⑤早发缺血性心血管病家族史(一级男性亲属发病时 < 55 岁,一级女性亲属发病时 < 65 岁)。⑥年龄(男性 ≥ 45 岁,女性 ≥ 55 岁)。

3. 代谢综合征(metabolic syndrome) 具备以下的三项或更多者判定为代谢综合征:①腹部肥胖:腰围男性 > 90cm,女性 > 85cm。②血 TG ≥ 1.70mmol/L (150mg/dl)。③血 HDL-C < 1.04mmol/L (40mg/dl)。

④血压 $\geq 130/85$ mmHg。⑤空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L(110mg/dl)或糖负荷后2小时血糖 ≥ 7.8 mmol/L(140mg/dl)或有糖尿病史。

治疗原则 (见表7-5)。

表7-5 血脂异常患者开始调脂治疗的TC和LDL-C值及其目标值

危险等级	TLC 开始	药物治疗开始	治疗目标值
低危: 10年 危险性 <5%	TC ≥ 6.22 mmol/L (240mg/dl) LDL-C ≥ 4.14 mmol/L (160mg/dl)	TC ≥ 6.99 mmol/L (270mg/dl) LDL-C ≥ 4.92 mmol/L (190mg/dl)	TC < 6.22mmol/L (240mg/dl) LDL-C < 4.14mmol/L (160mg/dl)
中危: 10年 危险性 5% ~ 10%	TC ≥ 5.18 mmol/L (200mg/dl) LDL-C ≥ 3.37 mmol/L (130mg/dl)	TC ≥ 6.22 mmol/L (240mg/dl) LDL-C ≥ 4.14 mmol/L (160mg/dl)	TC < 5.18mmol/L (200mg/dl) LDL-C < 3.37mmol/L (130mg/dl)
高危: CHD 或CHD 等危 症,或 10年 危险性 10% ~ 15%	TC ≥ 4.14 mmol/L (160mg/dl) LDL-C ≥ 2.59 mmol/L (100mg/dl)	TC ≥ 4.14 mmol/L (160mg/dl) LDL-C ≥ 2.59 mmol/L (100mg/dl)	TC < 4.14mmol/L (160mg/dl) LDL-C < 2.59mmol/L (100mg/dl)
极高 危: ACS 或 缺血性 心血管 病合并 DM	TC ≥ 3.11 mmol/L (120mg/dl) LDL-C ≥ 2.07 mmol/L (80mg/dl)	TC ≥ 4.14 mmol/L (160mg/dl) LDL-C ≥ 2.07 mmol/L (80mg/dl)	TC < 3.11mmol/L (120mg/dl) LDL-C < 2.07mmol/L (80mg/dl)

1. LDL-C 是降脂治疗的首要目标。

2. 对于特殊的血脂异常类型 如轻、中度 TG 升高 [2.26 ~ 5.63mmol/L(200 ~ 500mg/dl)], 治疗的首要目标: LDL-C; 治疗的次级目标: 非 HDL-C (非 HDL-C = TC - HDL-C = LDL-C + VLDL-C), 非 HDL-C 目标值 = LDL-C 目标值 + 0.78mmol/L(30mg/dl)。在治疗非 HDL-C 前 LDL-C 须达标。

3. 高甘油三酯血症 TG 极度升高 [≥ 5.65 mmol/L(500mg/dl)],

应预防急性胰腺炎的发生。首要目标:降低 TG。

4. 低 HDL - C ($<40\text{mg/dl}$) ①首要目标:LDL-C 达标,强调减轻体重,增加体力活动。②次级目标:非 HDL-C 达标,考虑升高 HDL-C 的药物(如烟酸或贝特类)。

治疗

主要包括非药物治疗和药物治疗两方面,更加强调治疗性生活方式改变(therapeutic life - style change, TLC)的重要性。

(一) TLC

是控制血脂异常的基本和首要措施。TLC 实施方案:

(1)减少摄入饱和脂肪和胆固醇,进行轻、中度的体力活动。6~8 周后,监测血脂水平,如果达标或有明显改善,应继续进行 TLC。否则,可通过如下手段来强化降脂。首先,对膳食治疗再强化。其次,选用能降低 LDL - C 的植物固醇(但目前国内尚无上市产品)。也可以通过选择食物来增加膳食纤维的摄入。

(2)TLC 再进行 6~8 周后,应再次监测患者的血脂水平,如改善,仍应继续 TLC,不应启动药物治疗。如检测结果表明不可能仅靠 TLC 达标,应考虑加用药物治疗。

(3)经过上述 2 个 TLC 疗程后,如果患者有代谢综合征,应开始针对代谢综合征的 TLC。代谢综合征一线治疗主要是减肥和增加体力活动。

(4)在达到满意疗效后,定期监测患者的依从性。在 TLC 的第 1 年,每 4~6 个月应随诊 1 次,以后每 6~12 个月随诊 1 次。对于加用药物治疗的患者,更应经常随访。

(二) 药物治疗

1. 三羟基三甲基戊二酰辅酶 A(HMG - CoA)还原酶抑制剂(他汀类) 见表 7-6。

表 7-6 现有各种他汀类药物降 LDL - C 达到 30%~40%所需的剂量(标准剂量)

药 物	剂量(mg/d)	LDL - C 降幅(%)
阿托伐他汀	10~20	39
洛伐他汀	40	31

续表

药 物	剂量(mg/d)	LDL - C 降幅(%)
普伐他汀	40	34
辛伐他汀	20 ~ 40	35 ~ 41
氟伐他汀	40 ~ 80	25 ~ 35
罗苏伐他汀	5 ~ 10	39 ~ 45

临床应用注意事项及安全性评价:大多数人对汀类药物的耐受性良好,副作用通常较轻且短暂,包括头痛、失眠、抑郁,以及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状。有0.5%~2.0%的病例发生肝转氨酶如丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,且呈剂量依赖性。由汀类药物引起并进展成肝衰竭的情况罕见。减少汀类药物剂量常可使升高的转氨酶回落;当再次增加剂量或选用另一种汀类药物后,转氨酶常不一定再次升高。胆汁郁积和活动性肝病被列为使用汀类药物的禁忌证。

汀类药物可引起肌病,包括肌痛、肌炎和横纹肌溶解。肌痛表现为肌肉疼痛或无力,不伴肌酸激酶(CK)升高。肌炎有肌肉症状,并伴CK升高。横纹肌溶解是指有肌肉症状,伴CK显著升高超过正常上限的10倍[即 $10 \times \text{ULN}$ (upper limits of normal, ULN,表示酶学指标的正常上限升高倍数)]和肌酐升高,常有褐色尿和肌红蛋白尿,这是汀类药物最危险的不良反应,严重者可引起死亡。

以下情况应注意:①高龄(尤其大于80岁)患者(女性多见)。②体型瘦小、虚弱。③多系统疾病(如慢性肾功能不全,尤其由糖尿病引起的慢性肾功能不全)。④合用多种药物。⑤围手术期。⑥合用下列特殊的药物或饮食,如贝特类(尤其是吉非贝齐)、烟酸(罕见)、环孢霉素、吡咯抗真菌药、红霉素、克拉霉素、HIV蛋白酶抑制剂、奈法唑酮(抗抑郁药)、维拉帕米、胺碘酮和大量西柚汁及酗酒(肌病的非独立易患因素)。⑦剂量过大。在启用汀类药物时,要检测肝转氨酶(ALT、AST)和CK,治疗期间定期监测复查。轻度的转氨酶升高(少于 $3 \times \text{ULN}$)不是治疗的禁忌证。无症状的轻度CK升高常见。⑧甲状腺功能减低患者易发生肌病,因此,对于有肌肉症状的患者,还应检测促甲状腺素水平。⑨若患者有肌肉触痛、压痛或疼痛,伴或不伴CK升高,应排除常见的原因,如运动和体力劳动。对于有上述症状而又联合用药的患者,建议其适度活动。⑩一旦患者有肌肉触痛、压痛或疼痛,CK高于 $10 \times \text{ULN}$,应停止汀类药物治疗。⑪当患者有肌肉触痛、压痛或疼痛,CK不升高或中度升高($3 \sim 10 \times \text{ULN}$),应进行随访、每周检测CK水平直至排除了药物作用或症状恶化至上述严重程度(应及时停药)。

如果患者有肌肉不适和(或)无力,且连续检测 CK 有进行性升高,应慎重考虑减少他汀类药物剂量或暂时停药。然后决定是否或何时再开始他汀类药物治疗。

2. 苯氧芳酸类或称贝特类 临床上可供选择的贝特类药物有:非诺贝特(片剂 0.1g, 3 次/日;微粒化胶囊 0.2g, 1 次/日);苯扎贝特 0.2g, 3 次/日;吉非贝齐 0.6g, 2 次/日。贝特类药物平均可使 TC 降低 6%~15%, LDL-C 降低 5%~40%, TG 降低 20%~50%, HDL-C 升高 10%~20%。其适应证为高甘油三酯血症或以 TG 升高为主的混合型高脂血症和低高密度脂蛋白血症。此类药物的常见不良反应为消化不良、胆石症等,也可引起肝脏血清酶升高和肌病。绝对禁忌证为严重肾病和严重肝病。

3. 烟酸及其衍生物 烟酸类(Niacin)包括普通烟酸制剂(Nicotinic acid)和阿西莫司(Acipimox)。烟酸既降低胆固醇又降低 TG,同时还具有升高 HDL-C 的作用。适用于高甘油三酯血症,低高密度脂蛋白血症或以 TG 升高为主的混合型高脂血症。烟酸的常见不良反应有颜面潮红、高血糖、高尿酸(或痛风)、上消化道不适等。这类药物的绝对禁忌证为慢性肝病和严重痛风;相对禁忌证为溃疡病、肝毒性和高尿酸血症。缓释型制剂的不良反应用轻,易耐受。

4. 胆酸螯合剂 常用的胆酸螯合剂有考来烯胺(每日 4~16g,分 3 次服用),考来替泊(每日 5~20g,分 3 次服用)。胆酸螯合剂可使 TC 降低 15%~20%, LDL-C 降低 15%~30%; HDL-C 升高 3%~5%;对 TG 无降低作用甚或稍有升高。胆酸螯合剂常见不良反应有胃肠不适、便秘,影响某些药物的吸收。此类药物的绝对禁忌证为异常 β 脂蛋白血症和 $TG > 4.52\text{mmol/L}$ (400mg/dl);相对禁忌证为 $TG > 2.26\text{mmol/L}$ (200mg/dl)。

5. 胆固醇吸收抑制剂 胆固醇吸收抑制剂依折麦布(ezetimibe)常用剂量为 10mg/d,使 LDL-C 约降低 18%,与他汀类合用对 LDL-C、HDL-C 和 TG 的作用进一步增强,安全性和耐受性良好。最常见的不良反应为头痛和恶心,CK 和 ALT、AST 和 CK 升高超过 $3 \times \text{ULN}$ 以上的情况仅见于极少数患者。与考来烯胺不宜同时服用,必须合用时须在服考来烯胺前 2 小时或后 4 小时服此药。环孢素可增高此药的血药浓度。

6. 其他调脂药

(1) 普罗布考:主要适应于高胆固醇血症尤其是纯合子型家族性高胆固醇血症。该药虽使 HDL-C 降低,但可使黄色瘤减轻或消退,动脉粥样硬化病变减轻,其确切作用机制未明。有抗氧化作用。常见的副作用包括恶心、腹泻、消化不良等;亦可引起嗜酸细胞增多,血浆尿酸

浓度增高;最严重的不良反应是引起 QT 间期延长,但极为少见,因此有室性心律失常或 QT 间期延长者禁用。常用剂量为 0.5g,2 次/日。

(2)n-3 脂肪酸:n-3(ω -3)长链多不饱和脂肪酸:为海鱼油的主要成分。n-3 脂肪酸制剂降低 TG 和轻度升高 HDL-C,对 TC 和 LDL-C 无影响。当用量为 2~4g/d 时,可使 TG 下降 25%~30%。主要用于高甘油三酯血症;可以与贝特类合用治疗严重高甘油三酯血症,也可与他汀类药物合用治疗混合型高脂血症。n-3 脂肪酸还有降低血压、抑制抗血小板聚集和炎症的作用,改善血管反应性。n-3 脂肪酸制剂的常用剂量为 0.5~1g,3 次/日。近来还发现 n-3 脂肪酸有预防心律失常和猝死的作用。

(三)调脂药物的联合应用

调脂药物联合应用时应注意监测肝功能和肌病等指标,以免发生不良反应。

1. 他汀类与依折麦布联合应用 两者联合治疗使降脂疗效大大提高。

2. 他汀类与贝特类药物联合应用 此种联合治疗适用于混合型高脂血症患者,合用时发生不良反应的机会增多。吉非贝齐与他汀类合用发生肌病的危险性相对较多,但其他贝特类如非诺贝特与他汀类合用时,发生肌病的危险性相对较少。

3. 他汀类与烟酸类药物联合应用 联合治疗可显著升高 HDL-C。在联合使用时,应加强糖监测。

4. 他汀类与胆酸螯合剂联合应用 合用并不增加其各自的不良反应。此种联合方案仅用于其他治疗无效或不能耐受者。

5. 他汀类与 n-3 脂肪酸联合应用 可用于治疗混合型高脂血症,联合应用并不会增加各自的不良反应。

特殊人群的血脂异常治疗

(一)糖尿病

1. 糖尿病血脂异常的特征 TG 升高, HDL-C 降低, LDL-C 升高或正常, sLDL 升高, 即致粥样硬化血脂异常。

2. 治疗 ①饮食调节、运动锻炼和戒烟。②药物治疗措施:适用于治疗性生活方式干预后疗效不满意者,冠心病发病危险较高或已有冠心病者。

3. LDL-C 作为首要治疗目标

(1) 糖尿病伴心血管病患者为极高危状态。对此类患者不论基线 LDL-C 水平如何,均提倡采用他汀类治疗,将 LDL-C 降至 2.07mmol/L (80mg/d) 以下或较基线状态降低 $30\% \sim 40\%$ 。

(2) 大多数糖尿病患者即使无明确的冠心病,也应视为高危状态,治疗目标为 LDL-C 2.59mmol/L (100mg/dl)。首选他汀类药物。

(3) 无心血管病的糖尿病患者 LDL-C [2.59mmol/L (100mg/dl)] 时,是否启用降 LDL-C 药必须结合临床判断。

他汀类药物使用有禁忌者可用胆酸隔置剂或胆固醇吸收抑制剂。

4. 高甘油三酯血症作为治疗目标

(1) 血清 TG 水平临界升高在 $1.70 \sim 2.25\text{mmol/L}$ ($150 \sim 199\text{mg/dl}$) 时,治疗措施是:非药物治疗,包括治疗性饮食、减轻体重、减少饮酒、戒烈性酒等。

(2) 如血清 TG 水平在 $2.26 \sim 5.65\text{mmol/L}$ ($200 \sim 499\text{mg/dl}$) 时,可应用贝特类药物。

降低 TG 还有另外的作用:①降低 TG 纠正脂毒性可减轻机体的胰岛素抵抗和保护胰岛 β 细胞功能,这两点都有益于阻止糖耐量恶化。②在 $\text{TG} \geq 5.65\text{mmol/L}$ (500mg/dl) 者易反复发生胰腺炎,应首先考虑使用贝特类药物迅速降低 TG 水平。

5. 低高密度脂蛋白血症作为治疗目标 HDL-C 低于 1.04mmol/L (40mg/dl) 是冠心病的独立预测因素。HDL-C 低的患者如果 LDL-C 水平较高,治疗的首要目标是 LDL-C。LDL-C 达标后,当有高甘油三酯血症时,下一个目标是纠正低 HDL-C。低 HDL-C 与胰岛素抵抗密切相关,因此能改善机体胰岛素敏感性的 TLC (如减肥和增加体力活动) 和药物 (如胰岛素增敏剂) 都有助于提高血 HDL-C 水平。使 HDL-C $\geq 1.04\text{mmol/L}$ (40mg/dl) 应作为已有心血管疾病或尚无心血管疾病但已是高危患者的治疗目标。TLC 包括戒烟、减轻体重、减少饱和脂肪和胆固醇摄入和增加不饱和脂肪酸摄入、规律运动,有助于升高 HDL-C。TLC 未能达标时加用药物治疗,选用贝特类或烟酸类。

(二) 代谢综合征

1. 代谢综合征的脂质代谢紊乱 代谢综合征的血脂异常表现为 TG 水平高、HDL-C 水平低、sLDL 增多。

2. 代谢综合征的治疗 主要目标是预防临床心血管病以及 2 型糖尿病的发病,对已有心血管疾病者则要预防心血管事件再发。积极持久的生活方式治疗是达到上述目标的重要措施。原则上应先启动生

活方式治疗,如不够,再用针对个别危险因素异常的药物治

代谢综合征时调脂的目标是较为一致的,即 TG < 1.70mmol/L (150mg/dl)、HDL-C \geq 1.04mmol/L(40mg/dl)。具体如下:

(1)基本危险因素的治疗:长期预防心血管病与防治糖尿病。①腹部肥胖:通过生活方式改变使体力活动增加和限制摄入饮食的热卡量,使体重在1年内减轻7%~10%,争取达到BMI和腰围正常化。②体力活动:推荐规则的中等强度体力活动。③控制饮食。

(2)血脂异常的治疗:按危险程度和血脂异常的类型决定治疗目标和措施。

1)低度危险:坚持TLC。如仍LDL-C \geq 4.92mmol/L(190mg/dl),加用药物治疗,LDL-C 4.14~4.92mmol/L(160~189mg/dl)者,根据临床考虑是否加用药物治疗。治疗目标为LDL-C < 4.14mmol/L(160mg/dl)。

2)中度危险:基线LDL-C \geq 3.37mmol/L(130mg/dl)者给予TLC,必要时加用药物治疗;如LDL-C \geq 4.14mmol/L(160mg/dl),TLC同时加用药物治疗。基线LDL-C 2.59~3.34mmol/L(100~129mg/dl)而主要危险因素控制不好者,可考虑启用降脂治疗。治疗目标为3.37mmol/L(130mg/dl)。

3)高危患者:TLC加降LDL-C药物。已治疗而LDL-C \geq 2.59mmol/L(100mg/dl)者,加强降LDL-C治疗。基线LDL-C (2.59mmol/L(100mg/dl)者,按临床判断用药。治疗目标为2.59mmol/L(100mg/dl),如属于极高危,治疗目标为2.07mmol/L(80mg/dl)。

4)非HDL-C升高者:对高危患者,或是积极降脂并使LDL-C已达标,但非HDL-C仍高者,加用贝特类(非诺贝特优先)或烟酸。如TG \geq 5.65mmol/L(500mg/dl)应及早启用贝特类或烟酸治疗。

5)HDL-C低者:强化TLC,减低体重,增加体力活动。

(3)高血压的治疗:血压 \geq 140/90mmHg的非糖尿病患者,用降压药使血压达到140/90mmHg以下;糖尿病患者用降压药使血压达到130/80mmHg以下。在降压治疗的同时要强调TLC的重要性。

(4)高血糖的治疗:对血糖调节异常者,可采取饮食控制、增加体力活动、减低体重,使血糖恢复正常;已有糖尿病患者,在生活方式的干预下,加用降糖药物,使糖化血红蛋白(HbA1c) < 6.5%。在此,可以考虑合理应用改善胰岛素敏感性利于调脂的药物如:噻唑烷二酮类药(thiazolidinediones)、二甲双胍。

(5)促栓状态:高危患者启用低剂量阿司匹林,已有粥样硬化心血管病而对阿司匹林禁忌者用氯吡格雷。中度高危者考虑低剂量阿司匹林预防。

(6) 促炎状态:生活方式治疗。

(三) 其他

1. 急性冠状动脉综合征时的降脂治疗 因急性冠状动脉综合征或行 PCI 收住院治疗的患者,应在住院后立即或 24 小时内进行血脂测定,并以此作为治疗的参考值。急性冠状动脉综合征属于极高危,无论患者的基线 TC 和 LDL-C 值是多少,都应尽早给予他汀类药物治疗,他汀类药物的剂量可以较大,如无安全性方面的不利因素,可使 LDL-C 降至 $<2.07\text{mmol/L}$ (80mg/dl) 或在原有基线上降低 40% 以上。

2. 重度的高胆固醇血症 如空腹血清 TC $\geq 7.76\text{mmol/L}$ (300mg/dl) 或 LDL-C $\geq 5.18\text{mmol/L}$ (200mg/dl), 常见于明显基因异常者,如单基因型家族性高胆固醇血症(FH)、家族性载脂蛋白 B 缺陷症和多基因型高胆固醇血症等。对于这些情况,无论患者是否有冠心病或危险因素,都应积极进行治疗。对于 FH 患者,能有效降低胆固醇的药物首推普罗布考。对严重的高胆固醇血症患者,也可考虑联合用药措施,如他汀类药物加普罗布考、胆酸螯合剂、依折麦布、烟酸、贝特类等,以达到治疗的目标值。

3. 中度以上的高甘油三酯血症 对于 TG 升高治疗的策略取决 TG 升高原因和严重程度。为了防治冠心病,对于临界或轻中度高甘油三酯血症者,首要目标仍是降低 LDL-C,并使其达到目标值。TG 水平在 $1.70\sim 2.26\text{mmol/L}$ ($150\sim 199\text{mg/dl}$) 者,主要采取非药物治疗措施,减轻体重,增加体力活动。如 TG 水平在 $2.26\sim 5.65\text{mmol/L}$ ($200\sim 499\text{mg/dl}$) 者,非 HDL-C 成为治疗的次级目标。为了达到非 HDL-C 的目标值(LDL-C 的目标值 + 0.78mmol/L),需要药物治疗,加用烟酸类或贝特类。TG $\geq 5.65\text{mmol/L}$ (500mg/dl) 时,首要目的是通过降低 TG 来预防急性胰腺炎的发生,治疗选用贝特类或烟酸类。

4. 低高密度脂蛋白血症 HDL-C $< 1.04\text{mmol/L}$ (40mg/dl) 作为已有心血管疾病的患者,以及虽无心血管疾病临床表现而有多重危险因素聚集的高危患者的治疗起始值。①对于单纯低 HDL-C 的个体,应首先采用改善生活方式的措施,鼓励进行生活方式的改变包括戒烟、减轻体重、增加不饱和脂肪酸摄入、规律运动以及适量饮酒。②对低 HDL-C、低危 LDL-C 患者,或用他汀类药物后 HDL-C 仍低者,给烟酸类或贝特类治疗。③对低 HDL-C 且属高危者,宜用他汀类药物合并烟酸或贝特类药。

下列措施对升高 HDL-C 具有非常重要的作用:①减轻体重。②适量运动。③戒烟。④适量饮酒。

5. 混合型血脂异常的治疗 在以他汀类药物作为大多数血脂异常患者的首选治疗药物的基础上,联合另一种降脂药。

高低密度脂蛋白血症伴高甘油三酯血症患者,LDL-C 水平达标是首要的治疗目标,然后根据 TG 水平来选择治疗措施,即逐渐增加他汀类药物剂量以进一步降低 LDL-C 和使非 HDL-C 达标,然后加用另一种降脂药以降低 TG。如 LDL-C 已降至其目标水平,但 TG 水平 $> 5.65\text{mmol/L}$ (500mg/dl),通常需要小心加用一种烟酸或贝特以尽快降低 TG。如患者血清 TG 水平 $> 2.26\text{mmol/L}$ (200mg/dl),但 $< 3.39\text{mmol/L}$ (300mg/dl),可鼓励患者积极控制饮食,增加体力活动以及减轻体重等,或增加他汀类药物剂量以进一步降低 LDL-C 水平,可使非 HDL-C 达标。一般来说,混合型血脂异常患者,如果 TG 水平 $> 2.26\text{mmol/L}$ (200mg/dl)但 $< 4.57\text{mmol/L}$ (400mg/dl)时,首先使用他汀类药物,可使 TG 水平约降低 30%,在 LDL-C 达标后再根据血脂指标的变化选择单药治疗或联合药物治疗。在有动脉粥样硬化性心血管疾病,在此基础上根据 HDL-C 水平首先以生活方式改变伴严重高甘油三酯血症患者,通常需要联合他汀类与贝特类药物或他汀类与烟酸类药物。

高 LDL-C 伴显著低 HDL-C 患者,LDL-C 仍为达标的首要目标,在此基础上根据 HDL-C 水平首先以生活方式改变为主,必要时合用可升高 HDL-C 的贝特类或烟酸类,特别是存在代谢综合征时。他汀类与贝特类药物合用以非诺贝特为首选,以小剂量开始,在安全性监测下逐步调整剂量。

6. 老年人血脂异常的治疗 调脂治疗防治冠心病的临床益处不受年龄的影响,老年人易于发生药物相互作用和不良反应。因此,降脂药物剂量的选择需要个体化,起始剂量不宜太大,在监测肝肾功能和 CK 的条件下合理调整药物用量。

(曾玉杰)

第十七节 水电解质及酸碱平衡紊乱

临床表现

(一) 脱水和水中毒

1. 脱水 是指体液丢失,常伴有电解质特别是 Na^+ 的丢失,故常

伴有渗透压的改变。根据体液丢失的程度可分为轻、中、重度失水；根据水和电解质丢失的比例可分为低渗、等渗或高渗性脱水。

临床症状主要表现为口渴，但低渗脱水可不明显。中度脱水时，患者烦躁不安、精神不集中、软弱无力、声音嘶哑、皮肤黏膜干燥、尿量减少、心率增快。重度脱水时，皮肤弹性减低、乏力、思维能力下降、常有精神症状，严重者神志不清甚至昏迷。根据脱水轻重，血压可正常、低血压或休克、肾衰竭。

2. 水中毒 是指在病理或人为的条件下，水在体内储存过多，水与电解质比例失常，细胞外液增加，出现低钠血症，过多的水分进入细胞内，细胞内水分过多，则称之水中毒。

临床表现为乏力、嗜睡、表情淡漠、食欲减退、恶心、呕吐、头痛、肌肉疼痛、皮肤苍白、皮下水肿。血钠过低时，可出现焦虑不安、惊厥、偏瘫、昏迷，还可以出现脑疝症状。

(二) 高钠血症和低钠血症

1. 高钠血症 是指血钠 $> 145 \text{ mmol/L}$ ，血浆渗透压 $> 310 \text{ mOsm/L}$ ，可因摄入钠增加或水分减少所致，机体的钠可以是正常、增加或减少。高钠血症使细胞水移向细胞外，造成细胞内失水，引起以精神症状为主的表现，与高渗性脱水相似，症状轻重与血钠升高的速度和程度有关。严重高钠血症可有神志恍惚、嗜睡、易激动、烦躁不安或精神淡漠、肌张力增高、腱反射亢进、抽搐、癫痫样发作、昏迷以致死亡。

2. 低钠血症 指血钠 $< 135 \text{ mmol/L}$ 。机体总的钠可以是减少、正常或稍有增加。其临床表现取决于血钠降低的程度和速度。缺钠性和稀释性低钠血症的症状与低渗性脱水、水中毒相似。轻度低钠表现为神情倦怠、表情淡漠、站立时昏倒；中度可有恶心呕吐；重者成木僵状态、恶心、呕吐甚至昏迷。消耗性低血钠临床表现主要是原发病的表现。

(三) 高钾血症和低钾血症

1. 高钾血症 是指血钾 $> 5.5 \text{ mmol/L}$ 。主要表现为钾离子对心肌和骨骼肌的毒性作用，包括心律失常、肌无力或瘫痪。早期心电图可出现 T 波高尖。

2. 低钾血症 指血钾 $< 3.5 \text{ mmol/L}$ 。早期排除了血液浓缩、稀释、向细胞内转移等因素后，血钾低反映体内缺钾。主要表现为肌无力或麻痹，心脏的表现为心律失常，心电图可出现 T 波低平或倒置、ST 段压低、出现 U 波或 U 波明显。

(四) 酸中毒

体内酸性物质产生过多或酸性物质不能经呼吸道和肾脏排出体外,或碱性物质排出增多,使体内 pH 下降, H^+ 上升,称为酸中毒。如果是中枢抑制、呼吸道阻塞或哮喘所致,伴有 CO_2 潴留,称为呼吸性酸中毒。否则就是代谢性酸中毒。主要是原发病的表现,伴随的高钾血症可有心律失常。

特别提示

糖尿病酮症酸中毒时呼气中有烂苹果味,尿毒症则有尿味。

(五) 碱中毒

体内酸性物质(H^+)丢失过多或碱性物质 HCO_3^- 增多,使体内 pH 上升,称为代谢性碱中毒。如果通气过度, CO_2 排出过多致 pH 上升,称为呼吸性碱中毒。

特别提示

主要是原发病的表现,由于碱中毒时游离钙浓度下降,可出现低钙抽搐。伴低血钾时可出现软瘫,碱中毒可增加血红蛋白氧亲和能力,导致组织缺氧。

诊断与鉴别诊断

通过血离子、血气分析和临床的一些症状和体征,水、电解质和酸碱平衡的诊断不是很难的,主要是要重视有关检查。了解体内的物质平衡的破坏可能是摄入减少(增多)、排出增多(减少)、分布异常。内分泌系统、肾脏、呼吸系统的检查是重点。这些异常可能是其他疾病的一个重要表现或主诉,我们要从中找到原发病的证据。如顽固性低血钠可能是肾上腺皮质功能低下的表现,而低血钾则可能是原发性醛固酮增多症的表现。

治疗

- (1) 原发病的治疗;
- (2) 补充水或电解质;
- (3) 补充碱性物质;

(4) 增加增多物质的排出等。

(萧建中 杨兆军)

第十八节 丘脑下部、垂体分泌腺功能检查

实施注意事项

(1) 为减少连续抽血的痛苦及预防感染,使用蝶形头皮针以肝素溶液冲灌防止凝血,采血时须先将前端肝素血溶液约 0.5ml 抽掉。

(2) 所谓基础状态是指隔夜禁食、心情放松平躺于安静的检查室、清醒不睡,有时需停药几天,最好有三个检体取得平均值。

(3) 血清样本采血于红色盖的玻璃管;血浆样本:加肝素、加柠檬酸、加 EDTA、加蛋白酶抑制剂、即刻放入冰浴、使用聚乙烯试管。以上各步骤有时须合并使用。

(4) 采血时间:有随意、8AM、4PM、11PM 或每 15 分钟等。再注射前必须有基础激素值。

(5) 注明每次检查时间、顺序、姓名、病案号。

(6) 送标本至内分泌研究室、生化室或同位素实验室。

(7) 当有动态功能试验要做时,要排定一顺序使做完的试验不影响以后试验结果的判断。

(8) 注意患者是否有副作用,一些禁忌证必须避免,如老年心绞痛、癫痫、脑中风患者不能行胰岛素低血糖试验。

动态内分泌检查优点

(1) 检测亚临床内分泌疾病。

(2) 测定内分泌器官的储备能力。

(3) 测定内分泌轴负反馈是否完整。

动态内分泌检查可能的缺陷

(1) 其他药物对试验药物可能的影响:如苯妥英钠加速地塞米松的代谢,导致假的阴性地塞米松抑制试验结果。

(2)在受体水平的干扰如糖尿病高血糖抑制生长激素分泌、糖尿病胰岛素抵抗使血糖刺激胰岛素分泌受抑、钙通路的抑制剂可使皮质醇对皮质激素反应减少、脑垂体激素对丘脑下部激素释放激素反应减少、胰岛素对血糖反应减少;茶碱可使 cAMP 增加导致 TSH 对 TRH 反应增加,但减少 GH 对 GHRH 的反应。

(3)注意测定激素方法的敏感度及特异度。

(4)个别差异如年龄、性别、月经周期、种族、试验的时间及各日之间的差异仍须考虑。

(5)生理因素如年龄、性别、空腹与否、肥胖、运动、紧张压力、怀孕等也影响结果。

(6)药物的影响。

(7)伴有疾病的影响。

刺激试验

(一)TRH 刺激试验

目的:脑垂体 TSH 细胞对 TRH 的反应。

步骤:以 400 μ g 甲状腺释放激素静脉注射,在 0、15、30、60、120 分钟分别抽血测促甲状腺素 TSH 或催乳素 PRL。

判读: Δ TSH \geq 7mU/ml。TSH 上升至 2~4 倍基础值。

峰值在 15~30 分钟、120 分钟时须降至峰值一半以下。

(二)GnRH 试验

目的:促性腺激素细胞对 GnRH 的反应。

步骤:以 100 μ g 性激素释放激素静注,抽血时间如上,测定 FSH、LH。

判读:最少在基础值 2 倍以上。

高峰在 60 分钟内。

FSH 在正常人可能无反应。

女性随月经周期反应程度有异。

(三)克罗米芬(clomiphene)试验

目的:检测丘脑下部-垂体-性腺轴的完整性。

步骤:克罗米芬 50mg,一日 2 次,口服 7 天之后测 FSH、LH。

判读:FSH、LH 最少须在基础值 2 倍以上。

(四) HCG 试验(男性)

目的:测定性腺的储备。

步骤:HCG/瓶 1500U 肌注 5 天,测睾丸酮。

判读:睾丸酮须上升 2 倍以上。

(五) 胰岛素低血糖试验

目的:测丘脑下部 - 生长激素及丘脑下部 - 垂体 - 肾上腺轴的完整性。

步骤:患者隔夜禁食后静脉注射 0.1 ~ 0.15U/kg BW 胰岛素,测定血糖、生长素、皮质醇、泌乳素,若发生低血糖须以 50% 糖水静注中止试验,唯须于中止前,再抽一次血。有癫痫或冠心病史者为禁忌证。

判读:皮质醇须 $>20\mu\text{g}/\text{dl}$ 。或增加 $10\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上。

生长素 $>7\text{ng}/\text{ml}$ 或增加 $5\text{ng}/\text{ml}$ 以上。

(六) 皮促素刺激试验

目的:肾上腺皮质的储存。

步骤:以 Cortrosyn depot 每天 0.2ml,一日 2 次肌注 2 天后测皮质醇。

判读:皮质醇上升至 2 倍以上,或 $>20\mu\text{g}/\text{dl}$ 或上升超过 $7\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上。

抑制试验

(一) 地塞米松(dexamethasone)抑制试验

目的:测试丘脑下部 - 垂体 - 肾上腺轴负反馈的完整性。

步骤:早 8 点测基础值,隔夜:1mg 地塞米松于晚 11 点口服。

低剂量:0.5mg,每 6 小时 1 次,服 2 天。

高剂量:2mg,每 6 小时 1 次,服 2 天。

测量隔晨 8 点皮质醇。

判读:低于基础值一半或 $<5\mu\text{g}/\text{dl}$ 。

(二) 口服葡萄糖耐量试验

目的:测试丘脑下部 - 垂体 - 生长素细胞轴负反馈的完整性。

步骤:基础值,75g 葡萄糖口服后,每 30 分钟测血糖及生长激素。

判读:生长激素于 90 或 120 分钟须 $<2\text{ng/ml}$ 。

(三) 溴隐亭(Bromocriptine) 试验

目的:测试乳促素细胞多巴胺的反应。

步骤:口服溴隐亭 2.5mg 后 0、1、3、6 小时测泌乳素。

判读:降低基础值一半以上为有反应。

(萧建中 李光伟 杨兆军)

第八章

风湿性疾病

第一节 绪 论

风湿病(rheumatic diseases)是泛指影响骨、关节及其周围软组织(肌肉、滑囊、肌腱、筋膜等)的一组疾病,也有人称之为胶原病、结缔组织病或自身免疫病。实际上这几个概念互相重叠,但并不等同。风湿性疾病包含了胶原病、结缔组织病及部分自身免疫病,此外还包含了上述范围以外的疾病,如感染性疾病(莱姆病、Whipple病、淋菌性关节炎等)、代谢性疾病(痛风、假性痛风等)、血液性疾病(血友病、白血病等)、内分泌性疾病(肢端肥大症,甲状旁腺功能亢进等)、遗传性疾病(黏多糖病、先天性软骨发育不全等)、肿瘤性疾病(肥大性骨关节病、多发性骨髓瘤等)等。

特别提示

我国还有一个特点,就是中医和西医、医生和患者虽然都谈“风湿病”,但所指的内涵可能并不一致。如骨关节炎和系统性红斑狼疮都是风湿病,但它们的发病机制、临床表现、治疗和预后都有极大差别,因此不能只满足风湿病这一诊断,应尽量弄清是风湿病中的哪一种疾病。

风湿病常累及多器官和多系统,而且可能以某一器官受累为主要临床表现,因此患者可能到相应科室就诊。对于大多数内科医师而言,此类疾病偶可遇到,但常感有些陌生,不知如何诊断和处理。本章节的目的在于给非风湿病专业医师一个简单实用的风湿病诊治纲要,可以随身携带,以备不时之需。

应该如何学习呢?

- (1) 风湿科病房实习时,应把握每一个个案好好学习,至少要掌握常见风湿病(SLE、RA、AS和痛风)的临床表现、诊断标准、处理原则。
- (2) 了解风湿病的常用化验的原理、正常值和临床意义。
- (3) 掌握常用风湿病药物的适应证、用法和副作用。

应注意什么？

(1)非风湿病专业医师,遇到多器官和多系统受累患者,又不能用本科常用的诊断解释疾病的全貌时,应想到它可能是风湿病。

(2)风湿病患者的病史往往很长,多次就医,化验检查资料很多,医生应耐心了解病史,仔细看完所有资料,切忌不掌握资料就贸然下结论。

(3)要观察治疗的疗效,也要注意观察副作用。

(4)不要把治疗过程中出现的发热或病情恶化都归结于病情复发而马上增加类固醇用量,应找出可能的促发因素,对症下药。

(吴东海)

第二节 常见风湿病的症状诊断及处理

概念

风湿病主要指累及骨、关节及其周围软组织的一组疾病,而且大多数风湿病有全身性表现,并可出现多个器官损害,曾有“胶原病”,“结缔组织病”等名称。到目前为止,绝大多数风湿性疾病的病因和发病机制仍不清楚,诸如感染、遗传等均可能和风湿病发病相关,患者一般表现为自身免疫系统功能紊乱,其体内可检测出多种自身抗体,这些抗体在风湿性疾病的诊断中具有重要价值。

风湿病的常见症状

(一)全身表现

常见有全身乏力、晨僵、发热、消瘦、疼痛等症。多见于系统性红斑狼疮,各种关节炎,多发性肌炎及皮炎,如出现发热,除原发病外,需排除各种病原体所引起的感染性发热。

(二)皮肤、骨及关节病变

多形性、多变性的皮疹、脱发、黏膜溃疡、关节痛、关节肿胀、关节积液、滑膜炎、骨侵蚀及骨破坏、关节畸形。系统性红斑狼疮易出现皮疹

及脱发,黏膜溃疡,侵蚀性关节病变多见于类风湿关节炎。

(三) 受累脏器表现

1. 心血管系统 心肌炎,心包积液,肺动脉高压,雷诺现象,动脉炎,静脉炎,高血压等。多见于系统性红斑狼疮,抗磷脂综合征,混合性结缔组织病,系统性硬化。

2. 呼吸系统 肺泡炎,肺炎,肺间质纤维化,胸膜炎,胸腔积液。往往出现于系统性红斑狼疮,干燥综合征,多发性肌炎/皮肌炎等症。

3. 消化系统 恶心呕吐,腹痛腹泻,消化道出血,肠梗阻,腹腔积液。最多见于系统性红斑狼疮,而吞咽困难,呛咳是多发性肌炎及皮肌炎患者的常见主诉。

4. 泌尿系统 血尿,蛋白尿,肾性高血压,肾性浮肿,90%以上的系统性红斑狼疮患者出现肾损害,亦见于多种血管炎,硬皮病,干燥综合征,类风湿关节炎。

5. 神经系统 出现精神及神经症状,如幻觉、躁动、谵妄、癫痫大发作、脑梗死、脑出血、周围神经病变,绝大部分在系统性红斑狼疮患者中出现。

6. 血液系统 可表现为溶血性贫血,白细胞及血小板减少,以系统性红斑狼疮患者表现最为突出,部分干燥综合征,类风湿关节炎病例也可出现,成人斯蒂尔病则有血白细胞升高。

常见风湿性疾病

风湿性疾病目前尚无一致公认的分类方法,而且对疾病的认识不断深入,分类方法也在不断变化,现将常见风湿病列举如下:

1. 类风湿关节炎
2. 红斑狼疮
 - (1) 盘状红斑狼疮;
 - (2) 亚急性皮肤型狼疮;
 - (3) 系统性红斑狼疮;
 - (4) 药物性狼疮。
3. 硬皮病
 - (1) 局限性硬皮病;
 - (2) 系统性硬化;
 - (3) CREST 综合征。
4. 多发性肌炎/皮肌炎/无肌病性皮肌炎

5. 系统性血管炎
 - (1) 结节性多动脉炎;
 - (2) 显微镜下多血管炎;
 - (3) 过敏性肉芽肿性血管炎;
 - (4) 韦格纳肉芽肿;
 - (5) 大动脉炎;
 - (6) 白塞病。
6. 干燥综合征
7. 脊柱关节病
 - (1) 强直性脊柱炎;
 - (2) 瑞特综合征;
 - (3) 肠病性关节炎;
 - (4) 牛皮癣性关节炎。
8. 混合性结缔组织病
9. 成人 Stills 病
10. 晶体性关节炎
11. 其他

常见风湿病的诊断

风湿病的临床表现多种多样,不同脏器受损则出现相关症状,有时出现误诊,如肾损害明显的患者,如果缺乏其他症状,可能被诊断为肾小球肾炎。临床曾有狼疮脑病被诊断为精神分裂症的事例。急性痛风发作有时被当作丹毒进行治疗。因此,风湿病需要结合临床表现、血清学结果、超声波、放射影像学甚至病理学检查方能作出诊断。而血清学抗核抗体及自身抗体测定在风湿病的诊断中具有重要意义(表 8-1)。

表 8-1 常见风湿病与自身抗体的关系

风湿病	易出现的抗体
类风湿关节炎	RF AKA APF CCP
系统性红斑狼疮	ANA ds-DNA SM RNP SS-A SS-B RF
系统性硬化	ANA RNP Scl - 70
多发性肌炎/皮肌炎	PM - 1 DM - 1 Jo - 1
血管炎	ANCA ANA
干燥综合征	ANA RNP SS-A SS-B RF
脊柱关节病	HLA - B27(白细胞抗原)
混合性结缔组织病	ANA RNP

治疗原则

风湿病是慢性进行性疾病,病程可能伴随患者终生,治疗亦往往需数年或更长时间。目前尚缺乏根治方法,只能做到尽快缓解症状,防止畸形发生,提高生活质量和维护患者的社会功能。其中药物治疗是最基本的手段,其他如手术治疗、物理治疗、康复治疗、心理治疗可与药物治疗配合进行。

(一) 非甾体类抗炎药(NSAIDs)

(1)传统的非甾体类抗炎药包括水杨酸类、吲哚美辛、萘丁美酮、双氯芬酸、丙酸类等数十种药物,具有抗炎止痛、消肿退热、缓解症状的作用,是最常用的对症治疗药物,可用于各种性质的关节炎,但均有较明显的胃肠道副作用,如恶心、上腹痛、腹胀、消化性溃疡,甚至消化道出血及穿孔。亦有肝损害、白细胞和血小板减少的报道,长期应用可能导致肾间质病变。应尽量避免长期及二种以上同时应用。

(2)近年不断上市的选择性COX-2抑制剂,如塞来昔布,一定程度上减少了传统非甾体类抗炎药的胃肠副作用。但长期应用亦可能出现心血管方面的副作用,应谨慎使用。

(3)非甾体类抗炎药不能阻止风湿性疾病病变的继续发展。

(二) 糖皮质激素

有很强的抗炎和免疫抑制作用,用于多种自身免疫性疾病的治疗。最多用于系统性红斑狼疮,尤其是狼疮肾炎、狼疮脑病等重症狼疮,多发性肌炎或皮肌炎,混合性结缔组织病,多种血管炎病变。

用药方法:口服泼尼松 $0.5 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,以清晨一次给药为宜,可减少肾上腺皮质功能抑制等毒副作用,维持2~8周后可根据病情减量,可按每1~2周减量10%进行,最终以维持量 $5 \sim 15\text{mg}/\text{每日}$ 维持治疗。也可根据病情调整用法,如病情需要可给予甲基泼尼松龙 $500 \sim 1000\text{mg}/\text{日}$ 静脉滴注连续3~5日,随后给以口服剂量治疗,必要时可每月重复一次,共2~3次。原则上尽量选择生物半衰期短的药物,选择能每天1次使用的药物。

糖皮质激素的副作用包括:向心性肥胖、痤疮、多毛、高血压、类固醇性糖尿病、钠水潴留、诱发及加重感染、消化道溃疡、精神异常、类固醇性肌炎、骨质疏松、甚至骨坏死,应加以预防,必要时停药。

各种糖皮质激素抗炎和剂量换算见表8-2。

表 8-2 常用糖皮质激素剂量换算

激素种类	等效抗炎剂量	抗炎强度
氢化可的松	20	1
泼尼松	5	4
泼尼松龙	5	4
甲泼尼龙	4	5
地塞米松	0.75	25

(三) 免疫抑制剂

与激素合用可减少激素的用量,从而降低激素的副作用,对某些重症或合并脏器损伤的风湿病,与激素合用可获得更好的治疗效果。

1. 环磷酰胺 主要用于系统性红斑狼疮、狼疮肾炎、多发性肌炎/皮肌炎、各种血管炎,口服 $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,或静脉冲击给药, $500 \sim 800\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,每月 1 次。副作用有恶心呕吐、白细胞及血小板减少、肝功异常、脱发、出血性膀胱炎、不育等。应定期检查血象、肝功,静脉给药时应嘱患者多喝水,有生育打算的患者应避免使用。一般认为总量不宜超过 12g。

2. 甲氨蝶呤 主要用于类风湿关节炎,多发性肌炎/皮肌炎,成人 Stills 病等。口服或静脉注射, $7.5 \sim 20\text{mg}$,每周 1 次。常见副作用有恶心呕吐、肝毒性、白细胞及血小板减少,需定期监测肝功及血象。

3. 雷公藤多苷 主要用于类风湿关节炎、狼疮肾炎、口服 $30 \sim 60\text{mg}/\text{d}$,副作用有白细胞及血小板减少、肝功异常、皮肤变黑、闭经等。建议育龄期女性患者尽量减少使用。

4. 羟氯喹 用于盘状狼疮、亚急性皮肤型狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征,对皮疹及关节炎效果较好,口服 $200 \sim 400\text{mg}/\text{d}$,副作用有皮疹、恶心、视网膜病变。

5. 来福米特 主要用于治疗类风湿关节炎,近来试用于强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎等症,口服 $10 \sim 20\text{mg}/\text{d}$,副作用包括恶心、腹泻、皮疹、血小板及白细胞下降、肝功异常等。

6. 硫唑嘌呤 多用于多发性肌炎/皮肌炎、类风湿关节炎、狼疮性肾炎、血管炎等。口服 $50 \sim 100\text{mg}/\text{d}$,副作用多见骨髓抑制、恶心、肝毒性。

7. 环孢素 A 主要用于系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、某些血管炎的治疗,口服 $2 \sim 5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,副作用有肾毒性、高血压、多毛、牙龈增生等。

8. 吗替麦考酚酯(骁悉) 主要用于系统性红斑狼疮、狼疮肾炎的治疗。口服1~2g/d。副作用较少,常见恶心、腹泻、白细胞及血小板减少。

9. 沙立度胺 一般用于强直性脊柱炎、白塞病的治疗,口服50~100mg/d,副作用有困倦、末梢神经感觉异常等。

(四) 生物制剂

包括抗肿瘤坏死因子抗体、抗肿瘤坏死因子抗体-受体融合蛋白、CTLA-4 抗体融合蛋白、CD-20 抗体及白介素-1 拮抗剂等生物制剂目前已正式用于类风湿关节炎及强直性脊柱炎的临床治疗,有效率可达50%~70%以上。生物制剂用于系统性红斑狼疮的治疗目前正处于临床试验中,也有个案报道治疗血管炎及肌炎有效。副作用可见诱发感染、结核、过敏及肝功异常等,乙肝及丙肝感染者禁用。

(五) 其他治疗

除以上药物外,目前临床常用的还有:

1. 免疫球蛋白 用于系统性红斑狼疮重症病例,如合并重症血小板减少、自身免疫性溶血性贫血、狼疮脑病、狼疮肾炎以及多发性肌炎/皮肌炎等。采用大剂量静脉注射,300~500mg/(kg·d),连用3~5天,可有过敏等副作用,有致急性肾衰的个案报道。

2. 血浆置换或吸附 用于重症自身免疫性疾病的治疗,尤其血浆中自身抗体水平较高的患者,需给予其他免疫抑制剂进行后续治疗。

3. 骨髓移植 用于难治性系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、硬皮病等症,一般采用自体骨髓移植。并需要以免疫抑制剂维持治疗。

(赵孟君)

第三节 类风湿关节炎

概念

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis RA)是一种主要以关节及滑膜受累,病因不明的自身免疫性疾病。以手足小关节炎最常见,可致残,

严重者可丧失劳动及生活自理能力。

诊断

(一) 临床表现

本病多发于 20~40 岁女性,通常起病缓慢,多表现为双手(足)的近端指(趾)间关节或掌指(趾)关节,或腕(踝)关节的肿胀,疼痛。伴明显晨僵,一般超过 60 分钟。少数患者可以肩关节炎或膝关节炎首发。可伴有发热,乏力,部分患者并发干燥综合征,表现为口干、眼干等症。除关节炎外,还可出现类风湿结节、肺间质纤维化,血管炎,肾脏损害等关节外表现。Felty 综合征是类风湿关节炎的一个特殊类型,除关节炎外,患者表现有肝脾肿大,严重贫血及白细胞血小板减少。

(二) 实验室检查

患者出现血沉快,C-反应蛋白增高,轻中度贫血,白细胞轻度增高,部分早期或轻症患者可正常。约 80% 以上的患者 RF 阳性,但其特异性较差。而抗核周因子抗体(AKA),抗角质层抗体(APF),抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)可以出现于某些不够临床诊断标准的早期类风湿关节炎患者血清中,且特异性达 90% 以上。目前已广泛应用于临床,可以为患者提供早期诊断依据。部分患者 ANA,抗 ENA 抗体阳性,尤其多见于并发干燥综合征患者。

(三) 影像学检查

发病最初 3 年内约 70% 患者出现 X 线可见的骨和关节破坏,表现有骨质疏松,关节面下囊性变,关节面骨质破坏,关节间隙狭窄等。近年研究发现,在未出现 X 线改变前,核磁及 B 超即可发现滑膜增厚或软骨破坏。

(四) 诊断标准

目前通常采用 1987 年 ARA 所修订的分类标准。

- (1)晨僵 > 1 小时;
- (2)三个或三个以上部位的关节炎;
- (3)手的关节炎;
- (4)类风湿结节;

(5) 类风湿因子阳性;

(6) X 线改变。

1~4 项持续 6 周以上,具有四个或四个以上表现即可诊断。但按以上标准早期诊断类风湿关节炎有一定困难,患者有时因此丧失早期治疗的机会,故目前有以 CCP 抗体作为早期诊断指标的趋势。

鉴别诊断

(一) 风湿性关节炎

一般起病急,四肢大关节受累为主,呈游走性,非致残性关节炎,抗“O”升高而类风湿因子阴性。以上可与类风湿关节炎鉴别。

(二) 强直性脊柱炎

青年男性发病较多,主要侵犯骶髂关节,外周关节受累则以下肢关节为主,类风湿因子阴性,90%~95% HLA-B27 阳性,骶髂关节和脊柱的 X 线改变对诊断极有价值。这些特点均不同于类风湿关节炎。

(三) 骨性关节炎

主要累及膝、脊柱等负重关节,无游走性,手骨关节炎病变主要位于远端指间关节,类风湿因子阴性,X 线以骨质增生为主。

(四) 痛风

男性多见,发病急骤,好发于足的第一跖趾关节,伴高尿酸血症。

治疗

(一) 非甾体类抗炎药

是类风湿关节炎的基本治疗用药,需注意长期应用时的副作用。

(二) 糖皮质激素

不影响类风湿关节炎的自然病程,但以下情况可以考虑使用:

(1) 免疫抑制剂起效之前;

(2) 非甾体类抗炎药或免疫抑制剂治疗无效的顽固性滑膜炎,泼

尼松 5 ~ 20mg/d;

(3)严重的关节外症状,如血管炎等,一般予泼尼松 1mg/(kg·d)。

(三)免疫抑制剂

可以延缓软骨破坏和骨质侵蚀的发生,但起效较慢,一般需 1 个月以上。目前主张在疾病早期联合用药,两种或两种以上共同使用。常用甲氨蝶呤 7.5 ~ 15mg,每周 1 次,口服或静注。雷公藤多苷 10 ~ 20mg,每日 3 次。羟基氯喹 100 ~ 200mg,每日 2 次,来氟米特 20mg,每日 1 次。

(四)生物制剂

生物制剂治疗类风湿关节炎起效快,疗效明显,有效率高,而且可延缓骨及关节的破坏,临床应用越来越广泛。目前可用的处方药物有抗肿瘤坏死因子抗体,每次 200mg 溶于 250ml 生理盐水中静脉滴注,每 4 ~ 8 周 1 次。重组人肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白每次 50mg 溶于 4ml 注射用水,分别于两个部位皮下注射,每周 1 次。但费用昂贵。

以上药物均须严密监测副作用,如骨髓抑制,肝肾功能损害,发生各种感染等。

(五)外科治疗

包括滑膜切除术、关节融合术、人工关节置换术等,可于内科治疗无效时酌情进行。

(赵孟君)

第四节 系统性红斑狼疮

概念

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种人体多个脏器受累的全身性疾病,病因不明,可能与遗传、免疫功能紊乱、内分泌异常、环境因素等有关。多发于育龄期的妇女。其受累器官多,临床表现多种多样,疾病谱由轻至重,严重者可危及生命。

诊断

常用 SLE 诊断标准(1982 年美国风湿病学会修订)。

(一) 临床表现

一般有乏力、消瘦、关节炎或关节痛、发热、水肿等症,皮肤受累时出现脱发、日光过敏、蝶形红斑,盘状红斑等,为系统性红斑狼疮较特异的表現,心血管系统受累则出现心包(积液)炎、血管炎及心肌炎、静脉血栓形成、肺动脉高压等,呼吸系统受累出现肺炎、间质性肺炎、胸膜炎或胸腔积液、出血性肺泡炎等,消化系统受累则可有肝脾肿大、腹痛、腹泻、血便,血液系统受累时表现为溶血性贫血、血小板减少、白细胞减少。临床中肾脏受累最多见,可出现血尿、蛋白尿甚至肾功能不全等,神经系统损害往往表现为精神症状,如妄想、躁狂、抑郁等,部分患者可出现脑梗死或脑出血,以及周围神经损害导致的麻痹或感觉异常等。也有部分中枢神经系统受累的患者仅出现头痛、恶心、呕吐等颅压增高的表现。

(二) 实验室检查

血常规可见血色素下降,白细胞减少,血小板减少,尿常规见大量红细胞,脓细胞(需排除感染),管型,尿蛋白阳性,24 小时尿蛋白定量超过 0.5g,血沉增快,C-反应蛋白轻度升高,可有转氨酶升高、低蛋白血症,肾脏病变严重时肌酐及尿素升高,补体 C3、C4 降低,血清中多种自身抗体阳性,如 ANA、抗 ENA、抗 ds-DNA、ACL、ANCA、RF 等。存在狼疮脑病时,可有脑脊液压力升高,脑脊液常规检查可有白细胞轻度升高,脑脊液生化检查蛋白轻度升高,糖降低。

(三) 辅助检查

超声可见心包积液、胸腔积液,X 线胸像可见肺部阴影或间质病变。肾脏病理可见肾小球病变及补体和免疫复合物大量沉积。头颅核磁及 CT、脑电图在狼疮脑病患者可出现异常改变。

(四) 诊断标准

常用 SLE 诊断标准(1982 年美国风湿病学会修订)。

特别提示

- (1) 颊部红斑。
- (2) 盘状红斑。
- (3) 日光过敏。
- (4) 口腔或鼻咽部无痛性溃疡。
- (5) 关节炎:为非侵蚀性,累及2个或2个以上的周围关节。
- (6) 浆膜炎:胸膜炎或心包炎。
- (7) 肾脏病变:蛋白尿 $> 0.5\text{g}/24\text{h}$ 或 + + +, 细胞管型。
- (8) 神经系统损害:癫痫或精神病。
- (9) 血液系统损害:溶血性贫血,或白细胞减少,或血小板减少,两次以上检验结果证实。
- (10) 免疫学检查异常:狼疮细胞阳性,或抗 ds-DNA 抗体阳性,或抗 Sm 抗体阳性,或梅毒血清假阳性反应。
- (11) 抗核抗体阳性,除外药物性狼疮综合征。

如患者具有以上表现中的4项即可考虑诊断。

治疗

1. 一般治疗 需避免日晒,注意休息等。
2. 非甾体类抗炎药 如患者仅有发热、皮疹、关节炎等症状时,可使用非甾体类抗炎药治疗,可依照药效、副作用、有无过敏、费用等酌情选择,不宜用于有肾脏损害患者。需要监测其肝肾毒性。如无效可加用小剂量激素。
3. 羟氯喹 对于系统性红斑狼疮的皮疹、日光过敏、关节炎、关节痛、脱发等效果较好,并可用于局限性及亚急性皮肤型红斑狼疮的治疗。皮肤损害可在数天之内得到改善,但往往需要6~10周,甚至更长时间,才可见关节炎症状减轻。对于发热、肾损害、脑病以及血液系统损害无明显疗效。一般予200mg,一日2次,3~6个月后减量维持。副作用可见皮肤瘙痒、恶心、视网膜毒性,应定期做眼底和视野检查。
4. 糖皮质激素 如患者表现为较重的病变,出现肾炎、脑病、血液系统损害、心肌炎、浆膜炎等,应积极给予激素治疗,一般按泼尼松 $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,晨起一次顿服,必要时可分次服用。在病情控制后(一般4~8周)开始缓慢减量,以1~2周减10%原剂量或以下,过快易导致复发。在肾功能急剧恶化、脑病、严重的溶血性贫血等情况下,可用

甲基泼尼松龙 500 ~ 1000mg/d, 连用 3 ~ 5 日, 静脉冲击治疗, 随后给予口服激素治疗, 泼尼松 0.5 ~ 1mg/(kg · d)。在进行大剂量静脉冲击治疗时, 需监测患者的血压、脉搏等。

5. 免疫抑制剂 当患者有以下情况时: ①激素治疗无效; ②严重的激素副作用程度; ③重症系统性红斑狼疮; ④激素依赖型病例, 应加用免疫抑制剂。目前常用环磷酰胺 500mg/m² 体表面积, 每月一次静脉注射或 50mg/次, 一日 2 次口服, 甲氨蝶呤、雷公藤多苷、环孢素 A 及骁悉、硫唑嘌呤也可试用。一般认为静脉注射较口服毒性更低。

特别提示

如果系统性红斑狼疮患者有抗磷脂抗体阳性和血栓形成等表现, 则须加用抗凝药物治疗, 如小剂量阿司匹林、低分子肝素等。

当狼疮肾炎进入尿毒症期, 患者往往无明显临床及实验室的疾病活动表现, 可以血透或肾移植维持生命。

系统性红斑狼疮患者一般不主张生育, 妊娠或分娩可能加重病情。

6. 大剂量免疫球蛋白 静脉注射、血浆置换或血浆吸附疗法、骨髓移植目前多用于重症或难治性系统性红斑狼疮。

7. 生物制剂 在系统性红斑狼疮治疗中的应用仍处于临床观察中。

8. 如果系统性红斑狼疮患者有抗磷脂抗体阳性和血栓形成等表现, 则须加用抗凝药物治疗, 如小剂量阿司匹林、低分子肝素等

9. 当狼疮肾炎进入尿毒症期, 患者往往无明显临床及实验室的疾病活动表现, 可以血透或肾移植维持生命

系统性红斑狼疮患者一般不主张生育, 妊娠或分娩可能加重病情。

(赵孟君)

第五节 成人斯蒂尔病

概念

成人斯蒂尔病(Adult onset Still's disease)也称成人型幼年性类风湿

关节炎。病因不明,各年龄组均有发病,发热为最常见症状,常伴有皮疹,关节炎(关节痛)亦多见,也可出现咽痛,浅表淋巴结及肝、脾肿大。血白细胞计数明显升高,对糖皮质激素治疗反应较好,易复发。

诊断

(一) 临床表现

常见发热,热型不规律,一般高于 38°C ,发热时常伴皮疹,多为充血性,多位于颈部、胸部及关节周围,往往热退疹退。少数为湿疹样皮疹,持续存在,伴瘙痒。部分患者出现关节炎(关节痛)。发热、皮疹、关节炎为成人斯蒂尔病三大典型症状,可同时或先后出现,询问病史时须加以注意。可有咽痛,体检可发现浅表淋巴结及肝脾肿大。三分之一患者有心包炎、胸膜炎。

(二) 实验室检查

血常规可见白细胞明显升高,常常超过 $15 \times 10^9/\text{L}$,甚至可出现类白血病样反应。可有血沉增快,C-反应蛋白增高,铁蛋白增高,而抗核抗体及类风湿因子一般为阴性。血培养阴性。部分患者可出现明显肝脏损害,出现黄疸,ALT,AST升高。但本病无特异性实验室指标改变。

(三) 诊断标准

本病为排除性诊断。确诊主要依据临床表现,在排除感染性疾病、恶性肿瘤、其他自身免疫性疾病后,可参考以下诊断标准。如患者具备该诊断标准三项以上,且其中二项为主要标准,可诊断该病(表8-3)。

表8-3 成人斯蒂尔病诊断标准

主要标准	次要标准
体温 39°C 以上超过1周	咽痛
血白细胞计数 $>10 \times 10^9/\text{L}$ 且中性粒细胞 $>80\%$	淋巴结肿大
典型皮疹	脾大
关节痛超过2周	ANA RF 阴性
	肝功能异常(ALT AST增高)

鉴别诊断

因缺乏特异性诊断指标,主要依靠临床表现,故必须排除其他具有发热、皮疹和关节炎的疾病才能考虑本病。

(一) 败血症

常为弛张热,有明显寒战,高热可达 39°C 以上,中毒症状明显,皮肤淤点,细菌血培养或骨髓培养阳性,可有原发感染灶,抗菌药物治疗有效,以上均有别于成人斯蒂尔病。

(二) 淋巴瘤

特点为进行性淋巴结肿大,质韧,有粘连,热型可为持续性或周期性,皮疹往往为浸润性改变,皮肤或淋巴结活检以及骨髓穿刺可证实诊断。

(三) 系统性红斑狼疮

以多系统损害为主要表现,有白细胞及血小板减少,血液中存在多种自身抗体,补体C3、C4降低,有肾损害,均不同于成人斯蒂尔病。

治疗

约 $1/3$ 的患者属轻症,使用非甾体类抗炎药即可控制病情,如双氯芬酸钠 25mg ,一日3次或萘丁美酮 1.0g ,每日1次。另外 $2/3$ 的患者通常需使用糖皮质激素才能彻底控制病情。常用泼尼松 $0.5\sim 1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服,一般为晨起顿服,如症状控制不满意,可改为早晚各服1次。另有少数患者,可能需加用免疫抑制剂,如雷公藤苷 20mg ,一日3次,或甲氨蝶呤 10mg ,每周1次。

该症预后较好,极少有患者死亡,但约一半以上的患者会有复发,重新治疗即可。

(赵孟君)

第六节 多发性肌炎和皮肌炎

多发性肌炎(polymyositis, PM)和皮肌炎(dermatomyositis, DM)是一

类病因尚不清楚,以四肢近端肌肉受累为突出表现的特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)。我国 PM/DM 的发病率尚不十分清楚,国外报告的发病率约为 0.6~1/万,女性多于男性,且 DM 比 PM 更多见。

诊断

(一) 临床表现

1. 症状和体征 PM 主要见于成人,儿童罕见。DM 可见于成人和儿童。PM/DM 常呈亚急性起病,在数周至数月内出现对称性的四肢近端肌肉无力,仅少数患者(特别是 DM)可急性起病。PM/DM 常伴有全身性的表现,如乏力、畏食、体重下降和发热等。

(1) 骨骼肌受累的表现:对称性四肢近端肌无力是本病的特征性表现,约 50% 的患者可同时伴有肌痛或肌压痛。上肢近端肌肉受累时,可出现抬臂困难,不能梳头和穿衣。下肢近端肌肉受累时,常表现为上楼梯和上台阶困难,蹲下或从座椅上站起困难。随着病程的延长,可出现肌萎缩。约一半的患者有颈屈肌无力,表现为平卧时抬头困难,头常呈后仰。

(2) 皮肤受累的表现:DM 除了肌肉受累外,还有特征性的皮肤受累表现,主要包括:①眶周皮疹:这是 DM 特征性的皮肤损害。表现为上眼睑或眶周的水肿性紫红色皮疹,可为一侧或双侧,光照加重。②Gottron 疹:出现在关节的伸面,特别是掌指关节、指间关节或肘关节伸面的红色或紫红色斑丘疹,边缘不整,或融合成片。这是 DM 另一特征性的皮肤损害。③甲周病变:甲根皱襞处可见毛细血管扩张性红斑或瘀点,甲皱及甲床有不规则增厚,局部出现色素沉着或色素脱失。④“技工手”:在手指的掌面和侧面皮肤过多角化、裂纹及粗糙,类似于长期从事手工操作的技术个人手,故名“技工手”。

(3) 皮肤和骨骼肌外受累的表现:间质性肺炎、肺纤维化、胸膜炎是 PM/DM 最常见的肺部表现。肺部受累是影响 PM/DM 预后的重要因素之一。

PM/DM 累及咽、食管上端横纹肌较常见,表现为吞咽困难,饮水发生呛咳、液体从鼻孔流出。食管下段和小肠蠕动减弱与扩张可引起反酸、食管炎、咽下困难、上腹胀痛和吸收障碍等。

2. 辅助检查

(1) 一般检查:患者可有轻度贫血、白细胞增多。约 50% 的 PM 患

者血沉和 C - 反应蛋白可以正常,只有 20% 的 PM 患者活动期血沉 > 50mm/h。

(2) 肌酶谱检查:PM/DM 患者急性期血清肌酶明显增高。如肌酸磷酸激酶(CK)、醛缩酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶及乳酸脱氢酶等,其中临床最常用的是 CK,它的改变对肌炎最为敏感,升高的程度与肌肉损伤的程度平行。

(3) 自身抗体:PM/DM 的抗体可分为肌炎特异性自身抗体(myositis-specific autoantibodies,MSAs)和肌炎相关性抗体两大类。MSAs 主要包括抗氨基酰 tRNA 合成酶(aminoacyl-tRNA synthetase,ARS)抗体,抗信号识别颗粒(signal recognition particle,SRP)抗体和抗 Mi - 2 抗体三大类。目前发现的抗 ARS 抗体有十余种,其中抗 Jo - 1 抗体占有所有抗 ARS 抗体的 80%,且最具临床意义,在 PM/DM 中阳性率为 10% ~ 30%,但在伴有间质性肺病的患者中阳性率高,阳性率为 60% ~ 70%。抗 ARS 抗体阳性的患者常有发热、肺间质病变、关节炎、雷诺现象和“技工”手等临床表现而被称为“抗合成酶综合征”。

抗 SRP 抗体主要见于 PM,阳性率为 4% ~ 5%。临床表现呈异质性。但抗 SRP 阳性患者的病理特点常较一致,表现为明显的肌纤维坏死,但常无炎性细胞的浸润,肌细胞表达 MHC 1 分子也不明显。

抗 Mi - 2 抗体在 PM/DM 患者中的阳性率为 4% ~ 20%。多见于 DM,PM 中较少见,故有人认为这是 DM 的特异性抗体,与 DM 患者的皮疹有关。

(4) 肌电图:肌电图检查对 PM/DM 而言是一项敏感但非特异性的指标。90% 的活动性患者可出现肌电图异常,约 50% 的患者可表现为典型三联征改变:①时限短的小型多相运动电位;②纤颤电位,正弦波,多见于急性进展期或活动期,经过激素治疗后这种自发电位常消失;③插入性激惹和异常的高频放电,这可能为肌纤维膜的弥漫性损害所致。另有 10% ~ 15% 的患者肌电图检查可无明显异常。

(5) 肌肉病理

1) PM 的病理学特征:肌活检病理是 PM/DM 诊断和鉴别诊断的重要依据。PM 肌活检标本的普通 HE 染色常表现为纤维大小不一、变性、坏死和再生,以及炎性细胞的浸润。免疫组化检测可见肌细胞表达 MHC 1 分子,浸润的炎性细胞主要为 CD8⁺T 淋巴细胞,呈多灶状分布在肌纤维周围及肌纤维内,这是 PM 较特征性的表现。

2) DM 的病理学特征:DM 的肌肉病理特点是炎症分布位于血管周围或在束间隔及其周围,而不在肌束内。浸润的炎性细胞以 B 细胞和 CD4⁺T 细胞为主,与 PM 有明显的不同。但肌纤维表达 MHC 1 分子也

明显上调。肌内毛细血管密度减低但剩余的毛细血管管腔明显扩张。肌纤维损伤和坏死通常涉及部分肌束或束周而导致束周萎缩。束周萎缩是 DM 的特征性表现。

(二) 诊断要点

1. 诊断标准 目前临床上大多数医生对 PM/DM 的诊断仍然采用 1975 年 Bohan/Peter 建议的诊断标准(简称 B/P 标准)。

(1) 对称性近端肌无力表现:肢带肌和颈前伸肌对称性无力,持续数周至数月,伴或不伴食管或呼吸道肌肉受累。

(2) 肌肉活检异常:肌纤维变性、坏死,细胞吞噬、再生、嗜碱变性,核膜变大,核仁明显,筋膜周围结构萎缩,纤维大小不等,伴炎性渗出。

(3) 血清肌酶升高:血清肌酶升高,如 CK、醛缩酶、ALT、AST 和 LDH。

(4) 肌电图示肌源性损害:肌电图有三联征改变,即时限短、小型的多相运动电位;纤颤电位,正弦波;插入性激惹和异常的高频放电。

(5) 典型的皮肤损害:①眶周皮疹:眼睑呈淡紫色,眶周水肿;②Gottron征:掌指及近端指间关节背面的红斑性鳞屑疹。③膝、肘、踝关节,面部、颈部和上半身出现的红斑性皮疹。

特别提示

判定标准:确诊 PM 应符合所有 1~4 条标准;拟诊 PM 应符合 1~4 条中的任何 3 条标准;可疑 PM 符合 1~4 条中的任何 2 条标准。确诊 DM 应符合第 5 条加 1~4 条中的任何 3 条;拟诊 DM 应符合第 5 条及 1~4 条中的任何 2 条;可疑 DM 应符合第 5 条及 1~4 条中的任何 1 条标准。

2. 鉴别诊断

多种疾病可引起皮肤及肌肉病变。如果有典型的皮疹和肌无力的表现,DM 一般不难诊断。临床上最容易误诊的是 PM,它需要与下列多种类型的肌病做鉴别,主要包括包涵体肌炎、肿瘤相关性肌病、感染相关性肌病、内分泌代谢相关性肌病、药物性肌病及肌营养不良症等。

(三) 治疗方案及原则

糖皮质激素 到目前为止,糖皮质激素仍然是治疗 PM 和 DM 的首选药物,一般开始剂量为泼尼松 $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ($60 \sim 100\text{mg}/\text{d}$) 或等效剂量的其他糖皮质激素。常在用药 1~4 周症状开始改善,病情最大

程度改善约需 1~6 个月,平均为 2~3 个月。一般认为初始治疗时较大剂量的泼尼松应该持续应用到 CK 恢复正常及临床肌力改善(通常需要 1~2 个月),然后开始逐渐减量。激素的减量应遵循个体化原则,对于严重的肌病患者或伴严重吞咽困难、心肌受累或进展性肺间质病变的患者,可加用甲基泼尼松龙冲击治疗,方法是甲基泼尼松龙每日 800~1000mg,静脉滴注,连用 3 天。对激素治疗无效的患者首先应考虑诊断是否正确;诊断正确者应加用免疫抑制剂治疗。常用的药物包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢素 A、环磷酰胺、抗疟药以及静脉免疫球蛋白注射(ivIg)治疗。

(王国春)

第七节 强直性脊柱炎

概念

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性炎性关节病,主要侵犯中轴骨骼,以骶髂关节炎为标志,下肢关节常受累。AS 有明显家族聚集现象,并与 HLA-B27 密切相关,炎症累及滑膜关节和软骨关节以及肌腱、韧带附着于骨的部位,常引起纤维性和骨性强直。本病可能合并反应性关节炎、银屑病关节炎及慢性炎性肠病。

本病多见于 15~40 岁青壮年,发病高峰年龄为 20 岁左右,45 岁以上发病少见。男性比女性多见,男女比约为 5:1。最新流行病学资料显示,AS 的患病率约为 0.38%。

诊断

(一)临床表现

1. 症状

(1)腰背痛:隐袭起病的慢性下腰痛是最具有特征性的早期症状,35%~60%的患者初发部位在腰部,整个病程累及腰部者 90%左右,常为难以定位的钝痛或隐痛,常感觉在臀部或骶髂区深部。开始可为单侧或间断性,数月内逐渐变成持续性、双侧受累,伴下腰区僵硬和疼痛。

某些患者的早期症状可以是腰背痛,疼痛可以很严重。

(2)晨僵:腰背部发僵也是很常见的症状,以晨起为明显,活动后可减轻。持续一个姿势过久加重腰痛和僵硬感。患者常有早晨起床困难的经历,有时患者会从沉睡中痛醒或夜间翻身时痛醒。

(3)关节炎:以外周关节炎为首发症状者占43%,高达75%的患者在病程中出现外周关节病变,受累关节以肩、髋居多,膝、踝关节受累也常见,肘和手足小关节偶有累及。在儿童或青少年起病的患者,髋关节受累更常见,如不积极治疗可导致髋关节软骨破坏,甚至强直,近年来人们已认识到髋关节病变是AS致残的主要原因。间断膝关节积液也是幼年AS的突出表现。

(4)关节外表现:关节外或关节附近骨压痛可以是本病的早期特点,也可是一部分患者的主要表现。这是由肌腱端炎症所致,常发生肌腱端炎的部位有:胸肋关节、脊柱棘突、肩胛、髂骨翼、股骨大转子、坐骨结节、胫骨粗隆或足跟。胸骨柄胸骨关节的肌腱端炎可引起胸痛并在咳嗽或打喷嚏时加重。足跟痛是很常见的跟腱炎。

强直性脊柱炎另一个常见的关节外表现是急性虹膜睫状体炎,25%~30%的患者可在病程中出现,典型的发作方式为单侧急性发作,主要症状包括眼痛、畏光、流泪和视物模糊。

(5)全身症状:部分患者可出现轻度全身症状如畏食、易乏力或低热,这些症状在幼年发病者更易发生。

2. 体征 体格检查可能有助于发现早期骶髂关节炎以及肌腱附着端炎。

(1)骶髂关节炎的检查。

1)骶髂关节定位试验:患者仰卧,检查者右手抱住患者两腿膝下部,使髋关节屈曲至直角位置,小腿自然地搁在检查者右臂上,检查者左手压住膝部,使患者骨盆紧贴检查台,令患者肌肉放松,以两大腿为杠杆,将骨盆向左和向右挤压。如存在骶髂关节炎时,患者受挤压时疼痛减轻,而拉开时疼痛较明显。

2)“4”字试验:患者仰卧,一腿伸直,另一腿屈膝,足置对侧大腿。检查者一手压住直腿侧髂嵴,另一手握住屈腿膝部上搬、下压。如下压时臀部发生疼痛,提示屈侧骶髂关节病变。

3)髌关节压迫试验:直接按压骶髂关节,如局部出现疼痛,提示该关节受累。

4)髌嵴推压试验:患者仰卧,检查者双手置其髌嵴部,拇指置于髌前上棘处,手掌按髌结节,用力推压骨盆,如骶髂关节疼痛,提示该关节病变可能。

5) 骨盆侧压试验:患者侧卧,检查者按压髂嵴,如骶髂关节疾患则出现疼痛。

(2) 脊柱和胸廓的检查:随着病情进展,脊柱生理曲度逐渐消失。由于椎间韧带钙化,肋胸、肋椎横突关节受累,脊柱、胸廓活动度逐渐减少。有的时候脊柱炎症所致椎旁肌肉痉挛而引起的疼痛,可使脊柱活动受限,这时并非骨性强直所致。

1) Schober 试验:令患者直立,在背部正中线髂嵴水平做一标记为零,向下 5cm 做标记,向上 10cm 再做另一标记,然后令患者弯腰,测量两个标记间的距离,若增加少于 4cm,提示腰椎活动度降低。

2) 指地距:患者直立,弯腰、伸臂,测量指尖与地面距离。

3) 胸廓活动度:患者直立,用刻度尺测其第 4 肋间隙水平(妇女乳房下缘)深吸气和深呼气之胸围差。小于 2.5cm 者为异常。

(3) 附着点病变的检查:由于韧带/肌腱与骨接触点炎症,早期还可发现坐骨结节、大转子、脊柱骨突、肋软骨、肋胸关节,以及髂嵴、跟腱、胫骨粗隆和耻骨联合等部位压痛。

(二) 实验室检查

(1) RF 应为阴性,HLA - B27 90% 左右应为阳性,Ig (IgA/IgG/IgM) 可能升高。

(2) 病情活动时,ESR 快,CRP 高,偶有贫血及血小板增多。

(三) 放射学检查

1. X 线检查

(1) 骶髂关节象:X 线骶髂关节炎分 5 级,0 级:正常;I 级:可疑改变;II 级:微小异常,局限性的侵蚀、硬化,关节间隙无变化;III 级:肯定异常,中度或进展性骶髂关节炎,伴有以下 1 项(或以上)变化(侵蚀、硬化增宽/狭窄或部分强直);IV 级:严重异常,完全性关节强直。

(2) 腰椎正侧位象:早期有骨质疏松,骨突关节模糊、椎体方形变。病变发展到一定程度可出现脊柱竹节样变,这也是本病特征性改变之一。

2. CT 检查 CT 分辨率高,层面无干扰,有利于发现骶髂关节轻微的变化,适于本病的早期诊断,以及随访了解病情变化。CT 骶髂关节炎分级,参考 X 线分级标准。

(四) 分类标准

本病主要依靠临床表现来诊断,如症状、体征、家族史及骶髂关节

的 X 线表现。目前国内外仍沿用 1984 年修订的纽约分类标准。

A. 诊断

1. 临床标准

- (1) 下腰痛持续至少 3 个月,活动(而非休息)后可缓解;
- (2) 腰椎在额状面和矢状面活动受限;
- (3) 扩胸度较同年龄、性别的正常人减小。

2. 放射学标准 X 线双侧骶髂关节炎 ≥ 2 级或单侧骶髂关节炎 3 ~ 4 级。

骶髂关节 X 线改变分期:

0 级:正常骶髂关节;

I 级:可疑或极轻微的骶髂关节炎;

II 级:轻度骶髂关节炎,局限性的侵蚀、硬化,关节边缘模糊,但关节间隙无改变;

III 级:中度或进展性骶髂关节炎,伴有以下一项(或以上)变化:近关节区硬化、关节间隙变窄/增宽、骨质破坏或部分强直;

IV 级:严重异常,骶髂关节强直、融合,伴或不伴硬化。

B. 分级

1. 肯定强直性脊柱炎 符合放射学标准和 1 项以上临床标准。

2. 可能强直性脊柱炎

(1) 符合 3 项临床标准。

(2) 符合放射学标准而不具备任何临床标准(除外其他原因所致骶髂关节炎)。

欧洲脊柱关节病研究组标准:

炎性脊柱痛或非对称性以下肢关节为主的滑膜炎,并附加以下项目中的任何一项,即:①阳性家族史;②银屑病;③炎性肠病;④关节炎前 1 个月内的尿道炎、宫颈炎或急性腹泻;⑤双侧臀部交替疼痛;⑥肌腱末端病;⑦骶髂关节炎。

对一些暂时不符合 1984 年修订的纽约 AS 诊断标准的患者,可参考欧洲脊柱关节病初步诊断标准,符合者也可列入此类进行治疗,并随访观察。

鉴别诊断

(一) 机械性腰痛

判断是否为炎性腰痛,是鉴别机械性腰痛与 AS 腰痛的关键。AS

炎性腰痛有以下特点:①腰背痛发生在40岁以前;②缓慢起病;③症状持续至少3个月;④腰背痛晨起明显;⑤腰背痛在活动后减轻或消失。机械性腰痛一般在活动时加重,休息时减轻。

(二) 类风湿关节炎

强直性脊柱炎常伴有外周关节炎,易与RA混淆,表8-4为鉴别要点。

表8-4 RA与AS鉴别要点

项目	RA	AS
HLA - B27	无相关	相关
HLA - DR4	相关	无相关
性别	女性多见	男性多见
炎性腰痛	常无	有
受累关节	手足腕等小关节为主	髌髻、脊柱及下肢大关节
肌腱端病	无	有
RF	+	-
X线髌髻关节	正常	I ~ IV改变
虹膜睫状体炎	不伴有	可伴有

(三) 髌骨致密性骨炎

本病常见于经产妇女,其主要表现为慢性腰髌部疼痛和发僵。诊断主要依靠X线前后位平片,在髌骨沿髌髻关节之中下2/3部位有明显的骨硬化区,即局限于髌骨面呈特征性扇形分布的高密度区,无关节面的破坏。

(四) 脊柱骨性关节炎

常见于中、老年人,X线表现为椎体唇样增生,椎间隙不对称性狭窄,无韧带骨化、竹节样变,很少累及椎小关节。累及髌髻关节时主要表现为软骨下骨硬化、关节间隙狭窄及关节下部骨桥形成。

(五) 其他

髌髻关节处感染,特别是结核和肿瘤,多为单侧,影像学有其特征,对鉴别诊断有一定的帮助。

治疗

AS 的治疗原则:综合性治疗,包括:①坚持治疗性体育锻炼,可减少或防止畸形;②早期、有效地控制病情。

(一)一般治疗

对患者进行疾病知识的教育有助于患者主动参与各种治疗及与医生的合作。劝导患者每天坚持进行体位锻炼,其目的是为取得和维持脊柱的最好位置,增强椎旁肌肉和增加肺活量,其重要性不亚于药物治疗。应睡硬板床,多取仰卧位,避免促进屈曲畸形的体位。游泳是最好的全身锻炼。

(二)非甾体类抗炎药

这一类药物可迅速改善患者腰背部疼痛和发僵、减轻关节肿胀和疼痛及增加关节活动范围,无论对早期或晚期 AS 患者的症状治疗都是首选的。非甾体类抗炎药的种类繁多,对 AS 的疗效大致相当。氨糖美辛 0.2g,一日 2 次;莫比可 15mg,每晚 1 次;瑞力芬 1.0g,每晚服用等。副作用主要是胃肠道反应。

(三)抗风湿药

1. 柳氮磺胺吡啶 已有临床验证表明柳氮磺胺吡啶对某些 AS 患者特别是伴有外周关节炎的患者有效,但尚无证据表明该药可维持脊柱活动度或延缓 X 线改变的进展。对磺胺过敏者慎用,用法用量:柳氮磺胺吡啶 2~3g/d,分 3 次服用。不良反应轻,偶有胃肠道反应、皮疹、血白细胞减少。

2. 甲氨蝶呤 一部分对非甾体类抗炎药和柳氮磺胺吡啶治疗不佳的严重 AS 患者,可考虑加用甲氨蝶呤,一些研究表明甲氨蝶呤每周 7.5~15mg 对本病的外周与中轴关节炎炎症有控制作用,可延缓病情进展,而且副作用小,服用方便。不良反应有:胃肠道反应、血白细胞减少、肝酶升高、脱发、偶有肺间质炎症和纤维化。

(四)糖皮质激素

口服糖皮质激素在 AS 的长期治疗中毫无价值,因其副作用大,且不能改变 AS 的病程。但顽固性肌腱端病和持续性滑膜炎可能对局部激素治疗反应好。急性虹膜睫状体炎可以通过扩瞳和局部应用激素得

到较好控制。对难治性虹膜睫状体炎需要全身用激素或免疫抑制剂治疗。在 CT 指导下行激素髌髁关节注射,部分患者可改善症状。

(五) 沙利度胺(反应停)

对控制中轴症状有较好的疗效,特别是在一些难治性 AS 患者应用反应停后,临床症状、ESR 及 CRP 均明显改善。初始剂量 50mg/d,逐渐增量,最大量 200 ~ 300mg/d,一般 100mg/d 维持治疗可达到满意疗效。不良反应有嗜睡、血白细胞下降、肝酶升高、镜下血尿及指端麻刺感等。

(六) 生物制剂

目前国内上市的 2 种 TNF 拮抗剂对 AS 治疗都有非常好的疗效,类克(Infliximad)是抗肿瘤坏死因子单克隆抗体(嵌合体中 25% 是鼠组织,75% 是人组织),在 AS 的治疗取得了良好的疗效,其用法为:3 ~ 5mg/d 静脉滴注,给药时间为第 0、2、6、12、18 周,通常使用 3 ~ 6 次为 1 个疗程。如有髌关节病变主张与甲氨蝶呤(MTX10 ~ 15mg/周)联合应用。

Etanercept(益赛普)是一种重组的人可溶性肿瘤坏死因子受体融合蛋白,能可逆性地与肿瘤坏死因子结合,而发挥治疗效果。25mg 皮下注射,每周 2 次,连用 3 ~ 6 个月。80% 以上的患者病情可获得明显改善,副作用:注意感染,特别是结核感染。

(马 丽)

第八节 骨关节炎

概述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)又称骨关节病、退行性关节病和增生性关节炎等。其基本病理改变为多种致病因素引起的进行性关节软骨变性、破坏和丧失,关节软骨及软骨下骨边缘骨赘形成,由此引起一系列的关节症状和体征,临床表现为关节疼痛、关节僵硬、功能障碍。

诊断

(一) 临床表现

1. 症状

- (1) 关节疼痛。
- (2) 关节僵硬。
- (3) 关节功能障碍。

2. 体征

- (1) 关节压痛。
- (2) 关节肿胀:可由关节积液、滑囊增厚和软骨及骨边缘增生所致。
- (3) 关节畸形:在指、趾、膝关节可触及无症状的骨性凸出物。
- (4) 摩擦音或摩擦感或骨响声。
- (5) 关节活动受限。

(二) 实验室检查

关节积液时应检查滑液。典型 OA 滑液清晰、黏稠、细胞数不高,多为单核细胞,滑液中可见软骨和(或)骨碎片颗粒。

(三) 影像学检查

1. 超声波检查 可以发现软骨的变化,早期超声波检查较 X 线灵敏。

2. X 线检查 关节间隙狭窄、宽度不均匀;软骨下骨板粗糙、密度不均,增生、硬化,骨性关节面下囊肿;关节面增大,关节面边角锐利,形成骨刺或唇样突起。病变晚期上述表现明显,并出现关节半脱位及关节游离体等。

3. 磁共振检查 在骨质未出现病变之前,磁共振检查可以显示关节软骨、韧带、半月板变性、撕裂,滑囊和纤维囊病变等。

(四) 诊断标准

OA 一般根据临床表现和 X 线检查,并排除其他炎症性关节疾病而诊断。美国风湿病学会(ACR)提出手、膝、髌骨三个常见部位骨关节炎的诊断标准。

1. 膝骨关节炎的诊断标准

临床:

- (1)前个月大多数时间有膝痛;
- (2)关节活动时骨摩擦音;
- (3)晨僵 < 30 分钟;
- (4)年龄 ≥ 38 岁;
- (5)膝检查有骨性膨大。

满足(1) + (2) + (3) + (4)条或(1) + (2) + (5)条或(1) + (4) + (5)条即可诊断。

临床 + 实验室 + 放射学:

- (1)前个月大多数时间有膝痛;
- (2)X 线片示骨赘形成;
- (3)关节液检查符合 OA;
- (4)年龄 ≥ 40 岁;
- (5)晨僵 ≤ 30 分钟;
- (6)关节活动时骨摩擦音。

满足(1) + (2)条或(1) + (3) + (5) + (6)条或(1) + (4) + (5) + (6)条可诊断。

2. 髌骨关节炎的诊断标准

临床:

- (1)前个月大多数时间髌痛;
- (2)内旋 $\leq 15^\circ$;
- (3)内旋 $> 15^\circ$;
- (4)血沉 $\leq 45\text{mm/h}$;
- (5)血沉未查、髌屈曲 $\leq 115^\circ$;
- (6)晨僵 ≤ 60 分钟;
- (7)年龄 > 50 岁。

满足(1) + (2) + (4)条或(1) + (2) + (5)条或(1) + (3) + (6) + (7)条即可诊断。

临床 + 实验室 + 放射学:

- (1)前个月大多数时间髌痛;
- (2)血沉 $\leq 20\text{mm/h}$;
- (3)X 线片示股骨和(或)髌臼有骨赘形成;
- (4)X 线片示髌关节间隙狭窄;

满足(1) + (2) + (3)条或(1) + (2) + (4)条或(1) + (3) + (4)条即可诊断。

3. 手骨关节炎的诊断标准

- (1)前个月大多数时间有手痛、发酸、发僵;

(2)10个指定的指间关节(双侧第2、3指远端和近端指间关节及双侧第1腕掌关节)中有硬且膨大的 ≥ 2 个;

(3)掌指关节肿胀 < 2 个;

(4)远端指间关节硬性组织肥大 > 2 个;

(5)10个指间关节中有畸形的 ≥ 1 个。

满足(1)+(2)+(3)+(4)条或(1)+(2)+(3)+(5)条即可诊断。

鉴别诊断

(一)类风湿关节炎

(1)好发于育龄期女性。

(2)以掌指关节、腕关节和近端指间关节最常受累,极少累及远端指间关节。

(3)晨僵多大于1小时。

(4)关节肿胀呈对称性。

(5)有皮下结节。

(6)RF阳性。

(7)关节滑液检查示炎性滑液表现。

(8)X线:示软组织肿胀、骨质疏松、关节间隙狭窄、囊性变、半脱位和强直。

(二)强直性脊柱炎

(1)好发于年轻男性。

(2)主要表现为腰背疼痛、酸痛、僵硬,久坐或久卧后症状加重,活动后减轻。

(3)可伴有下肢不对称关节炎。

(4)伴关节外表现:眼炎、口腔溃疡、心脏损害。

(5)HLA-B27多阳性。

(6)X线:示脊柱及骶髋关节损害,X线表现有助于强直性脊柱炎的诊断。

治疗

骨关节炎治疗是综合性治疗。包括非药物治疗、药物治疗和外科

治疗。

1. 非药物治疗 患者的健康教育、减肥、理疗、医疗体育锻炼,防止关节过度运动和过度负重。

2. 药物治疗

(1)非特异性药物:扑热息痛;麻醉性镇痛药物;辣椒辣素外用;非甾体抗炎药;糖皮质激素,不宜全身用药,一般予关节腔注射。

(2)特异性药物:透明质酸;氨基葡萄糖(硫酸盐、盐酸盐等);双醋瑞因;硫酸软骨素。

3. 其他药物 骨重吸收剂,如双磷酸盐;细胞因子;基质金属蛋白酶特异性抑制剂。

4. 外科治疗

内科治疗无效,并有严重关节功能障碍时,可考虑手术治疗。早期:截骨矫形术、关节复位术;中期:关节清理术、软骨和软骨细胞移植术;晚期:关节置换术等。

(王丽英)

第九节 干燥综合征

干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)是一个主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。由于其免疫性炎症反应主要表现在外分泌腺体的上皮细胞,故又称自身免疫性外分泌腺体上皮细胞炎或自身免疫性外分泌病。临床症状除有唾液腺和泪腺受损、功能下降而出现口干、眼干外,尚有其他外分泌腺及腺体外其他器官受累而出现多系统损害的表现。其血清中存在多种自身抗体和高免疫球蛋白。

本病分为原发性和继发性两类,前者指不具另一诊断明确的结缔组织病(CTD)的SS。后者是指发生于另一诊断明确的CTD,如:系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)等的SS。本书主要叙述原发性干燥综合征(pSS)。

pSS属全球性疾病,在我国人群的患病率用不同的诊断标准为0.29%~0.77%,在老年人群中患病率为3%~4%。本病女性多见,男女比为1:9~1:20。发病年龄多在40~50岁,也见于儿童。

临床表现

本病起病多隐匿,大多数患者很难说出明确起病时间,临床表现多

样,病情轻重差异较大。

1. 局部表现

(1) 口干燥症:因唾液腺病变,使唾液黏蛋白缺少而引起下述常见症状:①有 70% ~ 80% 患者诉有口干,但不一定都是首症或主诉,严重者因口腔黏膜、牙齿和舌发黏以致在讲话时需频频饮水,进固体食物时必须伴水或流食送下,有时夜间需起床饮水等。②猖獗性龋齿是本病的特征之一。约 50% 的患者出现多个难以控制发展的龋齿,表现为牙齿逐渐变黑,继而小片脱落,最终只留残根。③腮腺炎,50% 患者表现有间歇性交替性腮腺肿痛,累及单侧或双侧。大部分在 10 天左右可以自行消退,但有时持续性肿大。少数有颌下腺肿大,舌下腺肿大较少。有的伴有发热。对部分有腮腺持续性肿大者应警惕有恶性淋巴瘤的可能。④舌部表现为舌痛,舌面干、裂,舌乳头萎缩而光滑。⑤口腔黏膜出现溃疡或继发感染。

(2) 干燥性角结膜炎:此因泪腺分泌的黏蛋白减少而出现眼干涩、异物感、泪少等症状,严重者痛哭无泪。部分患者有眼睑缘反复化脓性感染、结膜炎、角膜炎等。

(3) 其他浅表部位如鼻、硬腭、气管及其分支、消化道黏膜、阴道黏膜的外分泌腺体均可受累,使其分泌较少而出现相应症状。

2. 系统表现 除口眼干燥表现外患者还可出现全身症状如乏力、发热等。约有 2/3 患者出现系统损害。

(1) 皮肤:皮肤病变的病理基础为局部血管炎。有下列表现:①过敏性紫癜样皮疹:多见于下肢,为米粒大小边界清楚的红丘疹,压之不褪色,分批出现。每批持续时间约为 10 天,可自行消退而遗有褐色色素沉着。②结节红斑较为少见。③雷诺现象:多不严重,不引起指端溃疡或相应组织萎缩。

(2) 骨骼肌肉:关节痛较为常见。仅小部分表现有关节肿胀,但多不严重,且呈一过性。关节结构的破坏非本病的特点。肌炎见于约 5% 的患者。

(3) 肾:国内报道有 30% ~ 50% 患者有肾损害,主要累及远端肾小管,表现为因 I 型肾小管酸中毒而引起的低血钾性肌肉麻痹,严重者出现肾钙化、肾结石及软骨病。表现为多饮、多尿的肾性尿崩亦常出现于肾小管酸中毒患者。通过氯化铵负荷试验可以看到约 50% 患者有亚临床型肾小管酸中毒。近端肾小管损害较少见。小部分患者出现较明显的肾小球损害,临床表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症甚至肾功能不全。

(4) 肺:大部分患者无呼吸道症状。轻度受累者出现干咳,重者出

现气短。肺部的主要病理为间质性病变,部分出现弥漫性肺间质纤维化,少数人可因此而产生呼吸功能衰竭而死亡。早期肺间质病变在肺X片上并不明显只有高分辨肺CT方能发现。另有小部分患者出现肺动脉高压。有肺纤维化及重度肺动脉高压者预后不佳。

(5)消化系统:胃肠道可以因其黏膜层的外分泌腺体病变而出现萎缩性胃炎、胃酸减少、消化不良等非特异性症状。约20%患者有肝脏损害,特别是部分患者合并自身免疫性肝炎或原发性胆汁性肝硬化。慢性胰腺炎亦非罕见。

(6)神经:累及神经系统的发生率约为5%。以周围神经损害为多见,不论是中枢或周围神经损害均与血管炎有关。

(7)血液系统:本病可出现白细胞减少或(和)血小板减少,血小板低下严重者可伴出血现象。本病淋巴瘤的发生率约为正常人群的44倍。国内已有pSS患者出现血管免疫母细胞性淋巴结病(伴巨球蛋白血症)、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等报道。

诊断要点

(一)干燥综合症的诊断目前主要依据2002年干燥综合症国际分类(诊断)标准,内容如下

1. 干燥综合症分类标准的项目

(1)口腔症状:3项中有1项或1项以上。①每日感口干持续3个月以上;②成年后腮腺反复或持续肿大;③吞咽干性食物时需用水帮助。

(2)眼部症状:3项中有1项或1项以上。①每日感到不能忍受的眼干持续3个月以上;②有反复的砂子进眼或砂磨感觉;③每日需用人工泪液3次或3次以上。

(3)眼部体征:下述检查任1项或1项以上阳性。①Schirmer I试验(+)($\leq 5\text{mm}/5\text{min}$);②角膜染色(+)(≥ 4 van Bijsterveld计分法)。

(4)组织学检查:下唇腺病理示淋巴细胞灶 ≥ 1 (指 4mm^2 组织内至少有50个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为一灶)。

(5)唾液腺受损:下述检查任1项或1项以上阳性。①唾液流率(+)($\leq 1.5\text{ml}/15\text{min}$);②腮腺造影(+);③唾液腺同位素检查(+)

(6)自身抗体:抗SSA或抗SSB(+)(双扩散法)。

2. 原发性干燥综合症 无任何潜在疾病的情况下,有下述2条则可诊断:

(1)符合分类标准中4条或4条以上,但必须含有条目(4)(组织学检查)和(或)条目(6)(自身抗体);

(2)条目(3)、(4)、(5)、(6)4条中任3条阳性。

3. 继发性干燥综合征 患者有潜在的疾病(如任一结缔组织病),而符合(1)和(2)中任1条,同时符合条目(3)、(4)、(5)中任2条。

4. 必须除外 颈头面部放疗史,丙肝病毒感染,AIDS,淋巴瘤,结节病,GVH病,抗乙酰胆碱药的应用(如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等)。

(二)干燥综合征的鉴别诊断包括以下疾病

1. 系统性红斑狼疮 pSS多见于中老年妇女,发热,尤其是高热的不多见,无颧部皮疹,口眼干明显,肾小管酸中毒为其常见而主要的肾损害,高球蛋白血症明显,低补体血症少见,预后良好。

2. 类风湿关节炎 pSS的关节炎症状远不如RA明显和严重,极少有关节骨破坏、畸形和功能受限。RA者很少出现抗SSA和抗SSB抗体。

3. 非自身免疫病的口干 如老年性外分泌腺体功能下降、糖尿病性或药物性口干则有赖于病史及各个病的自身特点以鉴别。

治疗方案

目前对pSS的治疗目的主要是缓解患者症状、阻止疾病的发展和延长患者的生存期,尚无可以根治疾病的方法。

对pSS的理想治疗不但要缓解患者口、眼干燥的症状,更重要的是终止或抑制患者体内发生的异常免疫反应,保护患者脏器功能,并减少淋巴瘤的发生。pSS的治疗包括三个层次①唾液和泪液的替代治疗以改善症状;②增强pSS外分泌腺的残余功能,刺激唾液和泪液分泌;③系统用药改变pSS的免疫病理过程,最终保护患者的外分泌腺体和脏器功能。

1. 对症治疗

(1)口干燥症:减轻口干较为困难,人工唾液的效果很不理想,实用的措施是保持口腔清洁,勤漱口,减少龋齿和口腔继发感染的可能,并且停止吸烟、饮酒及避免服用引起口干的药物如阿托品等。人工唾液有多种制剂,含羧甲基纤维素、黏液素(mucin)、聚丙烯酸(polyacrylic acid)、黄胶原(xanthan)或亚麻仁聚多糖(linseed polysacchride)等成分。人工唾液作用时间短,口感较差,Oralbalance是胶状物,作用时间较长,

一般在夜间使用。另外患者还可以使用含氟的漱口液漱口,以减少龋齿的发生。

(2)干燥性角结膜炎:给予人工泪液滴眼可以减轻眼干症状,预防角膜损伤,减少眼部并发症。人工泪液,有多种非处方制剂,黏度不同,有的含有透明质酸。应鼓励患者根据自己的情况使用,最大限度地缓解症状。另外在夜间患者还可以使用含甲基纤维素的润滑眼膏,以保护角结膜。国外有人以自体的血清经处理后滴眼。含有皮质激素的眼药水对眼干疗效不佳且能引起角结膜上皮细胞的变性和穿孔,故不宜应用。某些药物如利尿剂、抗高血压药、雷公藤可以加重口、眼干燥,应尽量避免使用。

(3)肾小管酸中毒合并低钾血症:钾盐的代替疗法用于肾小管酸中毒合并有低钾血症者,有低血钾性瘫痪者宜静脉补充氯化钾,缓解期可口服钾盐(枸橼酸钾或缓释钾片),大部分患者需终身服用。多数患者低血钾纠正后尚可正常生活和工作。

(4)肌肉、关节痛者可用非甾体类抗炎药,如芬必得、消炎痛等治疗,由于侵蚀性关节病变罕见,所以没有必要常规使用改善疾病的抗风湿药物,但羟基氯喹 $6 \sim 7\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,每天最大剂量 $\leq 400\text{mg}$,可用于缓解 pSS 患者的疲劳、关节痛和肌痛等症状,在少见的情况下,可能需要短程使用小剂量糖皮质激素(例如泼尼松 $5 \sim 10\text{mg}/\text{d}$)以缓解关节剧痛等症状。

2. 改善外分泌腺体功能的治疗 当使用唾液或泪液替代治疗效果不满意时,可使用毒蕈碱胆碱能受体(Muscarinic receptors)激动剂,刺激外分泌腺分泌。目前常用的药物有匹罗卡品(每日剂量 $10 \sim 20\text{mg}$)和 Cevimeline($20 \sim 30\text{mg tid}$)。

3. 免疫抑制和免疫调节治疗 系统损害者应根据受损器官及严重程度进行相应治疗。对于有重要脏器受累的患者,应使用糖皮质激素治疗,对于病情进展迅速者可合用免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤等。出现恶性淋巴瘤者宜积极、及时地进行联合化疗。

由于 pSS 是一自身免疫性疾病,疾病早期又以 B 淋巴细胞增生为主,因此高免疫球蛋白血症是 pSS 免疫学异常的一个重要特点,pSS 中高免疫球蛋白血症常提示疾病可能处在活动进展期,所以很多医师认为对于高免疫球蛋白血症,而无系统损伤的患者同样应给予全身积极的免疫抑制治疗,包括糖皮质激素和免疫抑制剂的治疗,以免疾病进展出现系统受损。但是血清免疫球蛋白达到什么样的水平才给予治疗无法达成一致。

(1)糖皮质激素:对合并有神经系统、肾小球肾炎、肺间质性病变、

肝脏损害、血细胞减少尤其是血小板减低、肌炎等要给予糖皮质激素治疗,糖皮质激素剂量应根据病情轻重决定,剂量与其他结缔组织病治疗用法相同。肾小管酸中毒的患者主要是替代疗法,但是如果是新发病例,特别是肾脏病理显示为小管及其周围以炎性病变为主的,也可以考虑激素疗法或加免疫抑制剂的治疗,以泼尼松为例剂量 $0.5 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

(2) 羟氯喹:羟氯喹 $200 \sim 400\text{mg}/\text{d}$ ($6 \sim 7\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$),可以降低 SS 患者免疫球蛋白水平。在一些研究中也可以改善唾液腺功能。根据目前的临床资料,当患者除口眼干的症状外,还出现关节肌肉疼痛、乏力以及低热等全身症状时,羟氯喹是一个合理的治疗选择。

(3) 其他免疫抑制剂和免疫调节剂:对合并有重要脏器损害者,宜在应用糖皮质激素的同时加用免疫抑制剂,常用的免疫抑制剂包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢素及环磷酰胺,其中环磷酰胺最常用。对于出现神经系统受累或血小板减少的患者可用静脉用大剂量免疫球蛋白 (IVIG) $0.4\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,连用 $3 \sim 5$ 天,需要时可以重复使用。如果出现由 pSS 导致的中枢神经系统病变,应该采用大剂量糖皮质激素静脉冲击治疗,同时应用环磷酰胺。对于合并原发性胆汁性肝硬化的患者应使用熊去氧胆酸治疗。

4. 生物制剂 自身反应性 B 细胞的异常激活是 SS 发病的重要因素之一。目前有越来越多的临床试验表明,使用抗 CD20(美罗华)和抗 CD22 抗体进行 B 细胞清除治疗可以改善 SS 病情。

预后

本病预后较好,有内脏损害者经恰当治疗后大多可以控制病情达到缓解,但停止治疗又可复发。内脏损害中出现进行性肺纤维化、中枢神经病变、肾小球受损伴肾功能不全、恶性淋巴瘤患者预后较差,其余系统损害者经恰当治疗大多病情缓解,甚至恢复日常生活和工作。

(王国春)

第十节 抗磷脂综合征

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种非炎症性自身免疫病,临床上以动脉、静脉血栓形成、习惯性流产和血小板减少等症状为表现,血清中存在抗磷脂抗体(aPL),上述症状可以单独或多个共同存在。原发性抗磷脂综合征的病因目前尚不明确,可能与遗传、感染等因素有关。多见于年轻人,男女发病比率为1:9,女性中位年龄为30岁。

临床表现

(一)动、静脉血栓形成

APS血栓形成的临床表现取决于受累血管的种类、部位和大小,可以表现为单一或多个血管累及。APS的静脉血栓形成比动脉血栓形成多见。静脉血栓以下肢深静脉血栓最常见,此外还可见于肾脏、肝脏和视网膜。动脉血栓多见于脑部及上肢,还可累及肾脏、肠系膜及冠状动脉等部位。肢体静脉血栓形成可致局部水肿,肢体动脉血栓会引起缺血性坏疽,年轻人发生中风或心肌梗死应排除PAPS可能。

(二)产科

胎盘血管的血栓导致胎盘功能不全,可引起习惯性流产、胎儿宫内窘迫、宫内发育迟滞或死胎。典型的APS流产常发生于妊娠10周以后,但亦可发生得更早,这与抗心磷脂抗体(aCL)的滴度无关。APS孕妇可发生严重的并发症,早期可发生先兆子痫,亦可伴有溶血、肝酶升高及血小板减少,即HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets)综合征。

(三)血小板减少

血小板减少是APS的另一重要表现。

(四)APS相关的肾病

主要表现为肾动脉血栓和狭窄、肾脏缺血坏死、肾性高血压、肾静脉的血栓、微血管的闭塞性肾病和相关的终末期肾病统称为APS相关的肾病。

(五)其他

80%的患者有网状青斑,心脏瓣膜病变是后出现的临床表现,严重的需要做瓣膜置换术。此外,APS相关的神经精神症状包括偏头痛、舞蹈病、癫痫、格林-巴利综合征、一过性球麻痹等,缺血性骨坏死极少见。

实验室检查

(一) aPL 的血清学检查

1. 狼疮抗凝物(LA) LA是一种IgG/IgM型免疫球蛋白,作用于凝血酶原复合物(Xa、Va、Ca²⁺及磷脂)以及Tenase复合体(因子IXa、VIIIa、Ca及磷脂),在体外能延长磷脂依赖的凝血试验的时间。因此检测LA是一种功能试验,有凝血酶原时间(PT)、激活的部分凝血活酶时间(APTT)、白陶土凝集时间(KCT)和蛇毒试验(dRVVT)。其中以KCT和dRVVT较敏感。

2. aCL 目前标准化的aCL的检测方法是以心磷脂为抗原的间接ELISA法,国际上对IgG和IgM型的抗心磷脂抗体的检测结果的表述单位为GPL(1μg/ml纯化的IgG型aCL的结合抗原活性)和MPL(1μg/ml纯化的IgM型aCL的结合抗原活性)。

3. 抗β₂-GP1抗体 抗β₂-GP1抗体具有LA活性,用ELISA法检测,与血栓的相关性比抗心磷脂抗体强,假阳性低,诊断PAPS的敏感性与抗心磷脂抗体相仿。

4. 其他 如血、尿常规、血沉、肾功能和肌酐清除率等生化检查,此外抗核抗体、抗可溶性核抗原(ENA)抗体和其他自身抗体检查排除别的结缔组织病。

(二)其他检查

1. 超声检查 血管多普勒超声有助于外周动、静脉血栓的诊断;M型超声、切面超声则有助于心瓣膜结构和赘生物的检测;B超还可监测妊娠中、晚期胎盘功能和胎儿状况。

2. 影像学检查 影像学检查对血栓评估最有意义,动静脉血管造影可显示阻塞部位,MRI有助于明确血栓大小和梗死灶范围。

3. 组织活检 皮肤、胎盘和其他组织活检表现为血管内栓塞形成,一般无淋巴细胞或白细胞浸润,同样肾活检也表现为肾小球和小动脉的微血栓形成。

诊断要点

需要注意的是 aPL 的出现并不一定发生血栓,约 12% 的正常人中出现 IgG 或 IgM 类 aCL 抗体阳性。梅毒和 AIDS、Lyme 病、传染性单核细胞增多症、结核等疾病分别有 93%、39%、20%、20% 的抗磷脂抗体阳性率。一些药物如吩噻嗪、普鲁卡因酰胺、氯丙嗪、胍苯达嗪、苯妥英钠、奎宁、普萘洛尔和口服避孕药也可以诱导出 aPLs;另外,有一些恶性肿瘤如黑色素瘤、肾母细胞癌、肺癌、淋巴瘤和白血病等亦可出现 aCL 或抗 β_2 -GP I 抗体阳性。

APS 的诊断主要依靠临床表现和实验室检查,目前诊断 APS 主要按 2006 悉尼国际 APS 会议修订的分类标准(表 8-5),诊断 APS 必须具备下列至少一项临床标准和一项实验室标准。

表 8-5 2006 年悉尼国际 APS 会议修订的分类标准

临床标准	实验室标准
血管栓塞 任何器官或组织发生一次以上的动脉,静脉或小血管血栓,血栓必须被客观的影像学或组织学证实。组织学还必须证实血管壁附有血栓,但没有显著炎症反应	血浆中出现 LA,至少发现 2 次,每次间隔至少 12 周
病态妊娠 发生一次以上的在 10 周或 10 周以上不可解释的形态学正常的死胎,正常形态学的依据必须被超声或被直接检查所证实,或在妊娠 34 周之前因严重的子痫或先兆子痫或严重的胎盘功能不全所致一次以上的形态学正常的新生儿早产,或在妊娠 10 周以前发生 3 次以上的不可解释的自发性流产,必须排除母亲解剖、激素异常及双亲染色体异常	用标准 ELISA 在血清中检测到中/高滴度的 IgG/IgM 类 aCL 抗体(IgG 型 aCL >40GPL; IgM 型 aCL >40MPL; 或滴度 >99 的百分位数);至少 2 次,间隔至少 12 周
	用标准 ELISA 在血清中检测到 IgG/IgM 型抗 β_2 GPI 抗体,至少 2 次,间隔至少 12 周(滴度 >99 的百分位数)

注:* APS 的诊断应避免临床表现和 aPL 阳性之间的间隔小于 12 周或大于 5 年。

治疗方案及原则

(一) 一般原则

对 PAPS 的治疗主要是对症处理、防止血栓和流产再发生。一般不需用激素或免疫抑制剂治疗,除非对于 SAPS,如继发于 SLE 或伴有

严重血小板减少($<50 \times 10^9/L$),或溶血性贫血等特殊情况。抗凝治疗主要应用于 aPL 阳性伴有血栓患者,或抗体阳性又有反复流产史的孕妇。对无症状的抗体阳性患者不宜进行抗凝治疗。

常用的抗凝药物

1. 肝素及低分子肝素 肝素是未分层的混合物,分子量在3000~57000,低分子肝素(LMWH)是指用化学和酶学方法将肝素裂解并提纯的一组分子量在4000~6000的葡胺糖。LMWH与肝素相比有以下特点:①半衰期长,肝素为1小时(0.4~2.5小时),而LMWH是它的2倍;②抗血栓的作用强,而抗凝作用弱;③对血小板作用小;④不易引起骨质疏松。

近年来肝素用量趋小剂量化,成人每日用量 $<15000IU$,临床上静脉或皮下注射使用。LMWH可以皮下注射,剂量为2500~3000IU,一般每日1次;剂量较大时亦可每12小时1次。

监测肝素治疗的实验室指标,通常用APTT,使肝素剂量控制在正常对照的1.5~2.0倍为宜。肝素过量引起出血,可以用鱼精蛋白中和,1mg鱼精蛋白可中和100IU肝素,鱼精蛋白宜缓慢滴注。

2. 华法林 华法林的抗凝机制是抑制维生素K依赖的凝血因子的合成,因此由华法林过量引起的出血,可以用维生素K拮抗治疗。本药有致畸作用,孕妇禁忌。本药半衰期是33小时,一般要服12~24小时才能起作用,要从小剂量逐渐增加,初期给2.5~5mg/d,维持量因人而异,一般小于7.5~10mg/d,平均4~6mg/d。

华法林用PT监测,用国际标准化比率(INR)评估。 $INR = \text{患者PT} / \text{标准PT}$,如 $INR > 3.0$ 出血风险加大, $INR > 5$ 出血风险极大。

3. 抗血小板药 抗血小板药物能抑制血小板黏附、聚集和释放功能,防止和抑制血栓形成。可以选用①阿司匹林(ASA)抑制 TXA_2 的产生,用法50~300mg/d,或磺吡酮0.2g,3次/日;②双嘧达莫抑制 Ca^{2+} 活性,增高血小板内cAMP的浓度,可与ASA合用,用法25~50mg,3次/日;③噻氯匹定通过ADP受体抑制血小板和纤维蛋白原连接,用法0.25g,1~2次/日;④氯吡格雷可以抗血栓形成和纤维溶解,与阿司匹林、肝素、非甾体解热镇痛药和华法林等药物同时使用存在协同,需谨慎。剂量每日75mg/d,每日1次。

4. 羟基氯喹 可以减少aPL的生成,有抗血小板聚集作用,近期有研究提示它可以保护aPL患者不发生血栓。副作用有头昏、肝功能损害、心脏传导系统抑制、眼底药物沉积等,但副作用比氯喹轻,发生率低。用法0.2~0.4g/d。

(二) 急性期治疗

急性期血栓可行取栓术,静脉血栓在72小时内手术,动脉血栓在8~12小时内行取栓术或血管旁路术。有手术禁忌者,可以溶栓,国内常用的药物有尿激酶、链激酶,溶栓后用肝素或华法林抗凝治疗。但是临床经验提示溶栓药物对APS无助,因为很快能发生再栓塞。

(三) 慢性期治疗

在慢性期以口服抗凝治疗为主,长期抗凝治疗会降低血栓的复发率,但亦会增加出血机会,应特别注意。抗凝治疗应监测INR,对动脉血栓应控制在2.5~3.0,静脉血栓则宜在2.0~3.0。一般认为对经良好抗凝治疗仍有血栓发生的患者,可加用羟基氯喹。

(四) 妊娠期治疗

APS孕妇应按以下情况处理:①既往无流产史,或妊娠前10周发生的流产;通常以小剂量ASA治疗;②既往有妊娠10周后流产病史,在确认妊娠后,皮下注射肝素5000IU,每天2次,直至分娩前停用;③既往有血栓史,在妊娠前就开始用肝素或低分子肝素抗凝治疗,在妊娠期不用华法林;④产后治疗,由于产后前3个月发生血栓的风险极大,故产后应该继续抗凝治疗6~12周;如果可能,在产后2~3周内可以把肝素改用于华法林。

(五) 血小板减少的治疗

对血小板 $>10^9/L$ 的轻度血小板减少而不合并血栓的患者,可以观察;对有血栓而血小板 $<100 \times 10^9/L$ 患者要谨慎抗凝治疗;血小板 $<5 \times 10^9/L$ 禁止抗凝,可以用泼尼松 $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,大剂量静脉丙种球蛋白注射, $400\text{mg}/\text{kg}$,待血小板上升后抗凝治疗。

(六) 恶性抗磷脂抗体综合征

本综合征常是骤然起病,原因可能与停用抗凝治疗、感染和疾病活动有关。一般主张抗凝并同时使用较大剂量激素,必要时联合使用血浆置换、免疫吸附和静脉注射免疫球蛋白。其他治疗,如抗CD20抗体也可以使用。

(王国春)

第十一节 大动脉炎

大动脉炎(Takayasu arteritis, TA)是指主动脉及其主要分支的慢性进行性非特异性炎性疾病。病变多见于主动脉弓及其分支,其次为降主动脉、腹主动脉和肾动脉。主动脉的二级分支,如肺动脉、冠状动脉也可受累。受累的血管可为全层动脉炎。早期血管壁为淋巴细胞、浆细胞浸润,偶见多形核中性粒细胞及多核巨细胞。由于血管内膜增厚,导致管腔狭窄或闭塞,少数患者因炎症破坏动脉壁中层,弹性纤维及平滑肌纤维坏死,而致动脉扩张、假性动脉瘤或夹层动脉瘤。

本病多发于年轻女性,30岁以前发病约占90%,40岁以后较少发病,国外资料患病率为2.6/百万人。

病因迄今尚不明确,可能与感染引起的免疫损伤等因素有关。

诊断

(一)临床表现

1. 全身症状 在局部症状或体征出现前数周,少数患者可有全身不适、易疲劳、发热、食欲不振、恶心、出汗、体重下降、肌痛、关节炎和结节红斑等症状,可急性发作,也可隐匿起病。当局部症状或体征出现后,全身症状可逐渐减轻或消失,部分患者则无上述症状。

2. 局部症状体征 按受累血管不同,有不同器官缺血的症状与体征,如头痛、头晕、晕厥、卒中、视力减退、四肢间歇性活动疲劳,肱动脉或股动脉搏动减弱或消失,颈部、锁骨上下区、上腹部、肾区出现血管杂音,两上肢收缩压差 $>10\text{mmHg}$ 。

3. 临床分型 根据病变部位可分为四种类型:头臂动脉型(主动脉弓综合征),胸-腹主动脉型,广泛型和肺动脉型。

(1)头臂动脉型(主动脉弓综合征):颈动脉和椎动脉狭窄和闭塞,可引起脑部不同程度的缺血,出现头昏、眩晕、头痛,记忆力减退,单侧或双侧视物有黑点,视力减退,视野缩小甚至失明,咀嚼肌无力和咀嚼疼痛。少数患者因局部缺血产生鼻中隔穿孔,上腭及耳廓溃疡,牙齿脱落和面肌萎缩。脑缺血严重者可有反复晕厥、抽搐、失语、偏瘫或昏迷。上肢缺血可出现单侧或双侧上肢无力、发凉、酸痛、麻木,甚至肌肉萎缩。

颈动脉、桡动脉和肱动脉搏动减弱或消失(无脉征)。约半数患者于颈部或锁骨上部可听到二级以上收缩期血管杂音,少数伴有震颤,但杂音响度与狭窄程度之间并非完全成比例,轻度狭窄或完全闭塞的动脉,杂音不明显,如有侧支循环形成,则血流经过扩大弯曲的侧支循环时,可以产生连续性血管杂音。

(2)胸-腹主动脉型:由于缺血,下肢出现无力、酸痛、皮肤发凉和间歇性跛行等症状,特别是髂动脉受累时症状最明显。肾动脉受累出现高血压,可有头痛、头晕、心悸。高血压为本型的一项重要临床表现,尤以舒张压升高明显,主要是肾动脉狭窄引起的肾血管性高血压;此外胸降主动脉严重狭窄,使心排出血液大部分流向上肢,可引起节段性高血压;主动脉瓣关闭不全导致收缩期高血压等。在单纯肾血管性高血压中,其下肢收缩压较上肢高20~40mmHg。

部分患者胸骨旁或背部脊柱两侧可闻及收缩期血管杂音,其杂音部位有助于判定主动脉狭窄的部位及范围,如胸主动脉严重狭窄,于胸壁可见浅表动脉搏动,血压上肢高于下肢。大约80%患者于上腹部可闻及二级以上高调收缩期血管杂音。如合并主动脉瓣关闭不全,于主动脉瓣区可闻及舒张期杂音。

(3)广泛型:具有上述两种类型的特征,属多发性病变,多数患者病情较重。

(4)肺动脉型:本病合并肺动脉受累并不少见,约占50%,上述三种类型均可合并肺动脉受累,而在各类型中伴有或不伴有肺动脉受累之间无明显差别,单纯肺动脉受累者罕见。肺动脉高压大多为一种晚期并发症,约占1/4,多为轻度或中度,重度则少见。临床上出现心悸、气短,重者心功能衰竭,肺动脉瓣区可闻及收缩期杂音和肺动脉瓣第二音亢进。

(二) 实验室检查 无特异性实验室指标。

1. 红细胞沉降率 是反映本病疾病活动的一项重要指标。疾病活动时血沉增快,病情稳定血沉恢复正常。

2. C-反应蛋白 其临床意义与血沉相同,为本病疾病活动的指标之一。

3. 抗结核菌素试验 我国的资料提示,约40%的患者有活动性结核,如发现活动性结核灶应抗结核治疗。对结核菌素强阳性反应的患者,在经过仔细检查后,仍不能除外结核感染者,应试验性抗结核治疗。

4. 其他 少数患者在疾病活动期白细胞增高或血小板增高,也为炎症活动的一种反应。可出现慢性轻度贫血,高免疫球蛋白血症比较

少见。

(三) 影像学检查

1. 彩色多普勒超声检查 可探查主动脉及其主要分支狭窄或闭塞(颈动脉、锁骨下动脉、肾动脉等),但对其远端分支探查较困难。

2. 造影检查

(1) 血管造影:可直接显示受累血管管腔变化、管径大小、管壁是否光滑、受累血管的范围和长度。有学者提出根据血管造影将 TA 分为五型。I 型:累及主动脉弓分支;II a 型:累及升主动脉、主动脉弓及其分支;II b 型:累及升主动脉、主动脉弓及其分支和胸降主动脉;III 型:胸降主动脉、腹主动脉和(或)肾动脉;IV 型:腹主动脉和(或)肾动脉;V 型:II b 型 + IV 型。

(2) 数字减影血管造影(DSA):是一种数字图像处理系统,为一项较好的筛选方法,本法优点为操作简便易行,检查时间短,对患者负担小,反差分辨率高,对低反差区域病变也可显示。对头颅部动脉、颈动脉、胸腹主动脉、肾动脉、四肢动脉、肺动脉及心腔等均可进行此项检查。本法缺点是对脏器内小动脉,如肾内小动脉分支显示不清。

3. 电子计算机扫描(CT)和磁共振(MRI) 增强 CT 可显示部分受累血管的病变,磁共振还能显示出受累血管壁的水肿情况,有助于判断疾病是否活动。

诊断要点

1. 临床诊断 典型临床表现者诊断并不困难。40 岁以下女性,具有下列表现一项以上者,应怀疑本病。

(1) 单侧或双侧肢体出现缺血症状,表现为动脉搏动减弱或消失,血压降低或测不出。

(2) 脑动脉缺血症状,表现为单侧或双侧颈动脉搏动减弱或消失,以及颈部血管杂音。

(3) 近期出现的高血压或顽固性高血压,伴有上腹部二级以上高调血管杂音。

(4) 不明原因低热,闻及背部脊柱两侧或胸骨旁、脐旁等部位或肾区的血管杂音,脉搏有异常改变者。

(5) 无脉及有眼底病变者。

2. 诊断标准 目前大动脉炎主要采用 1990 年美国风湿病学学会的分类标准,内容如下:

特别提示

- (1) 发病年龄 ≤ 40 岁:40岁前出现症状或体征。
- (2) 肢体间歇性运动障碍:活动时一个或多个肢体出现逐渐加重的乏力和肌肉不适,尤以上肢明显。
- (3) 肱动脉搏动减弱:一侧或双侧肱动脉搏动减弱。
- (4) 血压差 $> 10\text{mmHg}$:双侧上肢收缩压差 $> 10\text{mmHg}$ 。
- (5) 锁骨下动脉或主动脉杂音:一侧或双侧锁骨下动脉或腹主动脉闻及杂音。
- (6) 血管造影异常:主动脉一级分支或上下肢近端的大动脉狭窄或闭塞,病变常为局灶或节段性,且不是由动脉硬化、纤维肌发育不良或类似原因引起。

符合上述6项中的3项者可诊断本病。此标准诊断的敏感性和特异性分别是90.5%和97.8%。

3. 鉴别诊断 大动脉炎主要与先天性主动脉缩窄、动脉粥样硬化、肾动脉纤维肌发育不良、血栓闭塞性脉管炎、白塞病、结节性多动脉炎等疾病鉴别。

(1) 先天性主动脉缩窄:多见于男性,血管杂音位置较高,限于心前区及背部,全身无炎症活动表现,胸主动脉造影见特定部位狭窄(婴儿在主动脉峡部,成人位于动脉导管相接处)。

(2) 动脉粥样硬化:常在50岁后发病,伴动脉硬化的其他临床表现,血管造影有助于鉴别。

(3) 肾动脉纤维肌发育不良:多见于女性,肾动脉造影显示其远端2/3及分支狭窄,无大动脉炎的表现,病理检查显示血管壁中层发育不良。

(4) 血栓闭塞性脉管炎(Buerger病):好发于有吸烟史的年轻男性,为周围慢性血管闭塞性炎症。主要累及四肢中小动脉和静脉,下肢较常见。表现为肢体缺血、剧痛、间歇性跛行,足背动脉搏动减弱或消失,游走性浅表静脉炎,重症可有肢端溃疡或坏死等,与大动脉炎鉴别一般并不困难。

(5) 白塞病:可出现主动脉瓣及其他大血管的病变,但白塞病常有口腔溃疡、外阴溃疡、葡萄膜炎、结节红斑等,针刺反应阳性。

(6) 结节性多动脉炎:主要累及内脏中小动脉,与大动脉炎表现不同。

治疗方案及原则

本病约 20% 为自限性,在发现时疾病已稳定,对这类患者如无并发症可随访观察。对发病早期有上呼吸道、肺部或其他脏器感染因素存在,应有效地控制感染,对防止病情的发展可能有一定意义。高度怀疑有结核菌感染者,应同时抗结核治疗。常用的药物有糖皮质激素和免疫抑制剂,其治疗方法与其他系统性血管炎治疗类似。

1. 糖皮质激素 激素对本病活动仍是主要的治疗药物,及时用药可有效改善症状,缓解病情。一般口服泼尼松每日 1mg/kg,维持 3~4 周后逐渐减量,每 10~15 天减总量的 5%~10%,通常以血沉和 C-反应蛋白下降趋于正常为减量的指标,剂量减至每日 5~10mg 时,应长期维持一段时间。危重者可大剂量甲基泼尼松龙静脉冲击治疗。

2. 免疫抑制剂 免疫抑制剂与糖皮质激素合用能增强疗效。常用的免疫抑制剂为环磷酰胺、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤等。环磷酰胺可隔日静脉用 200mg,或每日口服 2mg/kg,或冲击治疗,每 3~4 周 0.5~1.0g/m² 体表面积。甲氨蝶呤每周 5~25mg,静脉注射、肌注或口服。硫唑嘌呤每日口服 2mg/kg。

3. 生物制剂 近年来有报道使用抗肿瘤坏死因子拮抗剂可使大动脉炎患者症状改善、炎症指标好转。抗 TNF- α 单克隆抗体用法为静脉滴注,3~5mg/kg,第 1 次使用 2 周后应用第 2 次,6 周后应用第 3 次,然后每 4~8 周 1 次。TNF- α 受体-抗体融合蛋白用法为 25mg,皮下注射,每周 2 次。

4. 扩血管、抗凝,改善血循环 使用扩血管、抗凝药物治疗,能部分改善因血管狭窄较明显所致的一些临床症状,如阿司匹林 75~100mg,每日 1 次;双嘧达莫(潘生丁)50mg,每日 3 次等。对高血压患者应积极控制血压。

5. 经皮腔内血管成形术 血管成形术为大动脉炎的治疗开辟了一条新的途径,目前已应用治疗肾动脉狭窄及腹主动脉、锁骨下动脉狭窄等,获得较好的疗效。

6. 外科手术治疗 手术目的主要是解决肾血管性高血压及脑缺血。

本病为慢性进行性血管病变,受累后的动脉由于侧支循环形成丰富,故大多数患者预后好,可酌情参加社会活动。预后主要取决于高血压的程度及脑供血情况,糖皮质激素联合免疫抑制剂积极治疗可改善预后。其并发症有脑出血、脑血栓、心力衰竭、肾衰竭、心肌梗死、主动

脉瓣关闭不全、失明等。死因主要为脑出血、肾衰竭。

(王国春)

第十二节 痛 风

概念

痛风是嘌呤代谢异常导致的疾病。急性痛风性关节炎是现代门诊、急诊较常见的疾病,它以高尿酸血症为特征,病因多数是尿酸排泄减少(占病例的90%)、少数是尿酸生成过多。血液中过多的尿酸结晶可沉淀在关节、软组织及肾脏产生相应的临床症状即:痛风性关节炎、痛风石及痛风肾病。痛风过去多发于中、老年男性,也可见于绝经期妇女。随着人民生活水平的提高、饮食结构发生变化,痛风性关节炎的出现有年轻化趋势,20~30岁发病的患者已不罕见。绝经前妇女出现痛风性关节炎多有家族史。痛风性关节炎与饮食无度和酒精中毒高度相关。约半数痛风患者超过理想体重或肥胖,3/4患者伴高脂血症,特别是高甘油三酯血症。高蛋白饮食可增加尿酸合成。酗酒影响较饮食更为明显,因为乙醇代谢使血乳酸浓度增高,乳酸可抑制肾脏对尿酸的排泄作用。另外,乙醇能促进腺嘌呤核苷酸转化而使尿酸增高。饥饿使血浆乙酰乙酸和 β -羟丁酸水平增加导致高尿酸血症。所以如果有饥饿、摄入大量乙醇,加之高嘌呤、高蛋白膳食则引起尿酸水平迅速升高,就会造成急性痛风性关节炎发作。此外,局部损伤、穿鞋紧、走路多、过度疲劳、受湿冷、感染及外科手术都可为急性痛风性关节炎的诱因。临床上可将该病分为:无症状高尿酸血症、急性痛风性关节炎及慢性关节炎三期。

诊断

(一) 无症状高尿酸血症

当体液pH在7.4时,尿酸最高溶解度为6.4mg/dl,更高的浓度就会形成过饱和状态,以尿酸盐形式沉积在关节软骨、滑膜和其他组织。当血尿酸 >7 mg/dl时即可诊断高尿酸血症。

(二) 急性痛风性关节炎

急性发作的单关节尤其是第一跖趾及踝关节的红、肿、热、痛就必须考虑是否是急性痛风性关节炎。它是尿酸钠微结晶引起的炎症反应,以受累关节突发的疼痛和肿胀为普遍特征,48~72小时达高峰,其疼痛的剧烈程度在有些人甚至不能忍受被子的重量和他人走动引起的振动。痛风急性发作累及的关节依出现多寡次序为:足趾(76%)、踝(50%)、膝(32%)、手指(25%)、腕(10%)、肘(10%)和肩关节。突发第一跖趾关节红、肿、热、痛同时伴有高尿酸血症就可以诊断急性痛风性关节炎。有急性单关节炎,并在该关节穿刺抽出的关节液中发现白细胞内有单尿酸钠结晶也能诊断急性痛风性关节炎。极少数痛风累及多关节会给诊断带来一定难度。急性痛风性关节炎发作持续数天至数周可自行缓解,仅炎症皮肤区色泽变暗,而无任何症状,进入所谓间歇期。历时数月(62%)、数年(16%)至十余年(4%)后复发,极少数患者长期追踪终生未复发。

(三) 慢性痛风性关节炎

多数痛风性关节炎患者愈发愈频,无症状间隔期逐渐缩短,受累关节亦越来越多,最终发展为慢性痛风性关节炎。长期过度沉积在关节内的尿酸钠微结晶侵蚀骨质,使关节周围软组织纤维化,出现异物样结节(痛风石)。结节由软变硬、由小变大,使关节发生僵直畸形,容易磨损破溃形成瘻管,有白色糊状物排出,可见尿酸钠结晶。瘻管周围组织呈慢性炎性肉芽肿不易愈合,已钙化和纤维化的结节不能变小或消失。

一般血尿酸9mg/dl以上的患者85%有痛风石,其发生的典型部位在耳轮,亦常见于跖趾、指、腕、膝、肘等处,个别出现在鼻软骨、舌、声带、眼睑、主动脉和心瓣膜。

另外值得一提的是痛风和肾脏病变互为因果:一方面有慢性肾脏病变的人肾脏排尿酸功能下降,导致高尿酸血症,继而引发痛风。另一方面慢性痛风患者1/3有肾脏损害,可表现为单侧或双侧腰痛、轻度水肿、中度高血压、间歇或持续蛋白尿、尿比重低和夜尿增多,晚期可出现尿素氮升高、肌酐清除率下降,最终发展成为尿毒症。

鉴别诊断

(一) 感染性疾病(化脓性关节炎及蜂窝织炎)

乏力、发热、白细胞增多、血沉和C-反应蛋白升高可见于细菌感

染性疾病,亦可见于急性痛风性关节炎,但只有痛风关节的关节液中可见白细胞内有单尿酸钠结晶。因此关节液的检查、尿酸的测定及病史的准确度对鉴别两种疾病至关重要。

(二)假性痛风关节炎

由焦磷酸钙双水化结晶沉积关节引起。与急性痛风关节炎相同点是:多见于老人,易在凌晨急性发作,疼痛较重,3~10天可自限。

特别提示

与急性痛风关节炎不同点是:发作关节为腕、肩、膝、髌、椎间关节及耻骨联合,关节液可见棒状结晶,尿酸不高,X线可见病变部位软骨钙化。

(三)羟磷灰石沉积症

该病与痛风不同点是多见于老年女性,肩、膝、髌、脊椎关节为常发部位,发作时间较长,尿酸不高,X线可见骨质钙化。

(四)类固醇结晶关节炎

该病与痛风不同点是多见于女性,发作在曾被用皮质激素注射封闭的关节,病程较长,关节液内可见方形结晶,尿酸不高,X线检查可见病变部位钙化。

治疗

治疗目的是及时控制痛风性关节炎的急性发作,治疗高尿酸血症,减少关节炎复发,预防尿酸盐沉淀和导致的关节破坏、肾脏损害。

(一)一般处理

急性发作期应制动病变关节,嘱患者低嘌呤饮食(避免进食动物内脏、蠔、蛤、蟹等海味),严格戒酒,多饮水、使日尿量超过2000ml以上增加尿酸的排泄,饮苏打水、使尿pH值在6.2~6.8以增加尿酸在尿液中的溶解度,停药抑制尿酸排泄的药(利尿剂、小剂量阿司匹林等)。发表在新英格兰医学杂志的美国哈佛医学院的一项研究证实:经常饮用牛奶及多食奶制品者,患痛风的风险较一般人群低。研究人员对47150男性志愿者进行了为期12年的研究发现:每天饮1大杯牛奶(250ml),患痛风的风险减低21%,同时进低脂饮食患痛风的风

险减半。

(二) 药物治疗

1. 非甾体类抗炎药 由于短期应用非甾体类抗炎药副作用少且容易得到处方,该药常被选用于急性痛风关节炎。关节疼痛会在 12~24 小时内减轻。但口服药剂量应大,连续用 2~8 天。如吲哚美辛的用法:50mg 口服、每 6 小时 1 次、2 天,继之 50mg 每 8 小时 1 次、2 天,再改为 25mg 每 8 小时 1 次、2~3 天。不推荐使用长效非甾体类抗炎药治疗急性痛风关节炎。选择性 COX-2 抑制剂治疗痛风尚无客观评价,但应该是有效的。

2. 糖皮质激素 当应用非甾体类抗炎药有禁忌证时,可选用糖皮质激素。关节腔内注射糖皮质激素可使病变关节的疼痛迅速缓解。也可以给患者口服泼尼松 40~60mg、每日一次,直至关节肿痛缓解,然后迅速撤药。

3. 秋水仙碱 相对于短期用非甾体抗炎药止痛效果和耐受程度,秋水仙碱由于有胃肠毒性并不常用于治疗急性痛风关节炎。但对于那些应用非甾体类抗炎药和糖皮质激素有禁忌和不耐受的急性痛风患者,应用秋水仙碱 6~12 小时亦可使关节肿痛减轻,用药前 12~24 小时效果最好。

(1) 口服给药:口服药剂量通常与胃肠毒副作用严重程度有关。可以 0.5~0.6mg 每 1~2 小时一次或 1~1.2mg 每 2 小时一次,直至关节肿痛减轻、胃肠毒副作用出现。每 24 小时 6mg 亦可达到相同疗效。对老人和有肝肾功能异常的患者,应下调用药剂量。在首剂给药后,24 小时维持用药量不应超过 1.2mg。另外,口服秋水仙碱 0.5~0.6mg、每日 1~2 次,可预防急性痛风关节炎的发作。

(2) 静脉给药:静脉用秋水仙碱疗效迅速且胃肠毒副作用少,但可产生严重的骨髓抑制,因而很少应用。可将秋水仙碱 2mg 溶于 10~20ml 生理盐水缓慢静脉推注,时间在 3~5 分钟以上。

特别提示

静脉推注时,要防止药液外渗引起的组织坏死。静脉注射管内不能含 5% 的葡萄糖,否则会出现沉淀。首剂用药后如果需要,6 小时后再用 1~2mg。24 小时最大用量为 4mg。对老人、已经口服秋水仙碱的患者及有肝或肾脏疾病的人应减量应用。

特别提示

无论口服或静脉用药治疗急性痛风关节炎的时间都不要超过7天。不建议长期使用秋水仙碱是因为会出现神经肌肉病变及骨髓抑制。

4. 别嘌醇 它是黄嘌呤氧化酶抑制剂,该酶是嘌呤代谢的最后一步,催化黄嘌呤生成尿酸。别嘌醇能减少痛风发作频率、降低严重程度,但仅作为预防和急性痛风缓解期用药,不在急性期使用。别嘌醇的应用指征是痛风反复急性发作和慢性痛风石形成。初用别嘌醇可引起痛风急性发作,此时并用秋水仙碱可预防诱发痛风。别嘌醇用药量应逐渐增加,由100mg/d开始,1周后加至200mg/d,第三周300mg/d。有肾功能异常者,应视其肌酐清除率酌减用药量。当Cr $1.2 \sim 2$ mg/dl时,最大用药量为200mg/d;当Cr > 2 mg/dl时,最大用药量为100mg/d。少数患者会出现对别嘌醇不耐受,表现为皮疹、血液异常和胃肠道症状,若出现应停药。

5. 利加利仙 主要通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收促进尿酸排泄。低嘌呤饮食5天后测24小时尿尿酸在600mg以下是加用利加利仙的指征。为防止尿酸经肾脏大量排出时引起的肾损害及形成肾结石,应从小剂量用起:25mg/d、7~10天后加至50mg/d,最大剂量100mg/d。少数患者服药后有胃肠反应,极少数患者有皮疹、发热、肾绞痛及诱导痛风急性发作,若发生应停药。

近年来有很多流行病学研究报告,血清尿酸水平与多种心血管疾病有关,包括高血压、代谢综合征、冠状动脉疾病、脑血管疾病、血管性痴呆、先兆子痫和肾脏疾病。降低血尿酸水平具有辅助降压作用,并可能降低心脑血管疾病的发生率和死亡率。

(林 冰)

第十三节 风湿性多肌痛

概念

风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica, PMR)是一种与巨细胞动脉炎关系密切的临床综合征,主要表现为四肢近端及躯干部肌肉疼痛及晨僵,尤以肩胛带肌及骨盆带肌表现最常见。PMR多发于中、老年人,

女性患病率是男性的 2 ~ 3 倍。约 50% 的巨细胞动脉炎的患者可有 PMR 的症状,PMR 的患者中约 10% ~ 50% 可合并巨细胞动脉炎。PMR 的病因尚不明确,研究显示 HLA - DRB1 与患病相关,某些病毒感染可能触发 PMR,说明遗传和环境是发病的重要因素。PMR 患者存在着免疫调节紊乱,PMR 患者外周血中 CD4⁺ 细胞数比正常对照组高,CD8⁺ 细胞数明显低于正常对照组,CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值明显升高;PMR 患者血清 IgG 明显高于正常对照组 ($P < 0.001$),CD8⁺ 细胞数的降低在 PMR 发病中可能起着重要作用。

诊断

1. 临床表现 PMR 可隐匿或急性发病,常有全身症状,以发热,体重减轻及乏力最常见。肌痛是本病的特征性表现,早期仅有颈肩部肌肉受累时,可误诊为冰冻肩或颈椎病。随着病情发展,肌受累范围逐渐扩大,可累及整个近端肌群,包括肩 (70% ~ 95%)、上臂、臀、大腿 (50% ~ 70%) 等部位。同时伴有晨僵,至少 30 分钟,可持续 1 ~ 2 小时。PMR 因近端肌群受累,表现为起床、上车、从椅子上站起、梳头等动作困难,部分患者可有有关节炎的表现。此类患者往往以女性为多,且病程长,复发次数多,临床经过相对较严重。

2. 实验室检查

贫血、血沉,C - 反应蛋白及血小板增高常见。血小板变化可作为临床诊断及疗效观察的一个指标。疾病控制后血小板下降。

3. 诊断标准

如果患者的年龄大于 50 岁,肌痛和晨僵至少累及两大组肌群(如颈、肩、臀、大腿等),持续时间超过 2 周,无肌肉红肿、萎缩及肌力减退,同时有 ESR 明显增快、CRP 升高,应考虑 PMR 的诊断。

有下列情况时应考虑合并巨细胞动脉炎的可能:年龄 ≥ 50 岁,新近出现头痛、颞动脉异常、间歇性运动障碍、黑矇、肝酶异常、血小板升高、血色素下降、全身症状严重者。若颞动脉活检标本示以单核细胞浸润为主或为肉芽肿性动脉炎,通常含有多核巨细胞可确诊巨细胞动脉炎。

鉴别诊断

1. 感染、恶性病变 感染性疾病可从病因及血培养等方面与 PMR 相鉴别;PMR 患者肿瘤标记物检查阴性,激素治疗有效可与恶性病变

鉴别。

2. 类风湿关节炎 表现为多发、对称性小关节炎,关节畸形,扣纽扣等手小关节的活动受限,类风湿因子阳性,X线提示骨侵蚀样改变不难与PMR鉴别。

3. 多发性肌炎 肌无力明显,血清学检查肌酶增高,肌电图检查提示肌源性损害,活检特征性的肌炎样改变可与PMR鉴别。

治疗

非甾体类抗炎药可缓解部分症状。大部分患者对小剂量糖皮质激素反应良好(泼尼松 10~20mg/d),少数患者应用至 30mg/d 才有效,临床症状缓解、ESR 恢复正常后逐渐减量,一般减至 2.5mg/2 周,但常需要低剂量(5~10mg/d)维持较长时间(1~2 年)。对激素减量易复发、应用激素有禁忌的患者,可用甲胺蝶呤 10mg/周,至少 1 年。最新研究肿瘤坏死因子拮抗剂用于治疗 PMR 的结论不一,有将肿瘤坏死因子拮抗剂用于治疗对激素抵抗的 PMR 患者有效的报道,也有报道类克(inflbimab)治疗新发 PMR 无效。如小剂量糖皮质激素不能控制症状,应考虑到合并巨细胞动脉炎的可能。

(林 冰)

第九章

癌症治疗

第一节 癌症化疗药物使用注意事项

化学治疗药物的剂量通常是以患者身高、体重换算成体表面积后计算。最近已有人根据药物代谢曲线下面积(AUC)具体计算患者的合适剂量。

特别提示

部分化疗药物必须溶解于特定的静脉输液中,例如顺铂(DDP)一般使用生理盐水以维持药物的稳定性,而奥沙利铂(L-OHP)则必须溶解于5%葡萄糖溶液中以避免药物结晶产生。

静脉注射化疗药物必须特别注意静脉输液是否通畅,注射部位是否有炎症或感染现象。应尽量避免静脉留置针靠近关节部位;下肢静脉或是过去有血管阻塞、淋巴循环不畅的部位也应避免。

常用的化疗药物,如蒽环类药物、长春瑞滨(NVB)等,注射时如产生药物渗漏会造成严重的组织坏死,因此,注射的安全性必须特别注意。如发生疑似药物渗漏情形,应立即报告上级医师。

有一些特殊化学治疗药物必须合并解毒剂使用,例如:异环磷酰胺(IFO)或大剂量环磷酰胺(CTX)可引起出血性膀胱炎,主要是其代谢产物对尿路有刺激性。使用时应鼓励患者多饮水,必要时水化、利尿,同时应给尿路保护剂美司那(Mesna)。美司那常用有注射剂200mg或400mg,一般在注射IFO的0、4、8小时静脉冲入。进入体内后迅速氧化形成二巯基SH与丙烯醛结合形成无毒物质从尿中排出。

1. 吉西他滨(GEM) 为一种新型胞嘧啶核苷衍生物,常用于晚期非小细胞肺癌及胰腺癌的治疗,推荐剂量为 $1000\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注30分钟,第1、8天给药,21天为1个周期。主要副作用为骨髓抑制,对中性粒细胞和血小板的抑制均较常见。禁忌与放射治疗同时联合应用。

2. 伊立替康(CPT-11) 为半合成水溶性喜树碱衍生物,是 DNA 拓扑异构酶(TOPOI)的抑制剂,近年来临床研究报告 CPT-11 对晚期大肠癌、肺癌和妇科肿瘤有较好的疗效。常见的副作用有骨髓抑制;注射 24 小时内常有乙酰胆碱综合征(脸部潮红、流泪、多汗、痉挛性腹痛、早期腹泻等),多为轻度可自行缓解,严重者可给予阿托品 0.25mg 皮下注射即可缓解。另一剂量限制性毒性为延迟性腹泻,在用药 24 小时后出现,大剂量洛哌丁胺(易蒙停)治疗有效,不预防用药,一旦出现延迟性腹泻,首剂口服 4mg,以后每 2 小时口服 2mg,直至最后一次稀便或水样便出现后 12 小时,一般用药时间最长不超过 48 小时。

3. 蒽环类药物 常见的副作用,除骨髓抑制、呕吐、黏膜毒性以外,累积剂量过高时会产生心脏毒性。例如阿霉素(ADM),累积剂量超过 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 时,1% 患者出现延迟性进行性心肌病变,表现为急性充血性心力衰竭。表阿霉素(EPI)发生心脏毒性的机会较少。其剂量限制性毒性为骨髓抑制。

4. 紫杉类药物(paclitaxel,紫杉醇;docetaxel,多西紫杉醇) 为一类新型的抗微管药物。广泛用于肺癌、乳腺癌及卵巢癌等。文献上有多种不同的剂量及疗程,其毒副作用亦有相当大的差异,而疗效也可能不同。紫杉醇(TAX)的主要不良反应之一是过敏反应,发生率为 39%。为防止患者发生过敏反应,在紫杉醇治疗之前 12 小时应给予地塞米松 10~20mg 口服,治疗前 30~60 分钟给予苯海拉明(或其他类似物)肌注或口服 50mg,静脉注射雷尼替丁 300mg。紫杉醇的剂量限制性毒性为骨髓抑制。多西紫杉醇(TXT)的主要剂量限制毒性是中性粒细胞减少,但与紫杉醇不同的是白细胞减少呈剂量依赖性而非时间依赖性。II 期临床试验还发现两个独特的水肿综合征,一种是血管水肿,一般在用药后很快出现,用皮质激素治疗后缓解。另一种为液体潴留综合征,特点是进行性外周水肿、胸水和腹水,为了预防液体潴留综合征,推荐在使用多西紫杉醇前一日开始口服皮质激素,如地塞米松 8mg,每 12 小时 1 次,连用 3 日。

5. 顺铂(DDP) 通常溶于 250~500mg 生理盐水中静滴。当剂量大于 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 时,必须配合水化及利尿剂,以维持足够的排尿量,减少肾毒性。另外顺铂为一高致吐性化疗药物,因此,应用前必须予止吐药物预防。

6. 奥沙利铂(L-OHP) 独特性地作用于 DNA,通过产生烷化结合物,形成 DNA 链内和链间的交叉连接,从而抑制 DNA 的合成和复制。奥沙利铂的骨髓抑制不严重,其剂量限制性毒性为外周感觉神经毒性,可在输液的数小时内发生,为一过性,时间短暂,特点为冷触发或冷

激惹,有感觉异常或障碍,偶尔伴有肌肉痉挛、抽搐或神经肌肉强直,与输液速度相关。草酸铂的外周感觉神经毒性可能与低钙及低镁有关。当草酸铂总量达 $780 \sim 850\text{mg}/\text{m}^2$ 时,有 $10\% \sim 15\%$ 患者会出现积蓄性感觉神经病变。本品必须溶于 5% 葡萄糖溶液中静滴。

7. 长春瑞滨(NVB) 属生物碱类抗肿瘤药物,通过阻滞微管蛋白的聚合和诱导微管的解聚,使细胞停止于分裂中期。长春瑞滨的剂量限制性毒性为骨髓抑制,白细胞减少症通常为可逆性,非累积性。静脉炎的发生率较高。单药治疗剂量为 $25 \sim 30\text{mg}/\text{m}^2$ 。药物必须溶于生理盐水(125ml),并在短时间内($15 \sim 20$ 分钟)输完,其后沿此静脉输入等量生理盐水以冲洗血管。本品必须严格地经静脉给药。静脉外漏可引起局部皮肤反应,甚至坏死。一旦药物外漏,应立即停止使用,局部处理。

8. 羟基喜树碱(HCPT) 是细胞毒类抗肿瘤药物,该药为细胞周期特异性药物,主要作用于 S 期,对 DNA 拓扑异构酶(TOPOI)有选择性抑制作用,本药仅限于用生理盐水稀释。

9. 卡培他滨(希罗达) 是口服氟尿嘧啶类药物,主要用于乳腺癌和结直肠癌。希罗达的主要副作用为黏膜炎,胃肠道反应和手足综合征,骨髓抑制较轻,手足综合征较为特殊,轻、中度手足综合征的发生率为 53% 。

10. 赫赛汀(Herceptin) 是重组 DNA 的人源化单克隆抗体,选择作用于 HER-2 蛋白。赫赛汀的毒性主要是输液反应与心脏毒性,可表现为心功能不全、呼吸困难、周围性水肿等。与蒽环类药物联合应用对心脏毒性明显增加。

11. 依托泊苷(Etoposide) 为细胞周期特异性抗肿瘤药物,作用于 DNA 拓扑异构酶 II,形成药物—酶—DNA 稳定的可逆性复合物,阻碍 DNA 修复。静脉滴注,将本品需用量用生理盐水稀释,浓度每毫升不超过 0.25mg ,静脉滴注时间不少于 30 分钟。

12. 集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)的应用 集落刺激因子为一类刺激骨髓多能造血干细胞向粒、单系祖细胞集落分化,并使其发育为成熟粒细胞、巨噬细胞的体液性造血因子。目前临床应用最广泛的是重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒/单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)。G-CSF 和 GM-CSF 主要应用于防治肿瘤化疗引起的粒细胞减少症和造血干细胞移植两方面。G-CSF 的升粒细胞作用是剂量依赖性的,给药剂量过低达不到治疗效果,剂量过高则会使细胞过度增高。临床上一般根据白细胞下降的程度决定 G-CSF 给药剂量。通常白细胞在 $2.0 \times 10^9/\text{L}$ 以上,G-CSF 的给药剂量可为

50 $\mu\text{g}/\text{d}$;白细胞在 $(1.0 \sim 2.0) \times 10^9/\text{L}$ 时,G-CSF的给药剂量可为75~100 $\mu\text{g}/\text{d}$;白细胞在 $1.0 \times 10^9/\text{L}$ 以下时,G-CSF的用量可为150~300 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。有效者一般连续给药2~3天后白细胞将明显上升,在白细胞达 $5.0 \times 10^9/\text{L}$ 以上时可以停药。G-CSF一般均推荐皮下给药,并且G-CSF只能在1个周期的化疗药物用药完全结束48小时以后才能应用。

(李利亚 李佩文)

第二节 癌症疼痛治疗的基本原则

癌症疼痛的分类

WHO将癌症患者的疼痛分为四类:①直接由肿瘤侵犯所引起;②和肿瘤相关,但非直接引起;③由肿瘤治疗引起;④和肿瘤无关的疼痛。

癌症止痛药物的使用原则

1. 口服 尽量采用口服方式,口服剂型有片剂、胶囊、控释片和液体制剂。口服途径给药主要用于不需要即刻止痛及需要长期用药的慢性疼痛患者。

2. 按时 按时用药,即指止痛药物有规律地“按时”给予,而不是患者要求时再给。

3. 按阶梯 按阶梯给药,是在止痛药物选用过程中应由弱到强,逐级增加,即首先选用非阿片类药物,再根据疼痛程度,依次选用弱阿片类和强阿片类药物。

4. 个体化给药 一种止痛药物必须由小剂量开始逐渐增加到能控制患者疼痛为止。

5. 辅助药物治疗 辅助药物可增强止痛效果,治疗疼痛的并发症。在治疗某些特殊类型的疼痛时,辅助药物可产生独立的止痛作用。

目前有各种不同的给药方式,可充分利用达到最大疗效。例如:①口服长效型,如美施康定,可每12小时给药一次,较为方便。②经皮吸收剂型,如芬太尼透皮贴剂,可以提供较稳定的药物浓度达

48~72小时。③经舌下黏膜吸收型,如盐酸二氢埃托菲,多用于暴发型疼痛的临时处理。

止痛药物的不良反应和处理

阿片类止痛药物的不良反应主要有:便秘、恶心、呕吐、嗜睡及过度镇静,尿潴留,精神错乱及中枢神经毒性反应。阿片类止痛药物与非阿片类止痛药物的不良反应不同。除便秘外,阿片类止痛药物的不良反应大多是暂时性或可耐受性的。便秘可以通过调整饮食、多饮水及用缓泻药等方法预防。非阿片类止痛药物用量达一定剂量水平时,增加用药剂量不增加止痛效果,而毒性反应明显增加。因此,应考虑换用阿片类止痛药。

癌症三阶梯镇痛治疗药物

疼痛评估方法可分为:①数字分级法(NRS);②根据主诉疼痛的程度分级法(VRS);③目测模拟法(VAS划线法)。根据患者疼痛的轻、中、重不等的程度按WHO三阶梯止痛指导原则用药。

特别提示

第一阶梯用药是以阿司匹林为代表的非阿片类药物。包括:阿司匹林、扑热息痛、消炎痛、布洛芬等。

第二阶梯用药是以可待因为代表的弱阿片类药物。包括:曲马多、可待因。

第三阶梯用药是以吗啡为代表的强阿片类药物。包括:吗啡,美施康定,奥施康定等。

非阿片类药物可增强阿片类药物的效果,针对疼痛性质不同各阶梯均可加以辅助药物治疗,如抗惊厥药对针刺样疼痛有效;阿米替林对浅表烧灼性痛有效;皮质激素对颅内高压、急性骨髓压迫、骨转移和肝包膜扩张等所致疼痛、肿瘤侵犯所致神经伤害性疼痛均有作用。精神安定药,抗焦虑药和抗抑郁药物可改善患者的精神心理症状。

对于难治性疼痛,考虑其他治疗手段,包括麻醉措施(神经阻滞、椎管内给予阿片类药物或麻醉药)、放疗、骨科或神经外科手术。

(李利亚 李佩文)

第三节 癌症急症

上腔静脉压迫综合征

上腔静脉压迫综合征(superior vena cana syndrome, SVCS)为肿瘤常见的急症。具有典型的临床表现,需要紧急处理以缓解症状。

(一) 病因

1. 恶性肿瘤 最常见的病因为胸内肿瘤,其中小细胞肺癌占65%;非霍奇金淋巴瘤是第二位病因,转移性肿瘤约占上腔静脉压迫综合征的5%~10%。其原发肿瘤常见于乳腺癌、干细胞恶性肿瘤和胃肠道肿瘤。

2. 良性病变 良性肿瘤约占3%,多种原因可致上腔静脉压迫综合征。如:肺门淋巴结结核、胸内甲状腺肿、前纵隔良性肿瘤、慢性纵隔炎等。

(二) 临床表现

常见为头面部肿胀、发绀、气急及剧烈咳嗽,颈胸部静脉怒张,严重者出现端坐呼吸。

(三) 诊断及鉴别诊断

恶性淋巴瘤及小细胞肺癌的首选治疗为化学治疗,因此,确定病理诊断是非常重要的。除非出现严重的呼吸窘迫综合征或颅内压增高,一般应尽可能在病理诊断后,再开始治疗。病理学诊断包括:癌细胞学检查,支气管镜检刷洗及活检,经胸腔针吸活检,胸水细胞学检查,淋巴结活检等。此外,小细胞肺癌和非霍奇金淋巴瘤常累及骨髓。骨髓活检有助于诊断与分期,鉴别诊断主要是区别恶性肿瘤与良性病变。

(四) 综合治疗原则

1. 一般治疗 卧床休息、头抬高、吸氧;限制液体及钠盐输入量,使用利尿剂或大剂量皮质类固醇(一般3~7天);使用镇痛剂,若估计有血栓形成时,可以用抗凝溶栓治疗。

2. 特殊治疗 小细胞肺癌及非霍奇金淋巴瘤应用化疗为主、放疗

为辅的综合治疗。非小细胞肺癌及转移癌则首选放疗。胸内甲状腺肿可考虑手术治疗。联合化疗时,必须避免注射臂静脉,特别是不可注射右臂静脉。

高钙血症

高钙血症(hypercalcemia)是恶性肿瘤最常见的代谢急症。晚期肿瘤患者约10%有高钙血症,其中肺癌、乳腺癌和多发性骨髓瘤三者约占50%。过度的骨吸收是高钙血症的重要原因。

(一) 临床表现

疲劳、抑郁、精神错乱、畏食、恶心、呕吐、便秘;可逆性肾小管功能障碍,多尿;心电图改变(QT间期变短,甚至心律不齐)。严重的高钙血症患者常出现少尿、无尿、昏迷,甚至心脏停搏。

(二) 诊断

校正后的血清钙超过 10.8mg/dl (2.7mmol/L)或离子钙超过 5.4mg/dl (1.35mmol/L)时可诊断为高钙血症。高钙危象(hypercalcaemic crisis)是指血清钙浓度超过 15.0mg/dl (3.7mmol/L)。一旦确诊有高钙血症,就必须明确其病因。

(三) 治疗措施

1. 水化 包括输注大量的生理盐水及使用襻利尿剂(速尿),以促进钙排泄。但在采用输液和利尿时,一定要严密监测电解质和心功能,以防止低钾、低镁血症和肺水肿。

2. 抑制骨质再吸收 可用帕米膦酸二钠 90mg 溶于 1000ml 生理盐水中缓慢静脉滴注;或用合成的鲑鱼降钙素——密钙息,每日 $5\sim 10\text{IU/kg}$,加入 500ml 生理盐水中,缓慢静脉滴注6小时以上。对于难治性病例,帕米膦酸盐和密钙息可联合应用。

3. 磷酸盐的应用 若血磷低于 1mmol/L 或 3mg/dl 时,可选用磷酸盐,但治疗过程中应监测血磷。

4. 肾上腺皮质激素的使用 可增加尿钙的排泄,减少肠道对钙的吸收,加强降钙素的作用。

5. 治疗原发疾病 根据肿瘤的不同,选用不同的抗肿瘤治疗。

急性肿瘤溶解综合征

急性肿瘤溶解综合征(acute tumor lysis syndrome, ATLS)是由于肿瘤细胞大量溶解,快速释放细胞内物质,导致代谢异常和电解质紊乱,引起以高尿酸血症、高钾血症、低钙血症和肾功能不全为主要表现的症候群。一般出现在生长迅速的肿瘤,最多见于恶性淋巴瘤和急性淋巴细胞性白血病,亦可出现在实体瘤患者,其中包括小细胞肺癌、乳腺癌和精原细胞瘤等。

(一) 临床表现

一般表现为恶心、呕吐、纳差、嗜睡、乏力、大汗、稀便等,或原有症状急剧恶化及出现各种代谢紊乱的相应表现,如少尿、无尿、关节痛、抽搐、心律失常、心跳骤停等。急性肿瘤溶解综合征发生时,可见原发肿瘤迅速消退。

(二) 诊断

急性肿瘤溶解综合征的诊断目前尚无统一标准。主要根据患者的基础疾病和生化指标(即高尿酸、高血钾、高血磷、低血钙)等诊断。

(三) 治疗措施

1. 病情监测 每隔3~4小时监测电解质1次和心电图监测。
2. 各种代谢紊乱的治疗

特别提示

①高尿酸血症,首先停止抗肿瘤治疗,然后进行足量的水化和利尿;应用别嘌醇治疗和持续静滴碳酸氢钠。②高磷血症,在利尿的基础上应用氢氧化铝凝胶。③高钾血症,可应用葡萄糖,胰岛素,钙剂,碳酸氢钠和口服降钾树脂等治疗。④低钙血症,静脉滴注葡萄糖酸钙或氯化钙。

3. 透析治疗 如上述措施无效,可利用腹膜透析或血液透析治疗。
4. 积极治疗各种并发症

脊髓压迫症

脊髓压迫症(spinal cord compression syndrome, SCCS)系指脊柱或椎

管内占位病变引起脊髓、脊神经根及供应脊髓的血管受压迫,造成脊髓功能障碍的临床综合征。大约5%的癌症者出现脊髓压迫。常见造成脊髓压迫症的肿瘤包括肺、乳腺、前列腺和肾脏的癌症;淋巴瘤、骨髓瘤和肉瘤以及其他的恶性肿瘤。

(一) 临床表现

大约90%的病例首发症状是背部或颈部疼痛,其他表现有:胸部和上腹部的束带感,肢体无力、麻木或针刺感,鞍区麻木,跛行,排尿困难,尿潴留。

(二) 诊断

根据特异性临床表现和脊椎X线平片、计算机断层扫描(CT)、磁共振(MRI)等检查可以确定诊断。

(三) 治疗措施

原则上是以病因治疗为主的综合治疗。皮质激素与放疗是脊髓压迫症的主要治疗方法。髓外肿瘤、放疗抗拒肿瘤(恶性黑色素瘤、肉瘤或肾癌等),或者以前放疗的部位上肿瘤复发者应考虑手术治疗。化疗主要用于某些对化疗敏感的肿瘤;不适于放疗或手术治疗的患者;或作为手术或放疗后的辅助治疗;或者曾放疗和手术后复发的患者。

(李利亚 李佩文)

第四节 术后辅助化疗的原则

特别提示

肿瘤患者手术后是否需要行辅助性化疗,是临床医师经常面临的问题。一般医师很容易落入“有治疗总比没有治疗好”的错误理念中。经过大量的临床研究,目前被证实辅助化疗有效的仍然只有乳腺癌、结直肠癌及骨肉瘤等少数肿瘤。

乳腺癌

手术后辅助性化疗和内分泌治疗,可减少乳腺癌患者的复发率及死亡率,明显提高乳腺癌患者的长期生存率。乳腺癌术后是否应该给予辅助治疗以及何种药物或方案治疗与淋巴结状况密切相关。目前认为,对淋巴结阳性的患者,应给予术后辅助治疗,对淋巴结阴性的患者,根据复发风险分为两类,即最低危险和一般危险。在内分泌反应肿瘤,最低危险是指 ER 和(或)PgR 表达,并同时具有以下所有特征:病理检查肿瘤小于或等于 2cm 时、I 级、年龄大于或等于 35 岁;一般危险是指 ER 和(或)PgR 表达,至少有以下特征之一:病理检查肿瘤大于 2cm,或 2~3 级或年龄小于 35 岁。

表 9-1 乳腺癌术后辅助治疗指南

依照内分泌治疗反应确定治疗				
	内分泌治疗有效		内分泌治疗无效	
	绝经前	绝经后	绝经前	绝经后
淋巴结阴性 低危险	TAM 或观察	TAM 或观察	未明确	未明确
淋巴结阴性 一般危险	GnRH 类似物〔卵巢切除 + TAM(±化疗)〕	TAM	化疗	化疗
淋巴结阳性	化疗 → TAM(± GnRH 类似物或卵巢切除)	化疗 → TAM	化疗	化疗

(一) 辅助内分泌治疗的应用

对雌激素受体阳性的乳腺癌患者,手术后口服三苯氧胺(TAM)5年一直是乳腺癌术后治疗的“金标准”。口服三苯氧胺(TAM)5年能显著提高患者的10年无病生存率(DFS)和总生存率(OS)。对淋巴结阳性和阴性患者能使绝对复发率和死亡率分别降低15.2%与10.9%以及14.9%与5.6%,并能使对侧乳腺癌发生风险降低50%。常规剂量是 TAM 20mg/d。

化疗与 TAM 序贯给药可使化疗效果增加 50%,序贯给药组患者的无病生存率(DFS)在 8 年后明显高于同时给药组患者。

对绝经前激素受体阳性的高危复发患者,卵巢切除术能提高患者的生存率,越来越多的患者选用药物性卵巢去势,常用的药物脑垂体黄体生成素释放激素(LHRH)类似物戈舍瑞林。

第三代芳香化酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑、依西美坦)最早用于

TAM 治疗无效的绝经后妇女晚期乳腺癌的治疗。随后,在首先进行的晚期乳腺癌大规模Ⅲ期临床研究中,第三代芳香化酶抑制剂逐步确立了一线治疗的地位。目前,第三代芳香化酶抑制剂(AI)已成为乳腺癌辅助内分泌治疗的标准治疗药物之一。

(二)辅助化疗药物与方案

乳腺癌术后辅助化疗常用方案是含蒽环类药的 AC(ADM + CTX) 或 CAF(CTX + ADM + 5-FU) 以及 CMF(CTX + MTX + 5-FU) 方案。目前一般认为,蒽环类方案优于 CMF 方案。其中,含蒽环类药联合方案治疗 4 周期与 CMF 方案化疗 6 周期的疗效相当。

在腋窝淋巴结阳性的乳腺癌中,紫杉醇辅助化疗疗效确切,是化疗方案重要的组成部分。对于淋巴结阴性的高危患者,TAC(TAX + ADM + CTX) 方案辅助治疗较 FAC(5-FU + ADM + CTX) 方案可以显著改善患者的 5 年无病生存率(DFS)与总生存率(OS)。

一般认为乳腺癌术后辅助化疗可行 4~6 周期,更多的周期化疗不提高无病生存率和总生存率,并且出现更多的化疗毒副作用。

特别提示

常规的乳腺癌术后辅助化疗是采用每 3 周为 1 个周期。最新的临床研究采用剂量密度疗法,即每 2 周为 1 个周期的化疗方案,与常规化疗辅助治疗乳腺癌相比较。在标准 AC 方案中加入紫杉醇时,与标准 3 周后给药方法相比,2 周剂量密度方案患者的无病生存率(DFS)与总生存率(OS)显著提高。提示剂量密度方案显著优于常规治疗方案。

结直肠癌

特别提示

在 TNM 分期中,淋巴结阳性和肿瘤侵犯深度是结直肠癌重要的预后指标。结直肠癌患者根治术后 5 年生存率,淋巴结阴性的 T₁、T₂、T₃、T₄ 患者分别为 97%、90%、78%、63%;而淋巴结阳性的 T₂、T₃、T₄ 患者则分别为 74%、48%、38%;有远处转移者 5 年生存率不到 5%。

结直肠癌的标准治疗为根治性手术切除,对于高危患者应给予术

后辅助化疗。高危患者包括:病理学检测淋巴结转移阳性;肿瘤侵犯达浆膜层以外或侵犯其他组织或器官;肿瘤侵犯深肌层的低分化癌;脉管瘤栓;神经受损;CEA 高水平等。

结直肠癌患者术后应尽快(术后3~4周)行辅助化疗6个月。直肠癌应先行术后辅助放疗,随后行辅助化疗。

术后辅助化疗一直以5-FU类为基本药物进行联合化疗,上世纪90年代之前,经过随机对照研究证明,5-FU较最好的支持治疗略优。90年代初又证明5-FU联合亚叶酸钙(5-FU/CF)和5-FU联合左旋咪唑(5-FU/lev)较单用5-FU更好。在1998年5-FU/CF已取代5-FU成为结直肠癌辅助化疗的标准方案。近年由DE Gramnt教授组织了多中心国际临床协作研究,结果显示,接受含奥沙利铂的FOLFOX4方案治疗的患者3年无病生存率达78.2%,优于以前的标准辅助化疗5-FU/CF方案(3年无病生存率为72.9%)。因而认为FOLFOX方案作为大肠癌根治术后辅助化疗,可改善3年生存率,优于5-FU/CF方案。

我国结直肠癌术后辅助化疗常用方案为FOLFOX4和XELOX。FOLFOX4和XELOX方案均含奥沙利铂,主要的不良反应包括消化道反应、骨髓抑制、神经毒性和手足皮肤反应等。外周神经毒性是奥沙利铂的剂量限制性毒性之一。我国大肠癌患者术后辅助化疗奥沙利铂的耐受剂量低于西方国家。不良反应是终止治疗的主要原因。

直肠癌患者对于T₃、T₄及淋巴结转移阳性患者,辅助治疗应采用术前放疗,根治术后常规给予辅助放疗和辅助化疗。直肠癌术后联合放化疗对存活的益处明显优于单纯手术或术后给予放射治疗。术后辅助放射治疗,4年生存率为33%~61%;术后辅助放化疗5年生存率为42%~81%。

胃癌

胃癌根治性切除术后的局部复发率为40%~65%,尤其是淋巴结有转移者,局部复发率高达80%~85%。有9%~54%患者出现腹腔转移。

早期胃癌是一种可治愈性疾病,术后辅助性放化疗可使治愈率增加10%,术前化疗也可使治愈率增加大约10%。联合术前及术后化疗可能使治愈率进一步提高。

目前认为早期胃癌(I、II期)出现以下特征:①溃疡型胃癌,表面积大于2cm×2cm;②已有周围淋巴结转移者;③年龄低于40岁;④病理类型恶性度高(包括低分化腺癌、黏液腺癌和印戒细胞癌等);⑤多

原发癌病灶;⑥脉管内癌栓。应进行术后辅助化疗。

一般认为作为临床常规,对进展期胃癌(Ⅱ、Ⅲ期患者 $T_{2-3}N_{1-2}$, $T_{3-4}N_0$, T_1N+)患者在根治性切除术后应进行术后辅助化疗。胃癌术后辅助化疗方案,目前尚无统一的标准。推荐:单药可用于Ⅱ期,以口服为主,如希罗达、UFT等。二联方案用于Ⅱ~Ⅲ期患者,常用 FOLFOX 方案及 $F(X)+PTX$ 等。三联方案用于Ⅲ期患者,如 PFC、DCF 等。

有研究表明,胃癌根治术后同步放化疗能改善患者的无病生存率(DFS)和总生存率(OS)。但胃癌术后辅助放化疗作为标准治疗还需进一步探讨。辅助放疗需较高的技术水平。

非小细胞肺癌

肺癌是高发肿瘤之一,其中 75% 为非小细胞肺癌(NSCLC),手术切除是早、中期 NSCLC 的首选治疗方法。早期 NSCLC 手术切除后的 5 年生存率是 I A 期为 67%, I B 期为 57%, II A 期为 55%, II B 期为 39%, III A 期为 23%。

1995 年英国医学杂志(BMJ)报告了 52 个随机对照研究(9387 例)荟萃分析的结果,发现以顺铂为基础的辅助化疗在改善患者生存期方面只有边缘疗效($P=0.08$)。

2003 年 ASCO 年会法国 Le chevalier 等报告了 IALT(international adjuvant lung cancer trial)协作组的研究结果。该研究纳入 33 个国家 148 个肿瘤中心的 I~Ⅲ期行根治性切除术的 NSCLC 患者 1867 例,研究历时 5 年多,结果首次证实了Ⅱ~Ⅲ期根治性手术切除的 NSCLC 术后化疗可给患者带来具有统计学意义的生存优势,增加了 4.1% 的 5 年生存率。

近年 Hotta 等对 11 项 NSCLC 辅助化疗随机对照临床试验进行了荟萃分析,总例数达 5716 例,其中辅助化疗 2873 例。结果提示辅助化疗可以明显降低 NSCLC 患者死亡风险,延长生存期,而且总体不良反应发生率低。

NSCLC 术后辅助化疗的对象,目前尚未取得一致意见。一般认为, ECOG PS 评分为 0~1 分,术后恢复快,伴随疾病少的 I B~Ⅲ A 期 NSCLC 患者应接受辅助化疗。

NSCLC 术后辅助化疗方案目前多主张采用含铂两药联合方案,尤其是第三代新药联合铂类制剂(如 NVB + DDP、GEM + DDP、TAX + DDP 等);不主张采用三药联合方案和非铂方案。含铂第三代新药辅助化疗安全性好,不增加非癌性死亡的风险。

根据分子标志物,选择辅助化疗可能受益患者进行辅助化疗是当前研究热点之一。2009年 ASCO 会议上,Fourret 报道 MSH2 阴性表达患者,辅助化疗能显著改善总体生存,而 MSH2 阳性患者辅助化疗不受益。

骨肉瘤

骨肉瘤是青少年最常见的原发于骨的恶性肿瘤,30 岁以下多发生于长骨的干骺端。原则上骨肉瘤在早期应尽可能手术切除。由于根治性手术需包括原发肿瘤以上的一个关节,因此截肢成为了最主要的手术方式,单纯根治性切除术后骨肉瘤患者 5 年生存率仅为 5% ~ 10%。通过手术后辅助化疗可使 5 年生存率明显改善,达到 60% ~ 70%。

对骨肉瘤的术后辅助化疗,目前主张采用 2 种以上毒性不同的药物联合应用。比较常用的有 ADM、MTX、DDP、IFO 与其他药物组成的联合方案。最近亦有研究者将第三代新药吉西他滨用于骨肉瘤辅助化疗中。对预后不良的骨肉瘤患者亦有研究者采用大剂量化疗合并自体末梢血干细胞移植(PBSCT)。

已有研究提示骨肉瘤患者术前化疗其远期效果优于单纯术后化疗者。

(李利亚 李佩文)

第五节 癌症全身化疗的原则

乳腺癌

晚期转移性乳腺癌的治疗手段有内分泌治疗、化学治疗和手术治疗等。但常见的治疗手段为全身化疗和内分泌治疗。

对复发转移性病灶应首选全身化疗,化疗前应全面细致地检查,以确定病灶的范围,每周期化疗或每个月内分泌治疗后,应采用与治疗前相同的检查手段,逐一复查各病灶的变化,以明确治疗效果。如果复查后“有效”或“控制”,应继续原有治疗;如果“发展”或“有效”及“控制”后又恶化,则应该停止原有治疗,再选择二线,甚至三线治疗方案。

局部放疗一般均在化疗后进行,亦可作为化疗有效后的巩固治疗,

或无效时的减症姑息放疗。椎体转移患者,如果磁共振成像已显示有脊髓压迫,应当立即进行急症放疗,以免在全身化疗中出现截瘫等严重并发症。

目前认为,如果患者年龄大于 35 岁;辅助治疗后无病生存期(DFS)大于 2 年;骨和软组织转移;ER 或 PR 阳性者,应首选内分泌治疗。内分泌治疗的效果与受体状态密切相关。ER 与 PR 均阳性者,有效率为 60% ~ 70%;ER 或 PR 阳性者有效率为 30% ~ 40%;两者均阴性者有效率小于 10%。内分泌治疗的传统一、二、三线药物分别是三苯氧胺、孕激素和芳香化酶抑制剂。目前越来越多的医师将芳香化酶抑制剂用于晚期乳腺癌的二线或一线治疗。

对病变发展迅速、内脏转移(如肝、肺广泛转移)、皮肤受侵伴淋巴结转移、脑转移;辅助治疗后无病生存期(DFS)小于 2 年;既往内分泌治疗无效者应首选全身化疗。对转移性乳腺癌有效药物种类很多,其中最有效的药物是阿霉素(ADM)、表阿霉素(EPI)、紫杉醇(TAX)、多西紫杉醇(TXT)、去甲长春花碱(NVB)等。

复发转移乳腺癌化疗方案选用原则:未用过全身化疗的患者可以选择 AC 或 CAF 方案;应用 CMF 辅助治疗失败的患者首选 AT 方案(蒽环类联合紫杉类);蒽环类辅助治疗失败的患者可以选择 XT(卡培他滨联合多西紫杉醇)和 GT(吉西他滨联合紫杉醇)方案;紫杉醇和蒽环类治疗失败的患者,可以考虑应用单药治疗(卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨),联合治疗可以考虑 GP(吉西他滨联合铂类)、NP(长春瑞滨联合铂类)、NX(长春瑞滨联合卡培他滨)。

对 HER-2/neu 基因过度表达的乳腺癌患者,可单独或配合化疗使用赫赛汀(Herceptin)治疗。

胃癌

胃癌的首选治疗是手术切除。除早期胃癌之外,大部分胃癌手术后易复发,尤其是有淋巴结转移者,局部复发率高达 80% 以上。即使是早期患者行根治性切除术后仍有 50% 将出现复发和转移。对复发或转移的胃癌患者多采用全身化疗。但到目前为止,胃癌的化疗尚没有所谓的“金标准”可循。近期单药的客观有效率为 20% 左右,两药合用为 30% ~ 50%,三药合用为 40% ~ 70%,三药以上合用未必更有效。

1. 5-FU/CF 和 DDP 仍然是最常用的胃癌化疗药物。以它们为基础的联合化疗方案可以提高疗效。DF(DDP/5-FU)方案是复发或转移性胃癌的基本化疗方案。其有效率为 40% ~ 50%。

2. 紫杉类药物 单药治疗胃癌的有效率在 20% 以上,其主要毒副反应为骨髓抑制。紫杉醇是一线化疗方案失败后进展期胃癌可选用的有效药物。紫杉类药物除常与 DDP/5-FU 联合外,亦可与卡培他滨(xeloda),CPT-11 及 S-1 联合使用。研究表明,在 5-FU 之后应用紫杉醇可增加细胞毒效应,而先用紫杉醇然后再用 5-FU 则毒副作用减弱,紫杉醇与 DDP 具有协同作用。泰素帝/DDP/5-FU(DCF 方案)较泰素帝/DDP(DC 方案)更具有优越性。

3. 奥沙利铂(oxaliplatin,L-OHP) 作为第三代铂类,与顺铂和卡铂具有不完全交叉耐药性。奥沙利铂与 5-FU 具有协同作用。奥沙利铂与 CF/5-FU 并用的 FOLFOX 方案,与传统的化疗方案或紫杉药物不具交叉耐药性。因此可以作为晚期或转移性胃癌的二线化疗方案或解救方案。对于 DDP 治疗失败的晚期胃癌,FOLFOX4 方案的 II 期研究显示,该方案的有效率为 26%,中位生存期为 7.3 个月。

4. 伊立替康(CPT-11) 是一种喜树碱类的拓扑异构酶抑制剂。CPT-11 单药治疗胃癌的有效率为 18%~23%。联合 DDP 化疗的有效率为 28%~51%。CPT-11 联合 CF/5-FU 可以作为晚期胃癌的一线或二线治疗方案。其剂量限制性毒性为腹泻和骨髓抑制。

5. 卡培他滨(xeloda) 单药一线治疗晚期胃癌的有效率为 20%,希罗达口服方便,希罗达加 DDP 方案较易为患者所接受。

替吉奥胶囊(S-1)是替加氟的一种增效减毒性改良制剂。替吉奥胶囊单药治疗胃癌的有效率为 46.5%,客观缓解率为 40.0%~53.6%;联合顺铂化疗的客观缓解率为 37.8%~54%。其主要的副作用为骨髓抑制和胃肠道反应。

结直肠癌

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,75% 的患者在诊断时就已经出现远处转移。结直肠癌根治性切除术后 50% 的患者最终亦将发生远处转移。全身化疗可延长晚期结直肠癌患者的存活时间,减轻肿瘤相关的症状,明显优于最佳的支持治疗。治疗结直肠癌常用药物如下。

5-FU 一直是治疗晚期结直肠癌首选的单药,并且 5-FU 亦是联合化疗的基础用药。CF/5-FU 方案较 5-FU 单用明显提高疗效。多数研究结果提示,5-FU 持续静脉输注较常规静脉注射疗效高。FOLFOX 或 FOLFIRI 一线治疗过程中病情进展,二线治疗方案中仍可继续保留氟尿嘧啶。

CPT-11 近年研究较多,并且是较新的治疗晚期结肠癌的药物。单药治疗晚期结直肠癌,初治患者的有效率为18%~24%,复治患者的有效率为10%。CPT-11 联合5-FU/CF在疾病进展时间(TTP)和总生存时间(OS)以及有效率方面均优于CF/5-FU方案。因此,FOLFIRI方案已成为晚期结直肠癌的一线化疗方案。

奥沙利铂(L-OHP)联合CF/5-FU,可使用既往对CF/5-FU耐药的晚期结直肠癌恢复疗效,L-OHP与5-FU具有协同作用。目前L-OHP已作为晚期结直肠癌的一线化疗药物。FOLFOX方案亦是晚期结直肠癌的一线化疗方案。

西妥昔单抗(IMC-C225)是抗EGFR的IgG1人鼠嵌合抗体,与EGFR结合后具有使肿瘤产生凋亡、抑制肿瘤血管生成等作用。目前西妥昔单抗与化疗联合已经广泛应用于结直肠癌的治疗中,并成为结直肠癌最有效的靶向药物之一。

贝伐单抗Bevacizumab(Avastin)为新型的抗血管内皮生长因子受体的人源化单克隆抗体,有望成为晚期结直肠癌的一线治疗方案。在奥沙利铂为基础的化疗方案中加入贝伐单抗,可明显提高患者的无进展生存。采用贝伐单抗联合FOLFIRI作为晚期结直肠癌的一线治疗,其有效率为44%,疾病控制率为90%。

晚期结直肠癌的化疗应该个体化,对于胸苷合成酶高表达者,应给予胸苷合成酶抑制剂如雷替曲塞(Raltitrexed)。另外,“Stop and Go”已经成为晚期结直肠癌的标准治疗策略。

鼻咽癌

鼻咽癌是常见的头颈部肿瘤之一,多发生在南方地区。以未分化癌和低分化鳞癌常见。放化疗同时进行是头颈部肿瘤(包括鼻咽癌)的标准治疗方案。Meta分析结果表明,单药与放疗同时应用可平均提高8%的5年生存率,联合化疗则可以提高约20%的5年生存率。

复发或转移性鼻咽癌的标准治疗方案为DDP/5-FU,或DDP/5-FU/CF。标准化疗方案无效的患者一般再采用其他化疗方案效果不佳。近年研究报道泰素(TAX)加健择(GEM)、卡铂(CBP)加泰素(TAX)加健择(GEM)对标准方案化疗后复发患者仍有一定的疗效。

鼻咽癌导致局部症状严重者;或T₃、T₄患者;或颈部较大淋巴结转移者,可采用新辅助化疗,一般为3周期。使肿块缩小后再进行放射治疗,以提高放射治疗局部控制率。鼻咽癌放疗后辅助化疗,在鼻咽癌综合治疗中的作用尚未定论。

非小细胞肺癌

肺癌是一种在发病早期就可能出现转移的恶性肿瘤,超过半数以上的肿瘤患者确诊时就已是相对晚期,治疗中必须采用全身化疗为主的综合治疗措施。

对于晚期非小细胞肺癌患者应该选用以铂类为基础的联合化疗方案。化疗优于最佳支持治疗。化疗对Ⅳ期 NSCLC 具有明确的治疗作用,能够延长生存期和提高生活质量。一线化疗推荐两药方案(如 DDP + NVB、DDP + GEM 等);对不适合用铂类药物患者可以选用两个新药的非铂类联合方案(如 GEM + TAX);对于老年患者或一般情况差的患者可考虑应用单药方案。目前没有证据提示三药方案较两药方案更好,而且三药方案毒性更大。

对晚期转移性 NSCLC 一线治疗给予 3~4 个周期化疗为最佳治疗策略。对 3~4 个化疗周期后有效和病灶稳定的患者可停止化疗,进入观察随访期,出现新病灶后再进行二线治疗或复治。

晚期 NSCLC 患者一线化疗方案推荐一些新药,包括紫杉醇(TAX)、健择(GEM)、诺维本(NVB)和伊立替康(CPT-11)与顺铂(DDP)、卡铂(CBP)组成的联合方案。泰素帝(TXT)被推荐为二线治疗药物,适用于局部晚期或转移性 NSCLC 患者进行一线化疗时病情进展。表皮生长因子受体阻滞剂依瑞莎(Gefitinib, Iressa)用于对含铂方案和泰素帝治疗均无效的晚期 NSCLC 患者的治疗。

Ⅲ期 NSCLC 患者采用同步放化疗与序贯放化疗相比,在控制局部病灶和提高生存率方面均有更好的疗效。但毒副作用亦较大。

原发性肝癌

原发性肝癌在世界范围内位居恶性肿瘤死因的第三或四位,也是我国常见的恶性肿瘤之一。原发性肝癌的治疗方式包括手术切除、肝动脉化疗栓塞术、肿瘤内无水乙醇注射、腹腔化学疗法等。

1. 手术切除 有可能给患者带来长期生存,甚至治愈。术前化疗或介入治疗一般皆不主张。目前认为肝癌手术治疗的适应证是:肿瘤直径小于 5cm,局限于半肝,无癌栓和远处转移,肝功能代偿患者。如果合并有肝硬化,则明显降低了手术的可能性。对于伴有门静脉主干癌栓的肝癌,目前也有人尝试采用肝切除加门静脉取栓术治疗,肝移植适用于因肿瘤位置或肝功能失代偿而不能切除的小肝

癌(单个肿瘤小于或等于5cm,或肿瘤数目小于或等于3个,每个肿瘤小于或等于3cm)以及肝功能进行性衰竭的复发性肝癌。微血管浸润是影响预后的关键因素,肝癌患者行肝移植后,一般认为仍需做全身化疗。

2. 肝动脉化疗栓塞术 是公认的非手术治疗的首选方法。主要适用于不能手术切除的肝癌,肿瘤直径大于5cm,病灶分布于两半肝或多数病灶者。经过多次肝动脉化疗栓塞治疗后,如肿瘤明显缩小,应争取及时手术切除,常用药物为阿霉素类、铂类、5-FU、HCPT、健择等。

3. 无水乙醇瘤内注射术 主要适用于肝功能基本正常,无黄疸、腹水、发热及远处转移;肿瘤结节直径小于3cm;结节总数不超过3个的肝癌患者。其他局部治疗方式还包括激光热疗、射频消融、微波固化、高强度聚焦超声、冷冻等。

4. 腹腔化疗 可用于不能手术切除的中晚期肝癌;肝癌合并淋巴结转移;腹水以及肝癌破裂手术治疗后预防复发等患者。目前常用药物有铂类、5-FU、MMC、VP16、HCPT等。多选用其中一种或两种,最常见的是DDP和5-FU。DDP常用剂量为 $60 \sim 80\text{mg}/\text{m}^2$,每周1~2次,2~3周为1个疗程。5-FU的常用剂量为 $0.5 \sim 1.0\text{g}/\text{次}$,每日1次,连用5~10天。

5. 全身化疗 原发性肝癌对化疗药物不敏感,ADM、DDP、MMC、5-FU单用或联合用药进行全身化疗的毒性均较大,疗效不显著。

索拉菲尼是一种分子靶向治疗新药,是迄今为止唯一一个可以延长晚期肝癌患者生存期的全身治疗药物。SHARP试验结果表明,与安慰剂相比,索拉菲尼治疗晚期肝癌可延长中位生存时间(MST)和影像学进展时间近3个月。

泌尿生殖系统肿瘤

在泌尿上皮发生的肿瘤中,90%以上来源于移行上皮。全身化疗对泌尿道移行细胞癌有一定的疗效。其标准的联合化疗方案为CAP(CTX、ADM、DDP)和MVAP(MTX、VLB、ADM、DDP)方案。MVAP方案有效率高,但不能改善患者的长期生存率。并且此方案的毒副作用大,患者难以耐受。为了提高化疗的效果和安全性,近年紫杉醇(TAX)、健择(GEM)等新的抗肿瘤药物被应用于泌尿道移行细胞癌的治疗,并且显示出较好的活性。有研究者比较了MVAP方案与GEM+DDP方案治疗转移性膀胱癌的效果,结果显示二者有效率相同,但GEM+DDP方案的耐受性和安全性均明显优于MVAP方案。因此,GEM+DDP方

案有可能成为转移性移行细胞癌的标准治疗方案。

细胞因子曾经是晚期肾癌的标准治疗,目前临床上仍有其适用范围,但有效率不到15%。2005年FDA正式批准索拉菲尼用于治疗晚期肾癌,随后舒尼替尼、替西罗莫司、贝伐单抗相继被批准成为晚期肾癌的一线治疗,依维莫司被批准用于VEGF/TKI抑制剂失败后的二线治疗。晚期肾癌患者接受靶向治疗后总生存由平均13个月延长到了至少28个月。

睾丸肿瘤一般采用手术、放疗和全身化疗的综合治疗方法,有效率可达90%以上。一旦确定为睾丸肿瘤,均应先行根治性睾丸切除术,然后根据病理检查决定进一步治疗。睾丸精原细胞瘤I期患者术后辅助化疗非常有效,采用DDP+VP16化疗2周期几乎100%可能治愈。术后单纯观察的患者有15%~19%将出现复发,术后复发患者需用DDP+VP16化疗4周期。II期和III期患者术后应采用DDP+VP16四周期辅助治疗。睾丸非精原细胞瘤术后,I、II期应行术后辅助化疗,III期则以全身化疗为主。其标准治疗为BEP(BLM、VP16、DDP)化疗3~4周期。对BEP治疗后复发或对BEP方案治疗无效的患者,VIP(VP16、IFM、DDP)方案是有效的解救治疗方案。治疗生殖细胞肿瘤,卡铂的疗效不如顺铂好。最近,亦有研究表明紫杉醇(TAX)、健择(GEM)、开普拓(CPT-11)等新型抗肿瘤药物对睾丸肿瘤有一定疗效。

恶性淋巴瘤的分类与治疗

恶性淋巴瘤是原发于淋巴结或淋巴结外组织或器官的一种恶性肿瘤,根据临床和病理特点不同分为两大类,即霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。恶性淋巴瘤可发生于任何年龄,在我国霍奇金淋巴瘤的发病率较低。

联合化疗是晚期霍奇金淋巴瘤的标准治疗方法。初治患者采用经典的MOPP方案化疗,完全缓解率可达81%。常用的联合化疗方案还有MOPP/ABVD交替联合方案。通常需化疗6周期,达到完全缓解后,应再行2周期的巩固治疗。复发患者推荐采用大剂量化疗加自体骨髓移植或自体外周血干细胞移植。

非霍奇金淋巴瘤的化疗原则一般取决于其病理类型的恶性程度。低度恶性淋巴瘤患者如果无症状,肿瘤发展缓慢可采取观察等待的原则。肿瘤发展迅速时可单药或联合化疗(如采用COP、COPP、CHOP方案)。美罗华是一种针对CD20的人/鼠嵌合单抗,近来用于治疗CD20阳性、低度恶性B细胞淋巴瘤。美罗华+CHOP方案联合治疗低度恶

性 B 细胞淋巴瘤,总有效率可达 97%。中高度恶性淋巴瘤占非霍奇金淋巴瘤的 60%,中度恶性非霍奇金淋巴瘤联合化疗的标准方案为 CHOP 方案,一般完全缓解率为 40%~80%。通常需用 CHOP 方案化疗 6~8 周期,达到完全缓解后至少增加 2 周期。高度恶性非霍奇金淋巴瘤由于淋巴瘤细胞生长迅速,若不予强有力的有效治疗,将导致患者死亡。故通常采用第三代联合化疗方案 ProMACE/cytoBOM、MACOPB、COMCA 等治疗。高度恶性非霍奇金淋巴瘤易发生中枢神经系统受损,应给予预防性鞘内注射 MTX 等药物治疗。

(李利亚 李佩文)

第六节 肿瘤分子靶向治疗

肿瘤分子靶向治疗常用的治疗靶点有:细胞受体、信号传导和抗血管生成等。此类药物主要有单克隆抗体、小分子化合物和多靶点酶抑制剂。

单抗类分子靶向药物

常用的有:Herceptin(Trastuzumab,赫赛汀)、Rituximab(美罗华)、IMC-C225(cetuximab,Erbitux)和 Bevacizumab(Avastin)。

1. 赫赛汀 是一种针对 HER-2/neu 原癌基因产物的人/鼠嵌合单克隆抗体。能特异地作用于 HER-2 受体过度表达的乳腺癌细胞。与泰素联用,可作为 HER-2/neu 过度表达或不适合采用蒽环类药物治疗的晚期乳腺癌的一线治疗方案。单药可作为泰素、蒽环类药物及激素治疗失败的晚期乳腺癌的三线治疗方案。赫赛汀的主要副作用是输液反应和有一定的心脏毒性。

2. 美罗华 是一种针对 CD20 的人/鼠嵌合单抗,近年用来治疗低度恶性淋巴瘤,美罗华与 CHOP 方案联合治疗低恶性 B 细胞淋巴瘤,总有效率可达 95%。

3. IMC-C225 是目前临床上最为先进的抗 EGFR 人/鼠嵌合单克隆抗体。IMC-C225 单药或联合化疗是转移或复发的头颈部肿瘤患者的有效方案。IMC-C225 的主要副作用为皮疹。

4. Avastin 为新型的抗血管内皮生长因子受体的人源化单克隆抗体,目前在进行治疗非小细胞肺癌、结直肠癌和乳腺癌的 III 期临床试

验研究。Avastin 联合化疗有可能成为结直肠癌的一线治疗方案。

小分子化合物类分子靶向治疗新药

常用的有:格列卫(Glivec)、吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)。

1. 格列卫(Glivec) 是一种能抑制酪氨酸激酶第 571 号信号传导的抑制剂。主要用于慢性粒细胞性白血病和胃肠道恶性基质细胞瘤(GIST)的治疗。

2. 吉非替尼(Gefitinib) 是一种口服表皮细胞生长因子受体——酪氨酸激酶(EGFR-TK)拮抗剂,单药用于治疗经含铂类或泰素帝方案化疗失败的晚期非小细胞肺癌,对乳腺癌、前列腺癌及头颈部肿瘤等均有一定的疗效。依瑞莎的主要毒副作用为消化道反应和痤疮样皮疹。

3. 厄洛替尼(Erlotinib) 是另一种有效、可逆的选择性 HER-1/EGFR 酪氨酸激酶拮抗剂,应用于晚期或转移性 NSCLC 的治疗。2009 年 ASCO 年会上,在 STAURN 和 ATLAS 研究中,厄洛替尼作为维持治疗给患者带来了确切益处。一线治疗中,厄洛替尼有望成为老年患者安全、有效的新选择。二线治疗方面,厄洛替尼对野生型 EGFR 也可取得不亚于标准化疗的生存期。

多靶点抑制剂

1. 索拉菲尼(Sorafenib) 是一种口服制剂,能够双重抑制介导肿瘤细胞增殖的 Raf 激酶和介导肿瘤血管增殖的 VEGF 受体,从而抑制肿瘤细胞的增殖和肿瘤血管的增殖。目前主要应用于原发肝癌和晚期肾癌的治疗。

2. 舒尼替尼(Sunitinib) 是一种 TKI,它能与磷酸化的 VEGF 酪氨酸残基结合从而抑制信号传导,其主要作用靶点是 VEGFR、PDGFR- β 、C-Kit 等,既能直接抑制肿瘤细胞增殖,又可抑制肿瘤血管生成。舒尼替尼主要用于肾细胞癌、胃肠道间质瘤、直肠癌等的治疗。

(李利亚 李佩文)

第七节 止吐治疗的基本原则

恶心、呕吐是抗肿瘤治疗中的常见毒副反应之一。尤其是应用顺铂(DDP) $30\text{mg}/\text{m}^2$ 以上,其发生率几乎是 100%。呕吐是由于化疗药物及其代谢产物刺激胃肠道的传入神经系统、催吐化学感受区及呕吐中枢共同作用产生的。呕吐可分为两类:①急性呕吐:指在化学治疗开始后 24 小时内出现者;②迟发性呕吐:指在化学治疗开始 24 小时之后出现者。按 WHO 规定的胃肠道副作用标准,呕吐分为:0 级,无恶心和呕吐;1 级,恶心;2 级,一过性呕吐;3 级,呕吐需要治疗;4 级,顽固性呕吐,难以控制。

目前常用止吐药物有四类:

1. 作用化学受体感觉区类 包括:①吩噻嗪类:甲哌氯丙嗪、氯丙嗪;②丁酰苯类:氟哌啶醇,氟哌啶;③多巴胺受体阻断剂:胃复安、吗丁啉;④ 5-羟色胺受体拮抗剂:昂丹司琼(枢复宁、枢丹)、格拉司琼(凯特瑞、枢星)、呕必停。

2. 作用大脑皮质类 ①大麻酚类:四氢大麻酚、大麻隆;②苯二氮草类:氯羟安定、安定。

3. 作用呕吐中枢类 ①抗组胺类:苯海拉明;②抗胆碱类:东莨菪碱。

4. 作用不明类 地塞米松,甲基泼尼松龙。

特别提示

止吐治疗的一般原则:静脉止吐药物,需要在化疗前 30~60 分钟应用,而口服止吐药物需在化疗前一天晚上开始给予。停止化疗后可再用口服止吐药物 3~5 天。选择止吐药物,应考虑患者的年龄,化疗药物的种类,既往化疗呕吐情况以及止吐药物的不良反应。

止吐药物的选择:单一用药如胃复安对轻度(1、2 级)胃肠道反应有一定的疗效。但对中、重度(3、4 级)胃肠道反应效果不满意,并且用量过大可能出现锥体外系症状。联合应用不同作用机制药物,如胃复安+地塞米松+苯海拉明(或安定),能够使止吐作用相加而毒性不重叠。

近年 5-HT₃ 受体阻滞剂昂丹司琼、格拉司琼等的止吐效果已在临床得到肯定。此类药物为选择性的 5-HT₃ 受体拮抗剂,一种新型的强

效镇吐剂。其作用抑制为:化疗或放疗等因素,可使5-羟色胺(5-HT₃)从消化道的嗜铬细胞中游离出来,与存在于消化道黏膜的迷走神经传入末梢中的5-HT₃受体结合,继而刺激呕吐中枢导致呕吐,阻断5-HT₃受体则可发挥止吐作用。本类药物具有高度选择性,所以无中枢神经系统不良反应及锥体外系反应。但由于没有促进肠蠕动的作用,用药后可出现便秘副作用。

(李利亚 李佩文)

附 本章名词中英文对照

缩写	英文名称	中文名称
ADM	Adriamycin	阿霉素, 比柔吡星
BLM	Bleomycin	博来霉素
CF	Calcium folinate	亚叶酸钙
	Citrovorum factor	甲酰四氢叶酸钙
CPT - 11	Irinotecan	开普拓(伊立替康)
CSF	Colony-stimulating factors	集落刺激因子
CTX	Cyclophosphamide	环磷酰胺
DDP	Cisplatin	顺铂
DXM	Dexamethasone	地塞米松
EPI	Epirubicin	表阿霉素
5-Fu	5 - Fluorouracil	5 - 氟尿嘧啶
GEM	Gemcitabine	健择(吉西他滨)
HCPT	HYdroxycamptothecin	羟基喜树碱
IFO	Ifosfamide	异环磷酰胺
L - OHP	Oxaliplatin	奥沙利铂(乐沙定, 草酸铂)
MTX	Methotrexate	甲氨蝶呤
NVB	Novelbine	长春瑞滨
PDN	Prednisone	泼尼松
TAM	Tamoxifen	三苯氧胺(他莫昔芬)
TAX	Paclitaxel(Taxol)	泰素(紫杉醇)
TXT	Docetaxel(Taxotere)	泰素帝(多西紫杉醇)
VCR	Vincristine	长春新碱
VLB	Vinblastine	长春花碱
VDS	Vindesine	长春地辛
VP16	Etoposide	依托泊苷
ZD1389	Gefitinib, Iressa	依瑞莎(吉非替尼)

第十章

感染性疾病

第一节 绪 论

感染性疾病是由各种病原微生物感染并引起机体损伤、病理改变的一组疾病。其中一些疾病有明显的传染性,称之为传染病。引起感染性疾病的病原微生物有细菌、病毒、霉菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、阮毒体、寄生虫等。除了常见的呼吸道感染、皮肤软组织感染、腹腔内感染、中枢神经系统感染之外,尚有较难诊断的不明原因发热的患者,以及需较长时间治疗的感染性心内膜炎、骨髓炎患者;并有许多较为少见的感染疾病,如弥漫性结核菌感染、奴卡菌(*nocardia*)感染等。

感染性疾病几乎涉及各临床科室,感染分为社区性感染和医院感染,医院感染又常是许多住院危重疾病、慢性病患者的并发症,与患者的治愈率、死亡率、抢救成功率密切相关。

所以,感染疾病学习重点,主要是认识常见细菌等病原体感染的临床表现,基础的抗菌药物使用原则,以解决实际问题、学习掌握达成及确立诊断的方法。

微生物学、免疫学、病理学检查,提供初步的疾病诊断方向,因此,感染性疾病的诊疗也是一个锻炼扎实微生物学、免疫学、病理学检查的机会。

一、要求掌握的基本知识

(一) 常见感染性疾病的临床表现(至少要学会肺炎,肺结核,膀胱炎,肾盂肾炎,感染性心内膜炎,脑膜炎,胆囊炎及肝脓疡等)。

(二) 常见传染性疾病的病临床表现(病毒性肝炎、出血热、伤寒、痢疾、脑炎、麻疹等)。

(三) 抗菌药物使用的基本原则,常见感染疾病的经验疗法。

(四) 常见抗菌药物的作用机制,常见副作用及不良反应。

(五) 无菌操作及院内感染控制、避免交叉感染的基本原则。

(六)不同免疫功能缺乏患者发生的机会性感染。

临床实践中须注意的问题

(1)做好各种感染性疾病的消毒隔离与正确洗手,学会使用六步卫生洗手法,特别是接触携带耐药细菌患者之后,以及接触免疫功能低下、身体使用各种介入性导管或呼吸机的患者之前,进行各种侵入性操作之前。对 MRSA、VRE、ESBL、耐碳青霉烯类等多重耐药或注耐药 G-杆菌感染患者应按乙类传染病消毒隔离要求进行诊疗工作。

(2)合理应用抗菌药物,以最精简为原则,并需注意剂量的大小是否足够,使用的期限是否够久。

(3)注意抗菌药物的毒、副作用,如青霉素引起的急性的过敏性休克;万古霉素输注过快引起的红人综合征;氨基糖苷类引起的肾毒性、耳毒性;青霉素、亚胺培南引起的癫痫;氯霉素、头孢菌素引起的骨髓抑制;抗结核药物、大环内酯类等抗菌药物引起的肝损害。定期追踪治疗患者的肝、肾功能及血细胞计数。

(4)某些具有较大毒性,或需维持一定血液浓度以达疗效的抗生素,如万古霉素等,应追踪其血液中的最高与最低浓度,以确定疗效并避免毒性。

(5)开立各种检查,应注意其实际的需要,避免滥用。使用或更改抗生素前应先做好各种涂片、镜检染色,血液培养及其他相关检体的采检送培养。

(6)为便于回溯病史及临床用药检讨,开立使用的抗生素者,应于病例上记载为何使用该种抗菌药物的原因、疗效、结束时状况。

(徐 潜)

第二节 对于发热、有感染或疑似有感染的患者的基本处置

发热是临床上最常见的病症之一,几乎所有的临床医生都会接触到发热的患者。由于伴有发热症状的临床疾病有许多种,使“发热”这一病症在临床上变得相当复杂。

临床上伴有发热的疾病包括感染性和非感染性两大类;非感染性疾病包括以下常见病种:①肿瘤;②变态反应性疾病;③组织损伤非特

异性炎症；④产热、散热失衡；⑤中枢神经性发热；⑥内分泌性发热。而感染性发热多与细菌、病毒、真菌、原虫等感染有关。常见的感染性疾病有呼吸道感染、泌尿道感染、肠道感染、皮肤软组织感染等。如何正确处置有感染或疑似有感染的发热患者，应注重以下几方面。

了解和掌握各种感染性疾病的临床表现，是正确处理感染或疑似感染的发热患者的基本要求，医生要对患者的病因及感染部位做出初步的判断。除了临床表现外，详细地询问流行病史及感染性疾病接触史对于医生做出正确的判断会有很大的帮助。

结合临床表现进行一些必要的临床检查，如：血常规、尿常规、便常规、胸部X线检查、B超检查以及血、尿、便、痰、咽拭子培养等，可以帮助医生做出正确的诊断。同时，可以有助于医生对于引起患者发热的病原做出初步的估计和评判。

及时正确的治疗，对于缩短病程、减少患者的痛苦极为重要。通常只有在确认有感染的情况下才可以使用抗生素。

特别提示

正确使用抗生素至关重要。以精简为原则，要有足够的剂量，使用足够的时间，同时必须注意防止滥用抗生素。询问患者既往病史和药物过敏史，注意某种药物的毒副作用是否适合某个患者。

在使用抗生素之前，做好血培养及其他相关的临床检查也是必要的，这对于以后的治疗有很大的指导意义。

适当的对症处理可以帮助患者减轻痛苦。

特别提示

对于一般的发热不要急于解热，使医生有充分的时间了解发热患者的热型和热程，这对于反映病情的发展变化、明确诊断及对疗效的评价有重要的参考意义。但对于高热伴有明显的头痛、周身疼痛及意识障碍甚至惊厥的患者，以及伴有心梗或心功能低下者，应积极采取解热措施。医生应该切记，对于感染性发热的患者，最根本的解热方法是消除感染病灶。此外，支持疗法对患者很有帮助。例如注意水电平衡，静脉补充液体，防止脱水，给予充分的营养食物等。

对于一些有传染性疾病的患者，要注意采取正确的隔离措施，对其

使用过的废弃物及其排泄物要采取正确的医疗处理措施,以防疾病的传播。

(徐伟民)

第三节 原因不明发热患者的处理原则

典型的发热患者一般不难诊断。但由于临床上对某些少见病种不够熟悉,或部分病例不典型或无特征性表现,虽经详细检查而常常未能确诊;此外,“未明热”是内科症候学诊断的难点。因此,掌握发热疾病的规律、诊断方法、提高诊断水平,是内科医生责无旁贷的任务。本章就急性发热(72小时内)及亚急性发热(数天)在不同宿主来讨论。

临床线索

(一) 正常宿主的急性发热

1. 较严重的患者应考虑败血症

2. 不同人群的发热 婴幼儿,病毒感染是发热的最常见原因。在成人,病毒感染主要以呼吸道和(或)胃肠道症状为主,较少发热。老年人,细菌性感染的临床表现常不典型,发热及局部症状不明显,而可能以不同器官功能的突然退步来表现,应提高警惕。

3. 详细询问患者的接触史 考虑疟疾、伤寒、羌虫病、Q热、莱姆病等地区性传染病。

(二) 免疫不全宿主的急性发热

1. 较严重的患者应考虑败血症

2. 血液疾病及恶性肿瘤

(1) 发热性粒细胞减少症(febrile neutropenia)一定要作为感染看待,尤其是革兰阴性杆菌感染,立即处理。即使已经使用抗菌药物,也应针对新的一波感染做血液培养等诊断步骤再换药物治疗。

(2) 白细胞正常范围内的宿主,发热的原因有很多,可能与正常宿主的急性发热原因相同,也可能是肿瘤热、药物热等。

3. 艾滋病 细菌性感染的表现与正常宿主类似。

4. 静脉药物滥用者 高热时应注意葡萄球菌感染,可能并发心内膜炎。

(三) 正常宿主的亚急性发热

多数致病性强的细菌感染多在 72 ~ 96 小时内产生局部征象,而少数致病力较弱的感染可能表现不明显。

- (1) 心内膜炎。
- (2) 牙髓脓疡,鼻窦炎。
- (3) 腹腔、骨盆腔内、后腹膜脓疡。
- (4) 沙门杆菌、结核病、隐球菌感染。
- (5) 前列腺炎或脓疡。

(6) 传染性单核细胞增多症或相关症候群:如巨细胞病毒、EB 病毒、HIV 急性感染。

(四) 免疫不全患者的亚急性发热

- (1) 抗菌药物治疗 96 小时,即高度怀疑侵袭性真菌感染的可能性。
- (2) 艾滋病患者要特别考虑分枝杆菌感染、沙门杆菌感染、隐球菌感染、淋巴瘤、药物热等。

物理检查的线索

详细的物理检查非常重要,尤其持续发热的患者有时需要定期重复检查以寻找新的证据。以下特别提出临床上容易被忽略的小地方:

1. 鼻窦(鼻窦炎)、喉部(喉旁脓肿、颈深部的感染)、甲状腺(甲状腺炎)、眼睛(心内膜炎引起的结膜炎等)。
2. 心脏 新的或改变的杂音(心内膜炎)。
3. 脾脏 如触及则考虑慢性感染疾病、血液疾病、淋巴瘤、结缔血管疾病等。
4. 软组织感染 链球菌及葡萄球菌感染一般先发热,才有皮肤软组织的局部感染。
5. 肛门及生殖器官 前列腺脓疡、副睾丸炎、肛门脓疡等。
6. 四肢 有许多针孔要考虑静脉药物滥用者。
7. 淋巴结 肿大者根据硬度、压痛与否及出现的病程可考虑结核病、淋巴瘤、恶性肿瘤、传染性单核细胞增多症、弓形体病、猫抓病等。

实验室检查的线索

1. 白细胞 一般急性细菌性感染时白细胞增加中性粒细胞百分

比增高。病毒感染白细胞↓血小板↓；慢性感染时血色素↓，血小板↑；结核病感染、真菌感染时，白细胞可能正常、增加，也可能减少。极度的白细胞增多见于白血病与类白血病反应。嗜酸细胞增多可能因药物等过敏反应，寄生虫感染，也可能为结缔组织病或恶性肿瘤。

2. 肝功能 白血病可能引起肝功能异常(胆红素,AST,ALT)。不明热伴随ALT↑,γ-GT↑,而胆红素正常要考虑肉芽肿病(granulomatous hepatitis,)可能是肺结核(miliary TB)、淋巴瘤(LDH通常很高),此外,粒细胞缺乏还要考虑肝真菌病(hepatic candidiasis)。

未明热(FUO)

Petersdorf Beeson(1961)提出的仍被普遍承认与应用。具体规定为:发热38.3℃以上,持续3周以上、经查及住院1周以上诊断仍不明确。

1991年Durack Street基于近年发热的实际提出新的概念与分类:除观察患者有数次38℃以上的发热外,并有以下①~④项中的任何一项即认为是“未明热”:①发热持续3周以上、门诊检查3次、入院3天检查仍诊断不清;②外伤、烫伤、手术、肿瘤化疗、脏器移植等患者以及急性监护的入院患者,经3天检查发热诊断不明;③中性粒细胞减少、特别是少于 $0.5 \times 10^9/L$,经3天检查诊断仍不明确;④艾滋病相关性FUO,即HIV阳性、在门诊4周、入院3天诊断仍不明确者。

(一)发热的机制

- (1)感染因子、毒素、炎性介质。
- (2)单核/巨噬细胞,细胞因子等等。
- (3)丘脑下部体温调节中枢。
- (4)产热增加和散热减少。

(二)发热的原因

- (1)感染性疾病;
- (2)外伤,手术,出血及梗塞;
- (3)免疫反应(包括过敏、痛风及自身免疫性疾病);
- (4)肿瘤;
- (5)颅内病变;
- (6)热代谢异常:中暑、甲状腺危象、恶性高热症。

(三) 未明热的常见原因

1. 较难诊断的感染性疾病 肺外结核、非结核分枝杆菌感染、深部真菌感染、伤寒、立克次体、不易培养的细菌、血清反应不典型的病毒感染、原虫、蠕虫感染。

一般化脓性感染:败血症、细菌性肝脓肿、胆囊炎胆石症、感染性心内膜炎、尿路感染。位于普通检查的死角的感染:腹腔内及后腹腔脓疡、前列腺炎、牙源性感染、耳鼻喉科感染、妇科感染、血管内感染(心内膜炎、导管感染)。

2. 肿瘤 各种淋巴瘤、恶性组织细胞病及白血病、肾癌、肝癌、大肠癌、骨转移瘤。

3. 较难诊断的免疫性疾病 系统性红斑狼疮、类风湿病、皮炎、多发性肌炎、结节性多动脉炎、韦格内肉芽肿(Wegener granulomatosis)、坏死性肉芽肿、未分类的结缔组织病等。

4. 其他各种少见的原因 家族性地中海热、嗜酸性筋膜炎、结节病、复发性肺栓塞。

(四) 未明热的诊疗策略

1. 完整的一般检查 详细的病史与物理检查(包括全身皮肤、眼底、肛诊、前列腺、牙科、耳鼻喉科、妇科检查)血液涂片、血细胞计数、尿及粪便检查、血液生化检查、CXR、EKG、血液培养、其他感染部位的培养。疑为败血症时,在使用抗生素前应做一次或连续多次的血培养,根据需要可同时或先后做一般细菌、厌氧菌、L型菌及真菌等不同菌属的血培养。疑为伤寒、副伤寒时,在做血培养的同时,必要时做骨髓、便、尿的伤寒菌或L型菌培养。

2. 对未明热特别有帮助的一些检查 腹部CT,同位素检查、血清学检查、骨髓检查及培养、肝活检。

3. 一些有帮助的血清学检查 抗-HIV是防治艾滋病的需要,也是弄清某些“未明热”的需要,有条件的医院都应开展。CMV、嗜异凝集实验、EB病毒抗体检查是诊断传染性单核细胞增多症的客观指标,对特殊病型或不典型病例更应及时检查;对流感病毒、鼻病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒等病毒感染,应及时开展病毒的抗体双份血清学动态观察,对不典型病例的诊断起重要作用。

(五) 治疗诊断

特别提示

(1) 某些病例根据拟诊使用特效、高效药,根据疗效判定拟诊是否正确或明确诊断,称治疗诊断。属诊断方法之一。

(2) 治疗诊断(亦称:诊断性治疗)适用于高度疑诊、但无确切证据、病程迁延且有特效药的病例。

(3) 确定治疗诊断前应选好适应证,决定药品、药量、用法、疗程,明确显效、有效、无效指标,正确而科学地评估疗效。

(4) 注意选用药物应安全、无害,并注意毒副作用对诊断效果的干扰。

(5) 原则上在未确诊之前,避免盲目给予抗生素、类固醇或化学治疗。尤其肾上腺皮质激素,因其治疗特异性太差,除某些指征外亦不宜用于实验治疗。

(6) 临床上高度怀疑播散性结核病,或培养阴性心内膜炎,但无法证实时,可考虑治疗实验。

发热疾病检查、诊断程序见图 10-1。

(六) Nosocomial FUO

定义:体温高于 38.3°C ,住院时无发热,发热持续 3 天仍无法查出病因。

常见的原因:败血症性血栓性静脉炎、药物热等。

(七) Neutropenic FUO

定义:体温高于 38.3°C ,血液中性粒细胞计数低于 $500/\text{mm}^3$,发热持续 3 天仍无法查出病因。

常见的原因:肛周感染等。

(八) HIV-associated FUO

定义:体温高于 38.3°C ,Anti-HIV positive,发热持续 4 周以上。

常见的原因:肺外结核、非结核分枝杆菌感染、非霍奇金淋巴瘤、药物热。

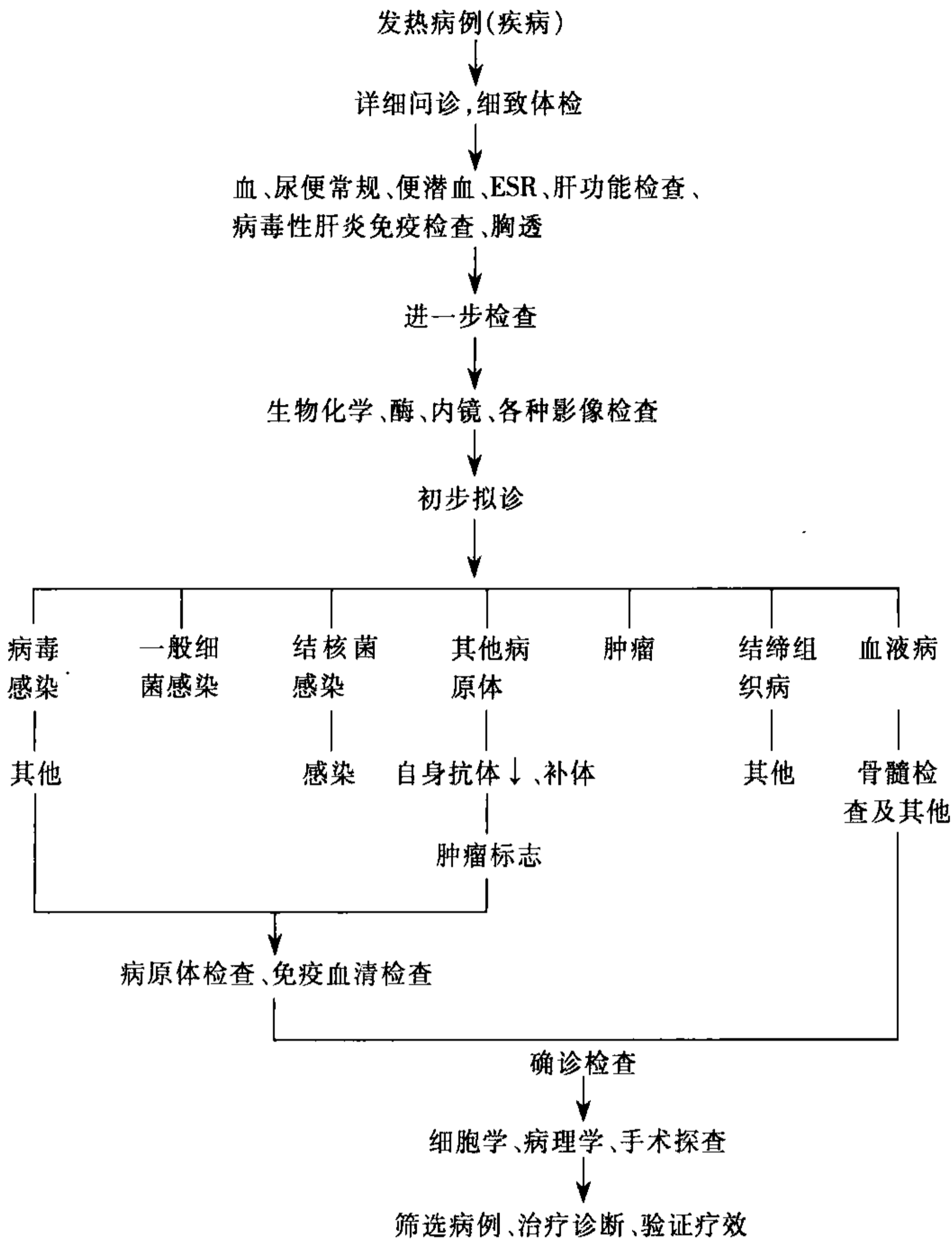


图 10-1 发热疾病检查、诊断程序、步骤参考图

(马安林)

第四节 急诊感染性疾病的处理原则

感染性疾病占急诊的大部分,其中多数患者并无特效治疗(如上呼吸道感染、急性胃肠炎等),急诊医师最早接触和处理患者,面对众多急诊患者,要求他们以最快的速度争分夺秒,用最有效的诊断措施准确无误地处置,迅速控制病情发展,稳定病情,为后面的抢救治疗打下良好的基础。经过积极抢救后,无疑可以大大提高急、危、重症患者的抢救成功率。如果患者的情况允许,应有完整的病史询问、身体检查及适当

的实验室检查来得到答案;遇到暴发性感染患者时,临床医师应根据患者的年龄、临床表现及其他可得到的资料快速诊断,以期尽快给予适当的治疗。

特别提示

对于发热患者,应按规定设立发热门诊和隔离观察室,实行首诊负责制,发现非典型肺炎患者或疑似患者时,应当采取应急控制措施,并及时报告当地疾病控制机构。

病史询问

(1)应包括主诉、相关症状、用药史、流行病学资料、免疫史、过敏史、受凉、疲劳、进食不洁史、抽烟、饮酒史、性生活史等。

(2)过去史:糖尿病、酗酒、静脉药物毒瘾、无脾脏、肿瘤、化疗、经常住院、体内植入异物(人工关节、瓣膜等)、药物使用(如皮质激素、抗生素等)及职业暴露史、旅游史等。

(3)注意热型的区别,稽留热、弛张热、间歇热等热型。

(4)一般症状:发热、盗汗、倦怠、厌食、意识改变及原有疾病的恶化等。

(5)伴随症状:多为相关系统原发疾病所致,如咳嗽、咳痰多为呼吸系统感染。

(6)特殊症状:现有症状的相关病史。

(7)系统性回顾。

体征

首先要注意血压、呼吸、脉搏,尽快做出诊断。

(1)皮肤出血点及皮疹要注意传染病、重症感染、血液病、皮肤黄染要注意胆管感染、重症肝炎、溶血等。

(2)淋巴结:局部淋巴结大多为局部炎症,全身淋巴结肿大提示血液病。

(3)其他:肺部干、湿啰音及实变体征,心脏杂音,心包摩擦音,肝脾肿大,胆囊区叩击痛,腹部压痛、肌紧张,肾区叩击痛。以上提示相应器官病变。关节肿痛提示风湿热、脑膜刺激征、中枢系统损害征象,提示脑炎或脑膜炎。全身多器官损害常为全身性疾病或败血症。

(4)眼、耳鼻喉、鼻窦、淋巴结、肺部、心脏、腹部、生殖器、会阴部、皮

肤、神经系统、脊柱及四肢等,应仔细检查是否有感染的可能。

实验室检查

1. 细菌学检查 应在使用抗生素之前取得血液及适当查体的培养涂片。

2. 全血细胞计数及白细胞分类 白细胞增高多为细菌性感染,大量幼稚细胞提示白血病或类白血病反应。

3. 尿常规 高倍视野白细胞超过5个,提示泌尿系统感染,尿检中出现管型,提示病变在肾。

4. 便常规 红、白细胞提示肠炎、细菌性痢疾。

5. 其他 可酌情做胸部X线、超声心动图、腹部超声波、血液培养、脑脊液、骨髓穿刺等检查。红细胞沉降率、CRP、动脉血气分析、凝血功能测验等其他检查,有时可能有帮助。

6. 其他检查 红细胞沉降率、CRP、动脉血气分析、凝血功能测验等其他检查,有时可能有帮助。

7. 感染性发热与非感染性发热的鉴别:

(1) 感染性发热:①起病急骤伴或不伴寒战;②全身中毒症状较明显,如疲乏无力、肌肉痛、关节酸痛、头晕等;③全身及局部定位症状和体征;④血象白细胞数高于 $1.2 \times 10^9/L$,或低于 $0.5 \times 10^9/L$;⑤病原学检查。

(2) 非感染性发热:①病程较长,可大于2个月;②无明显全身中毒症状;③贫血、无痛性淋巴结肿大、肝脾肿大。

诊断、治疗决策

1. 诊断的参考 经过适当的病史询问、体格检查、实验室检查以排除或确立严重的程度,决定患者是否住院及是否立即治疗。

特别提示

通常仅从外观即可确定患者需要住院,但以下患者即使外观正常也应住院:眼内炎、心内膜炎、自发性细菌腹膜炎、腹腔内脓肿、无脾脏患者、白细胞减少症、免疫缺陷患者、静脉药物成瘾者、酗酒者及老年人的发热。

2. 立即治疗 患者中毒症状严重,血流动力学不稳定、低氧血症、老年人或有免疫功能缺损患者有明显感染部位且感染情况严重时,均

应立即给予适当的治疗。

3. 生命体征

(1) 第一步决定患者是否应立即治疗。生命体征不稳、意识快速恶化者,应立即作血液培养,并在30分钟内开始治疗。

(2) 体温:有时严重的感染、婴幼儿或年老者可能不发热,应谨慎评估病史。脉搏:心跳加快(>100 次/分),可有发热、焦虑、疼痛、低血氧、心脏疾患或严重脱水所致。

(3) 呼吸:呼吸急促(>18 次/分),可能由于焦虑、呼吸道感染、低血氧、败血症或代谢性酸中毒所致。

(4) 血压:低血压($<90/60\text{mmHg}$)可能为低血容量、感染性休克或其他非感染性原因所致,若无法以输液治疗矫正,应怀疑为严重感染。

住院条件

1. 一般条件 宜因人、因时、因地制宜。一般而言,患者有造成伤残或死亡的危险时皆应住院。

2. 疾病因素

(1) 推断感染的部位:为决定住院的一个重要因素。深部组织感染应考虑药物的穿透性及是否常引致高死亡率。

(2) 疾病的自然病程:某些感染如病毒性胃肠炎虽然表现严重,但经常不需住院;同样是肾盂肾炎,合并肾结石者若不积极治疗,可能导致败血症;故急诊医师应了解疾病的自然病程才能决定是否住院。

3. 宿主因素

(1) 年龄:小婴儿(<3 个月)或非常年老者,有较高的感染风险。

(2) 既有疾病:特殊的免疫缺陷可能是感染特定的病原体,患者的免疫状况可能使患者有严重的感染。

(3) 依从性:决定患者是否可以在门诊追踪治疗。

处理要点

1. 明确病因 要注意神志、血压、呼吸等生命体征。

2. 降温

(1) 物理降温:冰袋置前额、枕部、腋下、腹股沟。 $25\% \sim 50\%$ 酒精擦浴。

(2) 药物降温:可选用阿司匹林 0.3g 口服、安痛定 2ml 肌肉注射,或柴胡 4ml 肌肉注射。中药:可选用中成药如局方至宝丹、牛黄清热

散、紫雪散等。

(3) 惊厥、谵妄者可用冬眠 1 号(氯丙嗪 50mg、异丙嗪 50mg、度冷丁 100mg、5% 葡萄糖液 250ml) 静脉滴注。

3. 病因治疗

4. 其他措施

(1) 卧床休息。

(2) 维持水、电解质及酸碱平衡。

(3) 如有并发症尽快送医院诊治。

(4) 避免盲目大量服用退热药, 以免体液过多丢失导致脱水, 影响病情观察。

传染病的通报

医疗机构及其医务人员应当增强传染病防治法律意识, 发现患者或者疑似法定传染病患者, 必须立即填写传染病报告单, 向上级疾病预防控制机构和卫生部门报告。不得隐瞒、缓报、谎报。

需要通报的法定传染病:

甲类传染病: 鼠疫、霍乱。

乙类传染病: 病毒性肝炎、细菌性和阿米巴性痢疾、伤寒和副伤寒、艾滋病、淋病、梅毒、脊髓灰质炎、麻疹、百日咳、白喉、流行性脑脊髓膜炎、猩红热、流行性出血热、狂犬病、钩端螺旋体病、布鲁菌病、炭疽、流行性和地方性斑疹伤寒、流行性乙型脑炎、黑热病、疟疾、登革热、肺结核、新生儿破伤风。

丙类传染病: 血吸虫病、丝虫病、包虫病、麻风病、流行性感冒、流行性腮腺炎、风疹、急性出血性结膜炎、除霍乱、痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病。

甲类传染病城镇要求发现后 2 小时内上报, 农村不超过 6 小时。

乙类传染病城镇要求发现后 6 小时内上报, 农村不超过 12 小时。

丙类传染病为监测管理的传染病, 其中血吸虫病、丝虫病、包虫病应向有关疾病控制中心报告疫情, 麻风病、流行性感冒、流行性腮腺炎、风疹、除霍乱、痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病, 急性出血性结膜炎在监测点内按乙类传染病方法报告。

2003 年 4 月卫生部通知, 将传染性非典型肺炎列入法定传染病管理。

急诊感染管制及预防

急诊有医院甚至国家第一线防疫的功能,在急诊的工作人员及其他患者,也首当其冲暴露于感染的威胁之下,同时急诊又是医院的一部分,有许多侵入性治疗行为,常因紧急情况下省略了标准防护而造成院内感染。所以,急诊的感染管制有其特殊的重要性。

(1) 办公室通风良好,与病房分割交叉(可安装紫外线屏障),保持一定距离。有条件者配备静电吸附式空气净化器。

(2) 洗手:在急诊,洗手的目的主要为保卫医护人员及患者免于发生交叉感染,故洗手剂以含酒精的消毒剂为首选。洗手应采用非接触式的洗手装置。

(3) 全面性防护:现今已称为标准防护,即可能接触到患者的血液、体液时均应戴手套,以免遭受可能的感染。在每次接触患者后应立即更换手套,并采用手消毒剂消毒。

(4) 侵入性医疗措施:纯熟的技术可有效的维系基本医疗品质,如果无法确定过程是否达到无菌标准时,应于24小时内拔除置换,并送细菌培养。

(5) 消毒的策略:各医疗器材应按使用对象及使用说明表施行消毒和灭菌。

(6) 空间的设计:设计上规划出完整的路线,以求乱中有序的硬性环境,可大幅降低交叉感染的机会。各区域内均应个别设置洗手台,亦应将负压空调的隔离病房列为必要设备。而针对不预警的大量腹泻群突发,平时应预先规划好肠道隔离区以备不时之需。急诊的紧急手术室应遵守清洁—缓冲—污染的外科最基本的分区原则。

(7) 医护人员保健:急诊工作人员每年应定期接受例行检查,未曾感染水痘、麻疹、乙型肝炎者,应接受疫苗接种;流行性感疫苗应在流行期间接种。要遵守操作常规,按有关规定做好个人防护。要增强体质,避免过度疲劳;若出现不适,应及时就诊。

(王 燕)

第五节 霍 乱

霍乱(cholera)是由霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)污染水和食物而引起

传播的一种烈性肠道传染病。发病急、传播快,是亚洲、非洲大部分地区腹泻的重要原因,属国际检疫传染病。临床表现轻重不一,大多数患者仅有轻型腹泻,少数重者可有剧烈吐泻、脱水、肌肉痉挛及周围循环衰竭等。

病原学

霍乱弧菌有两个生物型,即古典生物型和埃托生物型。

流行病学

1. 传染源 霍乱的传染源是患者和带菌者。
2. 传播途径 霍乱的两个生物型均可经水、食物、苍蝇以及日常生活接触而传播。水源传播是最重要的途径。
3. 易感人群 人们不分种族、性别和年龄,对霍乱普遍易感。
4. 流行特征 印度的恒河三角洲和印尼的苏拉威西岛分别为霍乱古典生物型和埃托生物型的地方性疫源地。

临床表现

霍乱病情表现轻重不一,受感染后可无任何症状,仅呈排菌状态,称为接触带菌者或健康带菌者,排菌期一般为5~10天。有临床症状者按脱水程度、血压、脉搏及尿量等可分为轻、中、重三型。典型病例临床经过分为三期。

1. 泻吐期 大多数病例突起剧烈腹泻,继而呕吐,个别病例先吐后泻。腹泻为无痛性,亦无里急后重。每日大便可数次至十数次,甚至不可计数。大便性质初为黄色稀水便,量多,转而变为米泔水样。少数病例出现血水样便。呕吐为喷射状,次数不多,也渐呈米泔水样,部分病例伴有恶心。体表甚凉,肛温可达 $37.2\sim 38.5^{\circ}\text{C}$ 。此期持续数小时,多不超过2天。

2. 脱水虚脱期 由于持续而频繁的腹泻和呕吐,患者迅速出现失水和循环衰竭。可有烦躁不安,表情恐慌,或神志淡漠、表情呆滞、声音嘶哑。口渴、唇干皮皱,眼球下陷,鼻尖高、颊深凹。手足螺纹皱瘪如洗衣妇女。呼吸短促、脉搏细小、心音微弱、血压下降甚至测不到。成人常可神志尚清而死于虚脱。由于电解质的丧失,肌肉兴奋性改变,引起肌痉挛,常见为腹直肌及腓肠肌痉挛。由于低钾可致肌张力减退、肠鸣

音减弱、心动过速、心律不整。患者可出现少尿、无尿等肾功能障碍。此期持续数小时至2~3日。

3. 恢复期(反应期) 脱水得到纠正后,患者迅速恢复。泻吐停止,体温脉搏及血压恢复正常,尿量增多。若虚脱期过长,可出现反应性发热(由残余毒素吸收或继发细菌感染引起),少数患者尤其儿童可因高热或过高热而致死。

除此以外还有暴发型(极罕见),其特点是起病很急,尚未见泻吐即已死于循环衰竭,故又称“干性霍乱”。

霍乱病程不长,轻型无并发症者,平均3~7天内恢复,个别病例腹泻可持续1周左右,并发尿毒症者恢复期可延迟至2周以上。

并发症

肾衰竭是最常见的严重并发症,也是常见的死因。此外,还有急性肺水肿、低钾综合征以及孕妇流产等。

实验室检查

(1) 血中可见血浆比重与血细胞比容升高;白细胞可增至 $(25 \sim 60) \times 10^9/L$,中性粒细胞及大单核细胞增多,血清钾、钠、氯化物及 CO_2 结合力降低,BUN增加。

(2) 尿中可出现蛋白、红细胞及管型。

(3) 泻吐物直接涂片或悬滴镜检容易找到弧菌。悬滴中弧菌的流星式穿梭活动可被特异性抗血清所抑制。

诊断

流行期间有典型症状的患者不难诊断,但流行初期首发病例及流行后期的轻型、不典型病例,则容易被误诊和漏诊。诊断应根据流行病学资料、病情特征与实验室证据确定,下列诊断标准可资参考。

(一) 确诊标准

凡有下列3项之一者,即可诊断为霍乱。

(1) 凡有腹泻、呕吐等症状,粪便培养霍乱弧菌阳性者。

(2) 流行期间在疫区内有典型霍乱症状,如水样便(清水样、米汤样或血水样),伴有呕吐,迅速出现严重脱水及虚脱,肌肉痉挛(特别是

腓肠肌和腹直肌),虽粪便培养阴性而无其他原因可查者。如条件许可时对此类患者可做血清凝集试验或杀弧菌抗体检查,如双份血清抗体效价呈4倍增长者可作为诊断佐证。

(3)在流行期间,与确诊患者有密切接触并在5天内出现腹泻症状者,可诊断为轻型患者。

(二)疑似诊断标准

(1)凡有典型临床症状的首发病例,在病原学检查尚未肯定前,应作疑似患者处理。

(2)流行期间有腹泻症状而无其他原因可查,且有接触(直接或间接)史者。

凡疑似病例均应作传染病报告、隔离及消毒处理。大便培养每日1次,连查3次阴性则可做否定诊断的更正报告。

鉴别诊断

(一)大肠杆菌肠炎

相同点是腹泻及呕吐,粪便检查无红、白细胞。不同点是:①肠炎常有较重的腹痛,甚至还有全身症状;②无米泔水样大便;③常常先吐后泻;④粪便细菌学检查无弧菌;⑤培养有大便杆菌;⑥不呈流行性。

(二)不凝集弧菌肠炎

相同点吐泻,粪便镜检无红、白细胞。不同点:①呈散发性;②无典型的霍乱临床表现;③有较重腹痛及全身症状;④粪便暗视野显微镜下动力试验阳性而制动试验阴性;⑤细菌培养是不凝集弧菌。

(三)轮状病毒肠炎

相同点是腹泻、呕吐,粪便中有红、白细胞。不同点是:①流行病学中的季节为秋冬季,年龄组2岁以下;②排泄量不太大且无米泔水样大便;③可有呼吸道症状;④粪便细菌学检查及细菌培养均阴性。

治疗

1. 静脉输液 适应于重症失水而又不能口服者。

特别提示

原则上应遵循损失多少,补充多少;损失什么,补充什么。量要足够,又要及时。还应注意“先盐后糖,先快后慢,纠酸补钙,注意补钾”的方针。亦即早期快速。

2. 口服补液 世界卫生组织倡导在有霍乱流行的发展中国家使用口服补液盐(ORS),其效果已得到普遍的肯定。口服补液疗法(ORT)的适应对象是轻度和中度的霍乱患者以及经静脉补液纠正休克而情况改善的重型霍乱患者。

3. 抗菌疗法 是治疗霍乱的一种重要辅助手段,可减少液体损失和缩短病程,但不能替代补液措施。

4. 对症治疗 有心功能不全者,应给予快速洋地黄制剂(cedilanid 0.4mg 或 Strophanthln K 0.25mg 加入葡萄糖液中缓慢推注)。有肌肉痉挛者可静脉注射 10% 葡萄糖酸钙 10~20ml。若肾衰竭在纠正脱水后仍不能好转者,可考虑人工肾或腹膜透析。

预防

预防霍乱的主要措施为:

1. 切断传播途径 大力开展三管(管水、管粪、管饮食)一灭(灭蝇)为中心的群众性卫生运动,以切断传播途径。

2. 管理传染源 包括:①健全疫情报告制度,及早发现患者。②加强卫生检疫。③发现患者及带菌者,按规定进行隔离治疗,直至症状消失,连续大便培养(隔日1次)3次阴性。④对接触者隔离5日,同时进行医学观察与3次粪检。

3. 致力提高人群免疫水平 原来广泛注射的全菌死菌苗的保护率仅52%,亚单位B菌苗的保护率也只有50%,维持免疫时间均不到6个月,而且只能降低发病率,不能减少带菌率,效果很不理想。

(马安林)

第六节 细菌性痢疾

细菌性痢疾(bacillary dysentery)简称菌痢,是志贺菌属引起的肠道传染病。以直肠、乙状结肠黏膜的炎症与溃疡为主要病理变化。主要临床表现为畏寒高热、腹泻、腹痛、里急后重和黏液脓血便,严重者可出

现感染性休克或中毒性脑病。

病原学

志贺菌属(*shigella*)是一群引起人类痢疾样腹泻最常见的病原菌,又称痢疾杆菌。志贺菌为革兰阴性杆菌。根据抗原结构和生化反应不同,将志贺菌属分为四个群(A、B、C、D)39个型,即A群(痢疾志贺菌)10个型,B群(福来志贺菌)13个型,C群(鲍狄志贺菌)15个型,D群(宋内志贺菌)1个型。国内流行菌目前仍以B群为主,有的地方D群有上升趋势,个别地区发现A群1型所致的暴发性局部流行。

志贺菌属存在于患者及带菌者的粪便中。在阴暗处的粪便中一般能存活11天,潮湿土壤中生存34天;冰块中存活26天,在蔬菜、水果及患者接触过的物品上能生存1~2周。如条件适宜,在水里的生存时间更长,实验水样放置室温中3~6个月,仍可检出痢疾杆菌。痢疾杆菌对理化因素的抵抗力较低,日光直接照射30分钟,56~60℃、10分钟,煮沸2分钟即被杀死。对化学消毒剂及酸敏感,如新洁尔灭、石灰水、石炭酸和含氯消毒剂均有效。

流行病学

1. 传染源 包括急、慢性痢疾患者和带菌者。
2. 传播途径 经粪-口途径传播。
3. 易感人群 人群普遍易感。
4. 流行特征 菌痢终年散发,但有明显的季节性,通常5月开始上升,8~9月达高峰,10月以后逐渐减少。

临床表现

潜伏期1~3天。痢疾志贺菌感染临床表现较重,但预后大多良好;宋内志贺菌感染症状较轻,非典型病例多,易被误诊或漏诊;福氏志贺菌感染病情介于两者之间,但排菌时间较长,且易转为慢性。

(一)急性细菌性痢疾

1. 普通型(典型) 突然发热、全身不适、恶心、呕吐,继而腹泻。大便初为稀便,以后转为黏液脓血便。每天排便10~20次或更多,量少,有时纯为脓血或呈黏冻状。常有腹痛,便前加重,便后暂时缓解,

便意频繁,里急后重。体检常有左下腹压痛,肠鸣音亢进。急性典型菌痢的自然病程为1~2周,大多数可缓解或恢复,少数患者转为慢性菌痢。

2. 轻型(非典型) 全身症状轻,排稀便,每日数次,有黏液,肉眼观察无脓血,显微镜下有少数红、白细胞。里急后重不明显或缺如。病程数日,可能不治自愈,亦可演变成慢性。易误诊为肠炎,大便培养有志贺菌生长则可确诊。

3. 中毒型 多见于2~7岁儿童。起病急骤,高热40℃,个别体温不升。反复惊厥,迅速发生呼吸衰竭及休克或昏迷,而肠道症状较轻,甚至无腹痛与腹泻,用直肠拭子或生理盐水灌肠后才能发现黏液,显微镜下可见红、白细胞,此型病死率曾达20%以上,目前此型已少见,治愈率不断提高。

按主要表现可分3型:

(1)休克型:早期为微循环障碍,面色苍白,四肢厥冷,脉细速,血压正常或稍高,脉压小。后期微循环淤血缺氧,口唇及指(趾)甲发绀,皮肤花纹,血压下降或测不出,可伴发心功能不全,少尿或无尿,不同程度的意识障碍。

(2)脑型:大多数患儿无肠道症状而突然起病,因脑缺氧、脑水肿、颅内压增高或脑疝而发生惊厥、昏迷和呼吸衰竭。早期即有嗜睡、面色苍白,反复惊厥、血压正常或稍高,很快进入昏迷,瞳孔大小不等,对光反射迟钝或消失,眼球下沉(落日眼)。呼吸深浅不匀、节律不整、呼吸暂停、双吸气、叹气样呼吸、下倾吸等,常因呼吸骤停而死亡。

(3)混合型:兼有以上两型表现,病情最为严重。

(二)慢性细菌性痢疾

病程超过2个月,即为慢性菌痢(小儿超过1.5个月者为慢性)。

1. 慢性迁延型 急性菌痢后迁延不愈,有轻重不等的痢疾症状,大便不能成形,稀便,常带有黏液,偶有脓血。左下腹压痛,伴乙状结肠增厚。因久病而导致健康状况下降、乏力、贫血、营养不良或维生素缺乏症。

2. 慢性反复发作型 半年内有菌痢病史,因受凉、进食生冷或劳累等诱因而发生急性发作者,可归入此型。患者有腹痛、腹泻和脓血便,而发热等毒血症状较轻。

3. 慢性隐匿型 一年内有痢疾史,但临床无症状,大便培养阳性,或乙状结肠镜检查发现菌痢慢性期变化者属此型(实验室检查),在急性期,末梢血白细胞计数和中性粒细胞增加。大便黏液脓血样,镜检有

分散的红细胞,成堆脓细胞,如发现巨噬细胞更有助于诊断。

鉴别诊断

菌痢需与多种感染性腹泻和有腹泻症状的器质性疾患鉴别,特别应与下列常见病鉴别。

(一) 其他感染性腹泻

引起肠道感染的微生物甚多。有些细菌亦可侵袭肠黏膜,引起痢疾样腹泻,酷似菌痢,常需进行病原学检查才能确诊。

1. 病毒性肠炎 多见于婴幼儿。病原繁多,如轮状病毒、诺瓦克病毒、星状病毒和腺病毒等。

2. 沙门菌肠炎 临床多为轻度腹泻,病程短,但鼠伤寒沙门菌感染发热期长,毒血症较重,部分沙门菌肠炎大便带黏液和脓血。全面分析其临床表现并进行实验室检查常能作出正确的诊断。

3. 致病性大肠杆菌性肠炎 特别是侵袭性大肠杆菌肠炎的临床表现与急性菌痢相似,该细菌与志贺菌一样引起兔眼角膜结膜炎(Sereny 试验阳性)。鉴别诊断常须借助于实验室检查。

4. 空肠弯曲菌肠炎 在急性感染性腹泻中,本病发病率仅次于志贺菌和沙门菌感染。婴儿和老人多见。病变在上部肠道,无里急后重。大便呈水样便、黏液血便和血便,镜检可见红细胞和吞噬细胞。除大便培养外,尚可作血清特异性抗体检测以确定诊断。

5. 副溶血弧菌肠炎 本病常有进食海产品、腌渍品史,同食者多同时发病。患者发热轻、腹痛重、粪便量多,呈血水样,有特臭。

6. 耶尔森菌肠炎 本病表现多为水泻,可带黏液和血性便,从大便分离出耶尔森菌或恢复期特异性血清凝集价升高即可确诊。

7. 类志贺毗邻单胞菌肠炎 本病主要为腹痛、腹泻及稀水便,重者呈霍乱样水泻。

8. 亲水气单胞菌肠炎 本病在糖尿病、肝硬化和恶性疾病患者中发病率远高于健康人。表现为恶心、呕吐、腹痛与腹泻,大便可带黏液或脓血。

9. 难辨梭状芽胞杆菌肠炎 老年患者使用抗生素过程中出现腹泻,必须考虑本病。起病时仅有腹泻,伴发热、腹痛、水样便及黏液便,迁延数日出现黏液血便,甚至排出管型肠黏膜。

(二) 阿米巴痢疾

近年来本病发病率明显降低。患者多散发、缓慢起病,少有发热,

腹痛轻,无里急后重,大便次数不多,呈暗红色或紫红色果酱状,新鲜大便可查见原虫或其包囊。

(三) 出血性坏死性小肠炎

本病见于儿童或青少年,其临床特点是急性起病,发热,腹痛、腹泻、呕吐,大便带血,易发生休克。

(四) 其他

慢性菌痢应特别注意与直肠或结肠癌鉴别,其次应与非特异性溃疡性结肠炎、血吸虫病和肠结核等相鉴别。

治疗

(一) 急性菌痢

多数患者发病后1~2周可自愈,但合理的病原治疗不仅可加快恢复过程,并可消灭结肠黏膜组织内的病原菌,避免恢复期带菌或演变为慢性菌痢。

1. 一般治疗 发病早期应卧床休息,按肠道传染病隔离,消毒处理粪便直至症状消失后1周。进食流质或半流质饮食,忌食多渣多油或刺激性食物,少进牛乳、蔗糖、豆制品等易产气和增加腹胀的饮食。

特别提示

呕吐不能进食或有脱水者,应予5%~10%葡萄糖液和生理盐水静脉滴注;有酸中毒者,酌予碱性液体。一般病例口服补液即能奏效。腹痛、里急后重明显者酌用阿托品、山莨菪碱。可用蒙托石(思密达)进行黏膜保护来止泻。针刺或灸法常可缓解胃肠痉挛等腹部症状。

2. 病原治疗

特别提示

抗生素使用应注意:①理论上应该根据当地流行菌株、药敏试验、便培养的结果来选择应用。②选择易被肠道吸收的口服抗生素,病重或口服吸收差时可用静脉输液方式。③原则上抗生素治疗不能短于5~7天,前3天要足量应用,以减少恢复期带菌或迁延成慢性痢疾。

目前氟喹诺酮类合成抗生素对多种肠道感染菌有效,基本上能覆盖志贺菌、沙门菌、弯曲菌、弧菌和致病性大肠杆菌。常用的诺氟沙星(氟哌酸),左氧氟沙星等。但此类药物对生长发育期的17岁以下人群及哺乳、孕妇等应慎用。

氨基糖苷类抗生素对痢疾杆菌也有非常好的治疗作用。丁胺卡那(阿米卡星)霉素,庆大霉素,硫酸依替米星(爱大)等,但要注意对耳毒性和肝肾功的观察。

三代头孢对革兰阴性的杆菌效果很好,且毒副作用小,可以选用。

复方磺胺甲基异噁唑(SMZ-Co),成人2片/次,2次/日。儿童酌减,但肝肾功能不全及孕妇等应慎用。此类药物目前越来越使用越少。

中药对急性菌痢效果也不错,如葛根芩连汤、胃苓汤、白头翁汤或芍药汤都是祖国医学对肠道疾病非常有效的,目前中成药的出现更有利于患者服用,可以选择。

3. 辅助治疗 用微生态制剂来调整肠道菌群,临床有正常寄生菌如双歧杆菌、粪球菌(金双歧、培菲康)等多联活菌制剂,制造厌氧环境来抑制致病菌生长的地衣芽胞杆菌(整肠生)等。

(二) 中毒型菌痢

病情较凶险,必须针对主要矛盾积极抢救。

1. 病原治疗 基本同急性菌痢的处理,需要建立快速有效的静脉通路进行输注抗生素来抑杀病原菌。

2. 对症治疗 降温止惊、休克型相关治疗及脑型相关治疗。

(三) 慢性菌痢

由于慢性菌痢病因复杂,可采用全身与局部相结合的治疗原则。

1. 一般治疗 注意生活节律,进食易消化、吸收的饮食,忌食生冷、油腻及刺激性食物,积极治疗并存的慢性消化道疾病或肠道寄生虫病。

2. 病原治疗 根据病原菌药敏结果选用有效抗菌药物,通常宜联用2种不同类型药物,疗程须适当延长,必要时可予多个疗程治疗。也可予药物保留灌肠疗法。

3. 对症治疗 有肠道功能紊乱者可用镇静或解痉药物,抗菌药物使用后,菌群失调引起的慢性腹泻可长期予微生态制剂。

预防

1. 控制传染源 早期治疗患者,并消毒其粪便最为重要。对集体单位食堂和饮食行业工作人员应定期做大便培养,发现带菌者应积极给予治疗,在消除排菌前暂时调离工作岗位。

2. 切断传播途径 应抓好“三管一灭”(饮水、食物、粪便的卫生管理及灭蝇),改善整个社会的卫生环境,凡炊事、加工或生产食品,以及饮食服务人员在工作前必须洗手,严格执行食品卫生管理法及有关制度,提高自我保健意识,把住“病从口入”关,不吃生冷、变质、不洁食物,应养成饭前便后洗手的良好习惯。

3. 预防免疫 口服多价痢疾减毒活菌苗能刺激肠黏膜产生特异性 IgA,目前正在研究志贺菌减毒突变株用于自动免疫的各种方法,但效果和安全性正在检验中,一旦通过可以广泛引用。

(徐 蒙)

第七节 病毒性肝炎

概述

病毒性肝炎是由甲戊型肝炎病毒(A-E)等多种肝炎病毒引起。病理改变以肝脏炎症和坏死病变为主。主要传播途径为粪-口及血液或体液。临床常见表现为疲乏、食欲减退、肝肿大、肝功异常、可有黄疸,无症状感染常见。甲型肝炎病毒和戊型肝炎病毒引起急性肝炎,乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒主要引起慢性肝炎,并可发展为肝硬化和肝癌。

病原学

(一) 甲型肝炎病毒(HAV)

属于核糖核酸病毒科(嗜肝 RNA 病毒科)肠道病毒属 72 型。100℃ 1 分钟全部灭活。体内过程:肝细胞浆内复制,胆汁、粪便排出。

血清学标志:1个血清型、1个抗原抗体系统,IgM仅存3~6个月,用于抗HAV-IgM早期诊断,而抗HAV-IgM主要应用与流行病学调查回顾,为既往感染指标。

(二) 乙型肝炎病毒(HBV)

为嗜肝DNA病毒科,哺乳动物病毒属。60℃,4小时和100℃,10分钟可以灭活。

乙型肝炎病毒血清学标志的意义如下:

1. HBV 抗原抗体系统

特别提示

HBsAg:存在血液、体液、分泌物。

HBsAb:恢复期开始出现,为保护性抗体。

HBcAg:存在肝细胞核内,血中HBV颗粒,为HBV复制标记。

HBc IgM 抗体:存在于急性期和慢肝急性发作期。

HBc IgG 抗体:低滴度反映过去感染标志,高滴度反映HBV活动性复制。低水平HBV感染时血清可单独抗HBc阳性。

HBeAg 阳性:HBV活动性复制,有传染性。

HBeAg 阴性:慢性乙型肝炎患者表明前C区基因突变,乙型肝炎病毒活动复制,甚至病情加重。

HBeAb 阳性:在急性患者可为自限性,与抗HBs同时出现,表示复制减少。慢性患者长期存在表示HBV-DNA与宿主DNA整合。

2. HBV 分子生物学指标

HBV-DNA P:反映逆转录酶活性,阳性说明HBV复制能力。

HBV-DNA:阳性反映HBV复制能力。

(三) 丙型肝炎病毒(HCV)

属黄病毒科的丙型肝炎病毒属,具有多变异性。血清60℃,10小时或1/1000福尔马林37℃,6小时处理后,可使HCV传染性丧失。根据基因序列可将HCV分为6个基因型。基因型有地域性,中国北方以2a(Ⅲ)型为主,而南方则以1b(Ⅱ)型多见。

特别提示

血清学标志意义:抗 HCV 不是保护性抗体,是 HCV 感染的标志。HCV-RNV 阳性是病毒感染和复制的直接标志,其中定量检测 HCV-RNV 有助于了解 HCV 的复制程度,对于抗病毒治疗的选择和疗效的评估有参考价值。

(四) 丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)

是一种缺陷病毒,必须有 HBV 或其他嗜肝 DNA 病毒的辅助下才能复制、表达抗原,最终引起肝脏损害。HDV 定位于肝细胞核和细胞浆内。由单股环状闭合 RNA 构成。

特别提示

病毒学标志分为 HDAg、抗 HD IgM 和抗 HD-IgG,一般 3 者不会同时存在。HDV-RNA 阳性是诊断 HDV 感染的直接依据。

(五) 戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)

为球形颗粒,无包膜,直径 32~34nm。由单股正链 RNA 构成,全长 7200~7600bp。对高热、氯仿和氯化铯敏感。

特别提示

戊型肝炎病原学标志包括:抗 HEV-IgM、抗 HEV-IgG、HEV-RNA 大约感染后 2~3 周出现,6 周后下降,一般持续时间 <1 年,均可以作为近期感染指标。

流行病学

(一) 传染源

主要为患者和亚临床感染者。甲、戊型病毒性肝炎仅有急性患者或携带者。

5 种肝炎病毒的病原体、潜伏期、传播途径和临床经过见表 10-1。

表 10-1 肝炎病毒病原、潜伏期、传播途径和临床经过

类型	病原体	潜伏期(周)	传播途径	临床类型特点
甲型	HAV(27nm)	2~6	消化道	急性肝炎多见,重型肝炎少见 单链 RNA
乙型	HBV(42nm)	4~26	非消化道	急性、慢性、重型肝炎和肝外损害 多见双链 DNA
丙型	HCV(30~60nm)	2~26	非消化道	急性多见,慢性化倾向明显 单链 RNA
丁型	HDV(35~37nm)	4~7	非消化道	与 HBV 共同感染或重叠感染, 表现为急或慢性肝炎 单链 RNA
戊型	HEV(27~38nm)	2~8	消化道	急性黄疸型肝炎多见,孕妇易 发展为重型 单链 RNA

(二) 传播途径

甲型病毒性肝炎和戊型病毒性肝炎主要是由粪-口传播,其中甲型病毒性肝炎往往因水源和食物污染引起暴发,而戊型病毒性肝炎常由水源污染引起暴发。乙型病毒性肝炎、丁型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎的主要传播途径是经体液传播,而生活密切接触、性传播和母婴传播(垂直传播)亦在传播中起有重要意义;其中丙型病毒性肝炎以输血、血制品的应用和共用注射器的传播多见。母婴传播(垂直传播)在乙型肝炎病毒的传播占有重要的作用。院内感染也是构成各种病毒性肝炎传播的重要组分。

(三) 易感性与免疫力

人群对各种肝炎病毒普遍易感,除甲型病毒性肝炎可以终生免疫外,其他类型的肝炎病毒均可重复感染或再次感染。

(四) 流行特征

甲型病毒性肝炎及戊型病毒性肝炎在日常、母婴和家庭中往往为散发,当水源和食物污染时可出现暴发;流行时间以秋季、雨季和洪水季节常见;而地理特点分布不明显。乙型病毒性肝炎在世界各地流行差异很大,其中我国为高流行区。丁型病毒性肝炎在我国西南地区较多。戊型病毒性肝炎在我国有很高的发病率。

临床分型

1. 急性肝炎 黄疸型、无黄疸型。
2. 慢性肝炎 轻度、中度、重度。
3. 重型肝炎 急性、亚急性、慢性。
4. 淤胆型肝炎 急性、慢性。
5. 肝炎肝纤维化
6. 肝硬化 静止期、活动期。

临床表现

(一) 潜伏期

特别提示

甲型肝炎平均 30 天左右,乙型肝炎平均 70 天左右,丙型肝炎平均 50 天左右,戊型肝炎平均 40 天左右。

(二) 急性肝炎

典型改变的急性肝炎总病程 2~4 个月,以典型的急性黄疸型肝炎为例。

黄疸前期:有如发热、呼吸道症状、消化道症状、泌尿系感染症状和皮疹等非特异性症状。同时出现急性肝炎的乏力、食欲不振和尿色深浓症等特异性症状。

黄疸期:症状好转但黄疸继续加深,出现肝、脾肿大。

恢复期:黄疸减轻,肝脏功能恢复,肿大的肝脏和脾脏可以恢复正常。

(三) 慢性肝炎

症状体征不典型。可有消化道和神经系统症状和体征;肝脾增大,有肝掌和蜘蛛痔;肝功能异常。

(四) 重型肝炎

患者常有严重的乏力、食欲不振、恶心、呕吐和腹胀。肝脏迅速变小,有出血倾向、腹水、肝性脑病。可有黄疸迅速升高,总胆红素 $\geq 10\text{g/L}$,或每日增加 $\geq 1\text{g/L}$ 。

(五) 淤胆型肝炎

症状轻但黄疸重,总胆红素 $\geq 10\text{g/L}$ 。

(六) 肝炎肝纤维化

主要依据病理诊断。

(七) 肝硬化

见肝硬化节。

实验室检查

(一) 血清酶类

丙氨酸氨基转移酶(ALT),肝脏含量最高,主要存在于肝细胞浆。门冬氨酸氨基转移酶,(AST)心肌含量最高。AST在肝细胞浆内只占40%,其余60%存在于线粒体内。ALT是反映肝病变最敏感的指标之一,而血中AST显著增高时,在排除心肌病变后,应考虑肝线粒体大量破坏、肝细胞坏死。它存在于血清转氨酶升高反映肝细胞受损,其增高程度大致与病变严重程度相平行。转氨酶下降可能是疾病恢复的标志,但也可能是肝细胞坏死殆尽的结果,此时转氨酶下降而胆红素升高即所谓“胆酶分离”。

乳酸脱氢酶(LDH),而缺乏特异性,测定LDH总量对诊断肝病无意义。血清胆碱酯酶(ChE),由肝脏生成后分泌入血,反映肝实质合成蛋白的能力,与血清白蛋白的减低大致平行,比白蛋白更敏感地反映病情变化。碱性磷酸酶(ALP),ALP由肝细胞合成分泌,正常人血清中ALP小儿主要来自骨,成人主要来自肝。肝病时ALP升高程度,胆汁淤积>肝癌>肝细胞损伤。胆管内压增高可使肝脏合成增多,胆道排泄障碍,故血中ALP显著增加。ALP的增高可先于黄疸出现。 γ 谷氨酰转肽酶(γ -GT、GGT),由肝细胞线粒体产生,局限于细胞浆及肝内胆管上皮中,从胆道排泄。 γ -GT活性增高程度:肝外胆道梗阻>原发性肝癌>肝内胆汁淤积>急性肝炎>肝硬化>慢活肝>正常对照组。急性肝炎时 γ -GT升高,在病变恢复期 γ -GT下降至正常较转氨酶为晚,当其他肝功能均已恢复正常,而 γ -GT尚未恢复正常,提示肝内残存病变,肝炎尚未痊愈。如反复波动或长时间维持较高水平,则应考虑肝炎有慢转趋势。亮氨酸氨基肽酶(LAP),大多数肝胆疾病时LAP与

ALP 呈平行改变,两者的阳性率和敏感度相似。转移性肝癌时 LAP 稍敏感。骨病时 LAP 不升高。LAP 的阳性率及增高幅度:恶性肝外梗阻 > 良性肝外梗塞 ≥ 肝癌 ≥ 肝内胆汁淤积 ≥ 急慢性肝炎及肝硬化。

(二) 蛋白质代谢功能检查

血清总蛋白、白蛋白及球蛋白值可概略了解肝脏合成白蛋白的功能,由于白蛋白半衰期长(17~21天),故急性肝损害初期其值多正常,慢性肝病与病情严重度呈正相关,尤以肝硬化失代偿期患者可降至甚低。正常白/球蛋白比值1.5~2.5:1,肝硬化患者常可倒置。前白蛋白(PA),PA下降与肝细胞损害程度一致,重症肝炎可处于低值,甚至接近零。随病情恢复PA也迅速恢复。故对判断肝脏急性损害是一项有价值的诊断指标。但营养不良蛋白不足时PA可降低。白蛋白急性肝炎初期可正常,病程较长的重症肝炎可明显降低。肝脏患者白蛋白降低往往意味着已进入慢性过程。肝硬化代偿期可正常,失代偿期多降低,若低于20g/L多提示肝损害严重难以恢复,预后不良。若治疗后白蛋白值回升,为治疗有效的最好标志。 α_1 球蛋白在肝脏炎症性病变时常增多,肝细胞严重损害的肝坏死和肝硬化时则减少,肝功能衰竭可降到很低水平。故 α_1 球蛋白减少常揭示病情严重。肝癌患者常显著升高,可能与甲胎蛋白及 α_1 抗胰蛋白酶增加有关。 α_2 球蛋白肝炎初期多属正常,以后逐渐增高;急性和亚急性重症肝炎时常减少;肝硬化失代偿期多见减少。急性血吸虫病、肝脓肿和肝癌时常增多。 α_2 球蛋白含有脂蛋白,胆汁淤积尤以脂质增多时常升高。 β 球蛋白肝细胞严重损害时降低,重症肝炎转为坏死后肝硬化时, α_1 及 β 球蛋白升高常比白蛋白升高为快。胆汁淤积时及高脂血症者 β 球蛋白增多。 γ 球蛋白增高既可见于慢性肝病,又可见于某些系统性疾病,如慢性感染、结核病、结缔组织病等。

(三) 血清胆汁酸及胆红素测定

胆汁酸在肝功能障碍时空腹胆汁酸值升高。胆红素在胆汁淤积性黄疸时胆红素升高,见于阻塞性黄疸、肝内胆汁淤积等。

(四) 其他

糖代谢:血糖;脂肪代谢:CHO、TG、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白;凝血系统:凝血因子缺乏及消耗PT、PTA;解毒功能:血氨、内毒素;外周血异型淋巴细胞。尿:尿胆素管型等均可在不同程度反应肝脏的合成、分解和代谢功能。

并发症及后果

病毒性肝炎还可以存在消化、内分泌、血液、循环、肾脏、皮肤及关节等系统的病变。在肝脏疾病晚期可出现自发性腹膜炎、肝硬化和肝癌。

诊断标准

(一) 急性病毒性肝炎感染

临床分为无黄疸型和黄疸型二类。

1. 急性无黄疸型肝炎

(1) 流行病学史:包括密切接触史和注射史等。密切接触史是与确诊病毒性肝炎患者(特别是急性期)同吃、同住、同生活或经常接触肝炎病毒污染物(如血液、粪便)或有性接触而未采取防护措施者。注射史是指在半年内曾接受输血、血液制品及用未经严格消毒的器具注射药物、免疫接种和针刺治疗等。

(2) 临床症状和体征:近期内出现的、持续几天以上但无其他原因可解释的症状,如乏力、食欲减退、恶心等。肝肿大并有压痛、肝区叩击痛,部分患者可有轻度脾肿大。

(3) 实验室检查:血清 ALT 升高。凡病原学检测阳性,且流行病学史、症状和体征 3 项中有 2 项阳性或化验及体征(或化验及症状)均明显阳性,排除其他疾病者可诊断为急性无黄疸型肝炎。不能满足上述条件的均为疑似病例。

2. 急性黄疸型肝炎 凡符合急性肝炎诊断条件,血清胆红素 $> 171 \mu\text{mol/L}$,或尿胆红素阳性,排除其他原因引起的黄疸。

3. 急性病毒性肝炎病原学诊断 病原学检测是诊断的重要依据,分为甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒。

(1) 甲型急性病毒性肝炎:抗 - HAV IgM 阳性。粪便免疫电镜 HAV 颗粒。血清或粪便中检出 HAV RNA。注意鉴别甲型肝炎疫苗接种后 2~3 周产生抗 HAV - IgM 的患者。

(2) 乙型急性病毒性肝炎:HBsAg 滴度由高到低,HBsAg 消失后抗 - HBs 阳转,急性期抗 - HBc IgM 滴度升高,抗 - HBc IgG 阴性或低水平。

(3) 丙型急性病毒性肝炎:血清或肝内 HCV RNA 阳性,或抗 -

HCV 阳性。

(4) 丁型急性病毒性肝炎: HDV、HBV 合并感染者, 除急性 HBV 感染标志物阳性外, 血清抗 - HDV IgM 阳性, 抗 - HDV IgG 低滴度阳性; 或血清和(或)肝内 HDV Ag 及 HDV RNA 阳性。HDV、HBV 重叠感染者, 慢性乙肝或慢性 HBsAg 携带者血清 HDV RNA 和(或)HDV Ag 阳性, 或抗 - HDV IgM 和抗 HDV IgG 阳性, 肝内 HDV RNA 和(或)肝内 HDV Ag 阳性。

(5) 戊型急性病毒性肝炎: 血清抗 - HEV 阳性或滴度由低到高, 或抗 - HEV 阳性 > 1:20、或斑点杂交法或聚合酶链反应检测血清和(或)粪便 HEV RNA 阳性。

4. 急性淤胆型肝炎 ①完全梗阻性黄疸 > 3 周。②在黄疸出现前 1 周左右黄疸出现后有急性肝炎的胃肠道症状及乏力, 但很轻有时几乎无症状。③除外其他肝内外梗阻黄疸。

(二)慢性乙型肝炎病毒感染

(1) 急性乙型病毒性肝炎病程超过半年, 或原有乙型、丙型、丁型病毒性肝炎或 HBsAg 携带史, 本次又因同一病原再次出现肝炎症状、体征及肝功能异常者。

(2) 发病日期不明或虽无肝炎病史, 但肝组织病理学检查符合慢性病毒性肝炎, 或根据症状、体征、化验及 B 超检查综合分析, 亦可作出相应诊断。

(3) 乙型肝炎或 HBsAg 阳性史超过 6 个月, 现 HBsAg 和(或)HBV DNA 仍阳性者, 可诊断为慢性 HBV 感染。

(4) 根据 HBV 感染者血清学、病毒学、生化学试验及其他临床和辅助检查结果, 可将慢性 HBV 感染分为。

1) 慢性乙型病毒性肝炎。血清 ALT 持续或反复升高, 或肝组织学检查有肝炎病变。根据生化学试验及其他临床和辅助检查结果, 上述两型慢性乙型肝炎也可进一步分为轻度、中度和重度。

轻度: 临床症状、体征轻微或缺如, 肝功能指标仅 1 或 2 项轻度异常。中度: 症状、体征、实验室检查居于轻度和重度之间。重度: 有明显或持续的肝炎症状, 如乏力、纳差、腹胀、尿黄、便溏等, 伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、脾大并排除其他原因, 且无门脉高压症者。实验室检查血清 ALT 和(或)天门冬氨酸转氨酶(AST)反复或持续升高, 白蛋白降低或白蛋白/球蛋白(A/G)比值异常、丙种球蛋白明显升高。除前述条件外, 凡白蛋白 $\leq 32\text{g/L}$, 胆红素大于 5 倍正常值上限, 凝血酶原活动度为 $< 60\% \sim > 40\%$, 胆碱酯酶 $< 2500\text{U/L}$, 4 项检测 1 项达上述程度者

即可诊断为重度慢性肝炎。

2) 慢性乙型病毒携带者

慢性 HBV 携带者:血清 HBsAg 和 HBV DNA 阳性, HBeAg 或抗 - HBe 阳性, 但 1 年内连续随访 3 次以上, 血清 ALT 和 AST 均在正常范围, 肝组织学检查一般无明显异常。对血清 HBV DNA 阳性者, 应动员其做肝穿刺检查, 以便进一步确诊和进行相应治疗。

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 检测不到 (PCR 法) 或低于最低检测限, 1 年内连续随访 3 次以上, ALT 均在正常范围。肝组织学检查显示: Knodell 肝炎活动指数 (HAI) < 4 或其他半定量计分系统病变轻微。

3) 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。患者可伴有血清抗 - HBs、抗 - HBe 和 (或) 抗 - HBc 阳性。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。诊断需排除其他病毒及非病毒因素引起肝损伤。

(5) 慢性丙型病毒性肝炎 HCV 感染超过 6 个月, 或发病日期不明、无肝炎史, 但肝脏组织病理学检查符合慢性丙型病毒性肝炎, 或临床符合慢性病毒性肝炎, 除外其他型肝炎, 根据症状、体征、实验室血清抗 HCV 阳性, 或血清和 (或) 肝内 HCV - RNA 阳性及影像学检查结果综合分析亦可诊断。

(6) 慢性丁型病毒性肝炎 临床符合慢性肝炎, 血清抗 HDV - IgG 持续高滴度, HDV - RNA 持续阳性, 肝内 HDV - RNA 和 (或) HDVAg 阳性。

(7) 慢性淤胆型肝炎 在慢性肝炎基础上出现上述急性淤胆型肝炎临床表现。

鉴别诊断

注意与各种黄疸 (溶血性、梗阻性、先天性) 和其他肝炎 (各种微生物、药物、毒物) 鉴别。

治疗

(一) 急性肝炎

1. 一般治疗 早期当总胆红素升高和血清酶明显异常时, 应卧床

休息,每日活动1~2小时,以不疲劳为限。肝功能正常后1~2个月可正常工作。清淡饮食。

2. 病原治疗 急性丙型肝炎干扰素。
3. 对症治疗 维生素类和中药类。

(二)慢性肝炎

1. 原则和目的 综合疗法:强调抗病毒治疗,减轻炎症,减少或防止肝纤维化。

2. 整体治疗方案 给予高蛋白、高维生素、新鲜蔬菜和维持标准体重的热量的饮食。适当休息,生活规律。当总胆红素升高和血清酶明显异常时,可卧床休息;当总胆红素升高和血清酶正常时,适当活动,保持精神愉快,忌酒及忌服损害肝脏药物。改善血浆蛋白及血浆氨基酸。每1~3个月复查一次肝脏超声、肝功能和甲胎蛋白。

3. 药物治疗目的 治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键。

(1)一般治疗:活动期适当休息,病情好转后应注意动静结合,不宜过劳。慢性病毒携带者可照常工作,但应定期复查,随访观察,并动员其做肝穿刺检查,以便进一步确诊和做相应治疗。

(2)抗病毒治疗

1)目的:最大限度地长期抑制或消除病毒,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿肝硬化、肝癌及并发症,提高生存质量。

2) α 干扰素:禁忌证,血清胆红素升高 >2 倍正常值上限;失代偿性肝硬化;自身免疫性疾病;有重要脏器病变(严重心、肾疾患、糖尿病、甲状腺功能亢进或低下和神经精神异常等)。

(三)慢性乙型病毒性肝炎

治疗指征:①HBV-DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml, HBeAg 阴性者 HBV-DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml)。②ALT ≥ 2 ULN, ≤ 10 ULN, 血总胆红素水平 < 2 ULN。③ ALT < 2 ULN, 肝组织学显示 Knodell HAI ≥ 4 , 或 $\geq G2$ 炎症坏死。有①+②或③的患者应进行抗病毒治疗;对达不到上述治疗标准者,应监测病情变化。应排除由药物、酒精和其他因素所致 ALT 升高,也应排除因应用降酶药物后 ALT 暂时性正常。特殊病例如肝硬化,AST 水平可高于 ALT,可参考 AST 水平。

(四)慢性丙型病毒性肝炎

1. 治疗指征 血清 HCVRNA 阳性和(或)抗 HCV 阳性;ALT 或

AST 持续或反复升高,或肝组织学有明显炎症坏死($G \geq 2$)或中度以上纤维化($S \geq 2$);ALT 持续正常者大多数肝脏病变较轻,活检病理已有明显纤维化($S_2 \sim S_3$)者,无论炎症坏死程度如何,均应给予抗病毒治疗;轻微炎症坏死且无明显纤维化($S_0 \sim S_1$)者暂不治疗,每隔 3~6 个月检测肝功能 1 次。

2. 核苷类似物 仅用于慢性乙型病毒性肝炎,抑制 HBV 复制,使 HBV DNA 水平下降、ALT 复常和改善肝组织病变。需治疗至出现 HBeAg 血清转换,才能考虑停药。

预防

1. 控制传染源 对携带者应给予隔离,禁止献血及从事托幼和餐饮工作。

2. 切断传播途径 甲型病毒性肝炎主要通过加强卫生措施来减少传播。乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎和丁型病毒性肝炎则需要通过预防血液及体液传播来预防。

3. 保护易感人群 主动免疫甲型病毒性肝炎减毒活疫苗。乙型病毒性肝炎用乙型肝炎疫苗 + 高效价特异性乙型肝炎病毒免疫球蛋白。

(彭向欣)

第八节 流行性脑脊髓膜炎

概述

流行性脑脊髓膜炎,简称流脑,是由脑膜炎奈瑟菌引起经呼吸道传播所致的一种化脓性脑膜炎。该病除流脑和暴发型脑膜炎球菌菌血症外,还包括上、下呼吸道、关节、心包、眼或泌尿生殖系统感染。临床表现为高热、剧烈头痛、频繁呕吐、皮肤黏膜淤点和脑膜刺激征,严重者可有败血症休克及脑实质损害,脑脊液呈化脓性改变。本病多见于冬春季,儿童发病率高。

病原学

脑膜炎奈瑟菌(又称脑膜炎球菌)属奈瑟菌属,为革兰阴性双球菌,菌体呈肾形或豆形,直径 $0.6 \sim 1.0\mu\text{m}$,凹面相对成双排列,亦可四个菌相联。该菌仅存在于人体,可自带菌者鼻咽部及患者血液、脑脊液、皮肤淤点中发现。在脑脊液及淤点涂片中,该菌多见于中性粒细胞内,仅少数在细胞外。

本菌按其表面特异性多糖抗原之不同,可分为A、B、C、D、E、X、Y、Z、W135、H、I、K、L13个群,此外还发现一些尚未肯定的新群。还可根据外膜蛋白抗原差异分20多个血清型,其中以A、B、C三群最常见,占90%以上。在常见菌群中,C群致病力最强。近30年来我国流行菌株一直是A群,占90%以上,B及C群为散发菌株。近年发现本菌对磺胺耐药,以C、B群最严重,A群亦上升。进年来国内外均又发现有W135流行。

本菌释放内毒素为其致病的重要因素。并可产生自溶酶,在体外易自溶而死亡。

本菌体外生活力及抵抗力均很弱,对干燥、寒、热和常用消毒剂均甚敏感,温度低于 30°C 或高于 50°C 皆易死亡。

流行病学

1. 传染源 带菌者和流脑患者是本病的传染源。患者在潜伏期末期和急性期均有传染性,传染期不超过发病后10日,治疗后细菌很快消失。本病隐性感染率高,细菌存在于正常人鼻腔,成为带菌者,不易被发现。

2. 传播途径 经呼吸道传播,通过咳嗽、喷嚏等经飞沫直接从空气中传播。密切接触时对2岁以下婴幼儿有重要意义。

3. 易感性 人群普遍易感,6个月以内的婴儿可自母体获得免疫而很少发病;成人则已在多次流行过程中经隐性感染而获得免疫,故儿童发病率高,尤其是6个月至2岁的婴幼儿发病率最高。

4. 流行特征 本病全年均可发生,但有明显季节性,多发生在11~5月,3~4月为高峰。

临床表现

潜伏期一般2~3日(1~10日)。

(一) 普通型

1. 前驱期(上呼吸道感染期) 多数患者无此期表现。有低热、咽痛、咳嗽及鼻炎等上呼吸道感染症状,持续1~2日。

2. 败血症期 起病急,高热寒战,体温39~40℃,伴头痛、全身不适及精神萎靡等毒血症症状。此期重要体征是70%~90%患者有皮肤黏膜淤点或淤斑,大小1~2mm至1~2cm,开始为鲜红色,以后为紫红色,病情严重者淤斑迅速扩大,中央呈紫黑色坏死或大疱。

3. 脑膜炎期 此期症状多与败血症期症状同时出现。主要是中枢神经系统症状,剧烈头痛、频繁呕吐、烦躁不安和脑膜刺激征,重者有谵妄、神志障碍及抽搐。

4. 恢复期 体温逐渐下降至正常,皮肤淤点淤斑消失。

(二) 暴发型

少数患者起病急骤,病势凶险,病死率高。

1. 休克型 起病急,高热寒战,严重者体温不升,伴头痛、呕吐及全身严重中毒症状,精神萎靡及烦躁不安。全身皮肤黏膜广泛淤点、淤斑,可迅速融合成大片伴中央坏死。循环衰竭表现为面色苍白、四肢末端厥冷、发绀、皮肤呈花斑状,脉搏细数甚至触不到,血压下降甚至测不出。但脑膜刺激征大多缺如。可有呼吸急促,易并发DIC。脑脊液检查大多澄清,细胞数正常或轻度增加。

2. 脑膜脑炎型 主要表现为脑实质损害,除高热、头痛、呕吐外,意识障碍加深,并迅速进入昏迷状态;反复惊厥,锥体束征阳性。血压升高,心率减慢,瞳孔忽大忽小或一大一小,眼底检查见静脉迂曲及视盘水肿等脑水肿表现。严重脑水肿可发生脑疝,常是枕骨大孔疝;并迅速出现呼吸衰竭,表现为呼吸速率节律异常,抽泣样呼吸或呼吸暂停等异常呼吸。亦可有天幕裂孔疝,表现为昏迷,同侧瞳孔散大及对光反应消失,眼球固定或外展,对侧肢体瘫痪。可因呼吸衰竭死亡。

3. 混合型 以上两型临床表现同时或先后出现,病死率高。

(三) 轻型

病变轻微,临床表现为低热,轻微头痛及咽痛等上呼吸道感染症状,皮肤黏膜可有少数细小出血点及脑膜刺激征。脑脊液多无明显变化,咽培养可有病原菌。

婴幼儿流脑特点:临床不典型。有咳嗽等呼吸道症状及拒食、呕吐、腹泻等消化道症状;有烦躁不安、尖声哭叫、惊厥及囟门隆起,脑膜

刺激征可不明显。

老年流脑特点:暴发型发病率较高。上呼吸道感染症状多见,意识障碍明显,皮肤黏膜淤点淤斑发生率高。病程长,多10日左右;并发症多,预后差,病死率高。血白细胞数可能不高,机体反应差。

实验室检查

(一) 血象

白细胞总数明显增高, $20 \times 10^9/L$ 以上,多核细胞亦明显增高。

(二) 脑脊液检查

外观混浊,白细胞数明显升高为 $10 \times 10^8/L$ 以上,以中性粒细胞增高为主。蛋白质含量增高,糖及氯化物明显减低。但发病早期或败血症休克型患者,脑脊液检查除颅压增高外,可无明显改变。

(三) 细菌学检查

是确诊的重要方法。

1. 涂片 在皮肤淤点处刺破,挤出少量组织液做涂片及染色,此法简便易行。亦可取脑脊液离心沉淀后做涂片染色。

2. 细菌培养 取血或脑脊液检测,阳性率较低,应在使用抗菌药物前进行检测。

(四) 免疫学检测

用于已用抗菌药物治疗,细菌学检查阴性者。

1. 特异性抗原 检测患者早期血及脑脊液中之细菌抗原。方法灵敏、特异、快速,有助于早期诊断。

2. 特异性抗体 阳性率明显高于其他方法。

诊断

流行季节多为冬春季,儿童多见,当地有本病发生及流行。临床表现为突发高热、剧烈头痛、频繁呕吐、皮肤黏膜淤点、淤斑及脑膜刺激征。严重者有败血症、脑实质损害,而有感染性休克、循环衰竭、神志障碍、惊厥及呼吸衰竭。实验室检查血白细胞总数及中性粒细胞明显增高;脑脊液检查颅压升高及化脓性改变。细菌学检查阳性即可确诊。

鉴别诊断

(一) 其他细菌引起的化脓性脑膜炎

均无明显季节性,多散发而不引起流行,无皮肤黏膜淤点、淤斑。确诊则有赖于细菌学检查出不同病原菌。

(二) 结核性脑膜炎

起病缓慢,病程较长。有低热、盗汗、消瘦等症状,起病1~2周后才出现神经系统表现,皮肤黏膜无淤点、淤斑。多有结核病史或密切接触史。脑脊液检查颅压升高更明显,脑脊液外观混浊呈毛玻璃状,白细胞多在 $50 \times 10^6/L$ 以下,以单核细胞增多为主。蛋白质增加,糖及氯化物减低;脑脊液涂片抗酸染色可检出结核杆菌。

(三) 败血症休克型

须与其他细菌引起的败血症及感染性休克鉴别。后者可有原发病灶,发病无季节性。确诊则有赖于血培养检出其他致病菌。

治疗

(一) 普通型

1. 一般治疗 强调早期诊断,就地住院隔离治疗,密切监护。保证足够液体量及电解质。

2. 病原治疗 尽早足量应用细菌敏感且能透过血脑屏障的抗菌药物。

(1) 青霉素(penicillin):青霉素对脑膜炎球菌为高度敏感杀菌药物。大剂量成人每天20U/kg,儿童20万~40万U/kg,分次加入5%葡萄糖液内静脉点滴,疗程5~7天。

(2) 氯霉素:对脑膜炎球菌有良好的抗菌活性,且易通过血脑屏障。成人每天2~3g,儿童50mg/kg,分次加入葡萄糖液内静脉滴注,症状好转后可改为口服或肌肉注射,疗程5~7天。

(3) 头孢菌素:包括头孢噻肟(cefotaxime),成人2g,小儿50mg/kg,静脉点滴每6小时1次;或头孢曲松(ceftriaxone),成人2g,小儿50~100mg/kg,静脉点滴每12小时1次,对脑膜炎球菌抗菌活性强,易透过

血脑屏障,且毒副作用小。

(4)磺胺:磺胺嘧啶或复方磺胺甲噁唑,由于耐药菌株增加已不用或少用。

3. 对症治疗 高热时用物理降温及应用退热药物;如有颅压升高,用20%甘露醇1~2g/kg,儿童每次0.25g/kg,脱水降颅压,每间隔4~6小时一次,静脉快速滴注。

(二)暴发型

1. 休克型

(1)尽早应用有效抗生素,青霉素20万~40万U/kg,用法同前。

(2)迅速纠正休克(参见感染性休克节)。

(3)肾上腺皮质激素:短期应用,减轻毒血症,有利于纠正休克。氢化可的松成人每天100~500mg,儿童8~10mg/kg,休克纠正即停用,一般应用不超过3天。

(4)抗DIC治疗:如皮肤淤点、淤斑不断增加,且融合成片,并有血小板明显减少者,应及早应用肝素治疗,剂量每次0.5~1mg/kg加入10%葡萄糖100ml内静脉滴注,4~6小时可重复一次,多数患者应用1~2次即可见效而停用。高凝状态纠正后,应输入新鲜血、血浆及应用维生素K,以补充被消耗的凝血因子。

(5)保护重要脏器功能:如心率明显增快时用强心剂。

2. 脑膜脑炎型

(1)尽早应用有效抗菌药物,用法与休克型同。

(2)减轻脑水肿及防止脑疝,早期发现颅压增高。用20%甘露醇,用法同前述。如症状严重,可交替加用50%葡萄糖静脉推注,直到颅内高压症状好转,同时注意补充电解质。

(3)肾上腺皮质激素:有减轻脑水肿降颅压作用,常用地塞米松,成人每天10~20mg,儿童0.2~0.5mg/kg,分1~2次静脉滴注。

(4)对呼吸衰竭患者,予以吸氧。在应用脱水治疗同时,应用山梗菜碱、二甲弗林(回苏林)等呼吸兴奋剂。保持呼吸道通畅,如呼吸衰竭症状仍不见好转反加重,应尽早气管切开及应用人工呼吸器。

(5)有高热及惊厥者,应用物理及药物降温,并应及早应用镇静剂。

预防

1. 早发现 早期发现患者并就地隔离治疗,密切接触者应医学观察7天。

2. 保护易感人群 搞好环境卫生,保持室内通风。儿童不去流脑患者家,并应尽量避免到人多拥挤的公共场所。

3. 提高人群免疫力

(1) 菌苗预防注射:国内多年来应用脑膜炎球菌 A 群多糖体菌苗。剂量为 0.5ml 皮下注射 1 次。近年来,C 群检出率呈上升趋势,主要分布在安徽、江西省,占流脑病例和密切接触者分离出 C 群 Nm 总数的 57%。健康人群 B 群携带率最高,其次为 A 群和 C 群。提示应关注 C 群监测,在病例治疗和密切接触者预防服药时选择敏感性药物,开展应急接种时选择相应疫苗种类。

(2) 药物预防:对密切接触者可用复方磺胺甲噁唑,成人每天 2g,儿童 50~100mg/kg,连用 3 天。亦可用利福平,成人每天 600mg,儿童 5~10mg/kg,分 2 次服用,连服 3 天。

(彭向欣)

第九节 流行性出血热

流行性出血热(epidemic hemorrhagic fever, EHF)亦称肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS),鼠类为传染源,临床以急性起病、发热、出血、低血压及肾脏损害为特征,是由病毒引起和一种自然疫源性急性传染病。

病原学

流行性出血热是由流行性出血热病毒引起,该病毒属布尼亚病毒科,汉坦病毒属,为负链 RNA 病毒,有 30 多种血清型,我国主要流行汉滩病毒引起的家鼠型和汉城病毒引起的野鼠型出血热。

流行病学

传染源主要是野鼠、家鼠,猫、猪、狗、兔,人也可作为传染源,但意义小。

该病为多途径传播。患者有进入流行区居住或作业史,有与鼠类或实验动物接触,因鼠咬伤或伤口接触带毒鼠血液、排泄物直接感染和经螨间接感染;也可因食用过被携带病毒鼠的血液、尿、粪、排泄物污染

的饮食或吸入此类排泄物污染尘埃形成的气溶胶感染；一旦孕妇感染还会经胎盘传给胎儿。

该病四季均可散发，但家鼠型发病季节主要在3~6月，野鼠型发病季节为10月至次年1月。

有野外工作或鼠接触的青壮年发病率高。患出血热的患者可产生抗体，很少第2次患病。

发病机制

发病机制主要是病毒及病毒引发的免疫反应导致的全身小血管内皮损伤和肾脏等多脏器的损害。

临床表现

潜伏期4~46天，一般为2周。

1. 发热 常为稽留热和弛张热，持续3~7天，少数时间较长，伴有中毒症状：三红（颜面、颈、上胸红），三痛（头痛、腰痛、眼眶痛）及肠胃道症状。

2. 充血、出血和外渗体征 皮肤充血如醉酒，出现三红（颜面、颈、上胸红），眼结膜充血、水肿和出血，眼睑和球结膜水肿，重者球结膜突出如水泡称为“鱼泡眼”。软腭部充血和有出血点，腋下、胸背部皮肤有出血，形如搔抓样和条痕样，重症患者可有浆膜腔积液、腔道出血、脑水肿等神志改变。

3. 肾脏受损 发病初即有少尿倾向，重患者无尿，发展成为急性肾衰，可见蛋白尿、血尿，部分见膜状物、管型，随病情发展出现高氮质血症的多尿，重者尿量可达1万毫升以上。

4. 典型患者有五期经过 即发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期、恢复期。不典型或轻型病例五期经过不明显，可出现越期〔越过低血压休克期和（或）少尿期〕，重症病例发热期、低血压休克期和少尿期可互相重叠。

5. 并发症 主要有脑出血、急性心力衰竭、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、高血容量综合征、电解质紊乱等。

实验室检查

1. 常规检查 外周血白细胞总数逐渐升高，一般3日可达（10~

$20) \times 10^9/L$,重症患者甚至高达 $50 \times 10^9/L$ 以上;主要为淋巴细胞增高,可有异型淋巴细胞。血小板明显减少,并有异型血小板。红细胞和血红蛋白在发热晚期和低血压期有明显升高。

2. 尿常规 病程第2天即可出现蛋白尿,之后可突然出现大量蛋白尿,部分见膜状物,也可见管型、红细胞。

3. 血生化检查 肾功能、血尿素氮、肌苷在低血压期开始升高,少数患者于发热晚期即有升高,少尿期和多尿早期达高峰,以后逐渐下降。50%以上患者 ALT、AST 升高,少数胆红素升高,发热期可呼吸性碱中毒,休克少尿期可代谢性酸中毒,血钾、钠、钙多减低,少尿期可升高。

4. 凝血功能检查 发热期即有 VII 因子相关抗原减少、血小板减少及其黏附、凝聚及释放功能降低,如出现 DIC,早期高凝阶段(凝血时间 < 3 分钟),其后多在少尿期为消耗低凝阶段,血小板更减少、凝血酶原时间延长、纤维蛋白原下降。继发性纤溶亢进血 FDP 增加。3P 试验阳性。

5. 免疫学检查

(1) 检测特异性抗原:早期用免疫荧光、酶联免疫、胶体金法在周血、尿沉渣细胞可查出。

(2) 检测特异性抗体:IgM 和 IgG 抗体、IgM 抗体 1:20 为阳性,IgG 抗体 1:40 为阳性,病程中滴度上升 4 倍为诊断依据。

(3) 用 PCR 法检测汉坦病毒核酸。

6. 其他 心电图:观察心肌损害、高钾、低钾等。X 线:因患者可出现约 30% 肺水肿、20% 胸腔积液及发生继发肺部感染。X 线检查为诊断和了解病情变化提供帮助。CT:观察脑出血、脑水肿、肺脏病变等。

治疗

治疗原则:早发现、早休息、早治疗和接诊医师就近治疗;填报传染病卡,并按传染病法要求上报;消毒隔离至急性症状消失止;针对 5 期的临床情况进行相应综合治疗。

(一) 发热期

1. 一般和对症治疗 卧床休息,消毒隔离,防血、尿液污染,高热者以物理降温为主。频繁呕吐:胃复安、灭吐灵。中毒症状重者可短期使用氢化可的松 $100 \sim 200\text{mg/d}$ 或地塞米松 $5 \sim 10\text{mg/d}$ 。血小板过低、出血明显者可予输凝血因子和血小板。

2. 控制感染 抗病毒治疗:病初(6天内)可每日用利巴韦林 1000mg溶于葡萄糖液中静滴,或干扰素 100MU 肌肉注射,用 5~7天。免疫调节疗法:可用胸腺肽 100~160mg 每日静滴,环磷酰胺 300mg 溶于生理盐水 30ml 中,每日静滴,用 3~4天,后者应注意肝功能变化;此疗法应于发病早期(3天之内)应用。

3. 减少外渗组织水肿 使用路丁、维生素 C、平衡液、葡萄糖盐水、20%甘露醇。

4. 预防 DIC 使用适量低分子右旋糖酐、丹参注射液等,出现高凝给予小剂量肝素。

(二)低血压休克期

1. 补充血容量 常用 10% 低分子右旋糖酐(每日用量不超过 1000ml)、平衡液、甘露醇、血浆、蛋白等,液体总量每日不超过 3000ml,密切观察血压。后期血浆外渗减少,输液不宜过快、过多,以防发生肺水肿、心力衰竭等。不宜给全血和单纯葡萄糖液。

2. 纠正酸中毒 5% 碳酸氢钠,根据血气与二氧化碳结合力测定结果调整用量。

3. 血管活性药物 常为两种联合应用。①血管收缩剂:常用间羟胺(阿拉明)10mg 加入 100ml 葡萄糖液内,以 0.06~0.2mg/min 静滴。②血管扩张剂:常用多巴胺 10~20mg/100ml 液体中静滴;或用苄胺唑啉 0.1~0.2mg/kg 加在 10% 葡萄糖液 100ml 中静滴。强心剂:西地兰 0.2~0.4mg,每日 1~2次。

(三)少尿期

1. 输入液量 按前一天尿、便、呕吐量加 400ml,适当给予补液量。监测血渗透压、酸碱平衡、电解质变化,调整液体种类,可口服者口服为主。

2. 利尿 甘露醇 125~125ml 静注,减少水肿,速尿 20~300mg,酚妥拉明 10mg,山莨菪碱 10~20mg 静注。

3. 导泻 甘露醇 250~300ml 分次口服,或 50% 硫酸镁 40ml 口服,大黄煎水服或芒硝 15g、大黄 30g 泡水冲服。

4. 透析治疗 对氮质血症、高钾、高血容量综合征等尽早应用。

5. 抽搐的治疗 常因尿毒症和中枢神经系统并发症所致,可给安定 10mg 缓慢静注,可迅速停止发作,但可引起血压下降和呼吸抑制,应密切观察。反复发作抽搐者可用冬眠灵、非那根、哌替啶各 25mg 加入葡萄糖液静滴。脑水肿颅内高压应用甘露醇静脉快速滴入。

(四)多尿期

要补充足量液体及电解质等,以口服为主,静脉输液为辅,注意防止电解质紊乱。继发感染:多为呼吸道和泌尿系统感染,根据致病菌种及其药物敏感试验结果,选用抗生素;对急性肾衰者应选用对肾无毒或毒性低的抗菌药物。

(五)恢复期

注意防止继发感染等并发症,无须特殊治疗,加强营养,充分休息,逐步恢复活动。

预防

防鼠、灭鼠、灭螨。作好食品、环境、个人卫生,避免直接接触鼠类及排泄物,防鼠类及排泄物污染食品,动物实验防大、小白鼠咬伤。

疫苗注射:沙鼠肾细胞疫苗(I型汉坦病毒)和地鼠肾疫苗(II型家鼠病毒)每次1ml,共3次,一年后加强一针重组疫苗和DNA疫苗已在观察中。

(徐 潜)

第十节 流行性乙型脑炎

概述

简称乙脑,俗称“大脑炎”,是夏秋季常见的由乙脑病毒引起的脑炎。属乙类传染病。本病为全身性感染,主要病变在中枢神经系统。多发生于2~7岁儿童。临床上以高热、头痛、嗜睡、意识障碍、惊厥抽搐、脑膜刺激征为特征。本病病死率高,部分重型患者留有后遗症。乙脑是一种人畜共患的自然疫源性疾,主要由蚊虫叮咬吸血而传播。人类普遍易感。反复多次隐性感染或病后有较高免疫力。

病原学

流行性乙型脑炎病毒为黄病毒属,披盖病毒科(Togaviridae),虫媒

病毒 B 组。单股正链 RNA。乙脑病毒对外界抵抗力不强,56℃ 30 分钟即可灭活,且对各种消毒剂都敏感,但耐低温和干燥。

流行病学

1. 传染源 主要传染者是家畜、家禽,猪、马为传染源,猪是本病最主要的传染源。蚊体可终生带毒,甚至经卵传代,因此蚊虫既是传播媒介也是储存宿主。蝙蝠也可作为储存宿主。

2. 传播途径 经蚊虫叮咬传播。能传播本病的蚊虫有库蚊、伊蚊、按蚊的某些种。国内的主要传播媒介为三带喙库蚊。

3. 易感人群 人群对乙脑病毒普遍易感,轻型感染获得免疫力。通常 10 岁以下的儿童发病较多,但近来报道发病年龄有增高趋势。成人和老人发病相对增多,病死率也高。反复多次隐性感染或病后有较高免疫力。近年来由于儿童和青少年广泛接种乙脑疫苗,故发病男性多于女性。

4. 流行特征 本病流行有严格的季节性,80% ~ 90% 的病例集中在 7 ~ 9 月。但由于地理环境与气候不同,华南地区的流行高峰在 6 ~ 7 月,华北地区在 7 ~ 8 月,而东北地区则在 8 ~ 9 月,均与蚊虫密度相一致。

临床表现

1. 潜伏期 10 ~ 15 天。大多数患者症状较轻或呈现无症状的隐性感染。典型病例的病程可分为 4 个阶段,临床表现随之变化。

2. 初期 为病程的第 1 ~ 3 天。起病急骤,体温可骤升至 39 ~ 40℃;头痛亦是最早出现和最常见的症状,并常伴呕吐,部分患者有嗜睡及颈项轻度强直。

3. 极期 为病程的第 4 ~ 10 天。除全身毒血症状加重外,突出表现为脑损害症状。此期体温持续上升,可达 40℃ 以上,与病情成正比;头痛加剧;出现明显意识障碍,由嗜睡、昏睡至昏迷;重症患者可出现全身抽搐、强直性痉挛,少数可发生软瘫;并可因脑实质病变、缺氧、颅内高压等出现中枢性呼吸衰竭,表现为呼吸节律不规则、呼吸暂停、潮式呼吸,直至呼吸停止。体检可发现脑膜刺激征;瞳孔对光反应迟钝、消失或瞳孔散大;病理锥体束征可呈阳性。

4. 恢复期 极期过后,多数患者体温下降,意识逐渐清醒,语言功能及神经反射逐渐恢复;少数人留有失语、瘫痪及智力障碍等,经治疗,

大多可在半年内恢复,半年后仍遗留上述症状,则称之为后遗症。

临床分型

根据病情轻重,乙脑可分为以下4型。

1. 轻型 患者神志始终清晰,有不同程度嗜睡,一般无抽搐,脑膜刺激不明显。体温通常在 $38\sim 39^{\circ}\text{C}$ 之间,多在一周内恢复,无恢复期症状。

2. 普通型 有意识障碍如昏睡或浅昏迷。腹壁反射和提睾反射消失,偶有抽搐。体温常在 40°C 左右,病程约为10天,多无恢复期症状。

3. 重型 神志昏迷,体温在 40°C 以上,有反射或持续性抽搐。深反射先消失后亢进,浅反射消失,病理反射强阳性,常有定位病变,可出现呼吸衰竭。病程多在2周以上,恢复期常有不同程度的精神异常及瘫痪表现,部分患者可有后遗症。

4. 极重型 少见。起病急骤,有高热或超高热,1~2天后迅速出现深昏迷并有反复强烈抽搐。如不积极抢救,可在短期内因中枢性呼吸衰竭而死亡。常有严重后遗症。

乙脑临床症状以轻型和普通型居多,约占总病例数的 $2/3$ 。流行初期重型多见,流行后期轻型多见。乙脑流行初期重型较多,后期则以轻型居多。

诊断

(一) 流行病学资料

乙脑有明显的季节性,主要在7~9月。起病前1~3周内,在流行地区有蚊虫叮咬史。患者多为儿童及青少年。大多近期内无乙脑疫苗接种史。

(二) 临床特点

突然发热、头痛、呕吐、意识障碍,且在2~3天内渐加重;早期常无明显体征,2~3天后常见脑膜刺激征,幼儿出现前囟膨隆;腹壁、提睾反射消失;病理反射巴宾斯基征阳性;四肢肌张力增高等。重症患者可迅速出现昏迷、抽搐、吞咽困难及呼吸衰竭等;小儿常见凝视与惊厥。

(三) 实验室检查

1. 血象 白细胞计数一般在 $(10 \sim 30) \times 10^9/L$,中性粒细胞增至80%以上,核左移,嗜酸性粒细胞可减少。

2. 脑脊液 外观澄清或微混,白细胞计数多在 $(0.05 \sim 0.5) \times 10^9/L$ 之间;病初以中性粒细胞占多数,后逐渐以淋巴细胞为多。蛋白稍增加,糖定量正常或偏高,氯化物正常。患者在后期时IgG可有升高。

3. 血凝抑制试验 双份血清效价增长4倍以上可确诊,单份血清抗体效价1:640亦可确诊;二巯基乙醇(2ME)耐性试验可在起病第4~8天即呈阳性,补体结合试验双份血清抗体效价有4倍或以上的增长即可诊断。单份血清1:4以上有助诊断。

4. 免疫荧光试验 乙脑病毒抗原阳性率高,有早期诊断价值。

5. 特异性IgM抗体检测 特异性IgM抗体阳性是诊断的重要依据。

鉴别诊断

(一) 中毒型菌痢

本病亦多见于夏秋季,儿童多发,病初胃肠症状出现前即可有高热及神经症状。但本病早期即有休克,一般无脑膜刺激征,脑脊液无改变,大便或灌肠液可查见红细胞、脓细胞及吞噬细胞,培养有痢疾杆菌生长。

(二) 化脓性脑膜炎

症状类似乙脑,但冬春季节多见,病情发展迅速。流脑早期即可见淤点。肺炎双球菌脑膜炎、链球菌脑膜炎以及其他化脓性脑膜炎多见于幼儿,常先有或同时伴有肺炎、中耳炎、乳突炎、鼻窦炎或皮肤化脓病灶,而乙脑则无原发病灶。必要时可查脑脊液鉴别。

(三) 结核性脑膜炎

结脑病程长,有结核病灶或结核病接触史,结核菌素试验大多阳性。结脑脑脊液外观呈毛玻璃样,白细胞分类以淋巴细胞为主,糖及氯化物含量减低,蛋白可增加;放置后脑脊液出现薄膜,涂片可找到结核杆菌。

(四) 流行性腮腺炎、脊髓灰质炎、柯萨奇及埃可病毒等所致中枢神经系统感染

这类患者脑脊液白细胞可在 $(0.05 \sim 0.5) \times 10^9/L$ 之间,但分类以淋巴细胞为主。部分流行性腮腺炎患者可先出现脑膜脑炎的症状,后发生腮腺肿胀,鉴别时应注意询问流腮接触史。少数乙脑患者可有弛缓性瘫痪,易误诊为脊髓灰质炎,但后者并无意识障碍。柯萨奇病毒、埃可病毒、单纯疱疹病毒、水痘病毒等也可引起类似症状。应根据流行病学资料、临床特征及血清学检查加以区别。

(五) 钩端螺旋体病

本病的脑膜炎型易与乙脑混淆,但多有疫水接触史、乏力、腓肠肌痛、结膜充血、腋下或腹股沟淋巴结肿大,脑脊液变化轻微。可用血清学试验加以证实。

(六) 脑型疟疾

发病季节、地区及临床表现均与乙脑相似。但脑型疟疾热型较不规则。病初先有发冷、发热及出汗然后出现脑症状。还可有脾肿大及贫血。血片查找疟原虫可确诊。

治疗

乙脑病情重,变化快,高热、抽搐、呼吸衰竭是三个重要症状,要及时发现,尽快采取措施。

1. 一般治疗 病室应安静,对患者要尽量避免不必要的刺激。注意口腔及皮肤的清洁,防止发生压疮。注意精神、意识等体征的变化。给足量的营养及维生素。

2. 对症治疗 降温,使室温控制在 30°C 以下,物理和药物降温。惊厥或抽搐应根据惊厥、抽搐原因采取针对性的措施。

3. 呼吸衰竭的治疗 保持呼吸道畅通,定时翻身拍背、吸痰、给予雾化吸入以稀释分泌物。给氧,气管切开,必要时应用人工呼吸机。应用呼吸兴奋剂、血管扩张剂、脱水剂,防止和减少并发症。

预防

乙脑的预防主要采取两个方面的措施,即灭蚊、防蚊和预防接种。

1. 控制传染源 隔离患者至体温正常。由于主要传染源为猪,流行季节前要做好猪(特别是幼猪)的免疫接种,可有效控制乙脑在人群中的流行。

2. 切断传播途径 采取灭蚊措施消灭蚊虫孳生地;夏秋季对居室采用蚊帐及驱蚊剂防蚊。灭蚊:三带喙库蚊是一种野生蚊种,主要孳生于稻田和其他浅地面水中。成蚊活动范围较广,在野外栖息,偏嗜畜血。因此,灭蚊时应根据三带喙库蚊的生态学特点采取相应的措施。如结合农业生产,可采取稻田养鱼或洒药等措施,重点控制稻田蚊虫孳生;在畜圈内喷洒杀虫剂等。

3. 保护易感人群 目前国际上主要使用的乙脑疫苗有两种,即日本的鼠脑提纯灭活疫苗和中国的地鼠肾细胞灭活疫苗。采用乙脑减毒活疫苗对流行区6个月~10岁儿童施行预防免疫接种。乙脑灭活疫苗:儿童8月龄接种2针,间隔7~10天;18~24月龄和6周岁时各加强免疫1针。乙脑减毒活疫苗:儿童8月龄接种1针,18~24月龄和6周岁时各加强免疫1针。接种后,保护率可达85%~98%,对于初进入流行区的人员,可按初种方法接种2次。疫苗接种应在乙脑流行前一个月完成。

(彭向欣)

第十一节 麻 疹

麻疹(measles)是由麻疹病毒引起的急性呼吸道传染病,主要在婴幼儿中流行,临床特点为发热、流涕、眼结膜炎、咳嗽等上呼吸道炎症、麻疹黏膜斑及典型皮疹。

病原学

麻疹病毒属副黏液病毒组,无亚型存在。病毒在外界生活力不强,对日光及一般消毒剂均很敏感。含病毒的飞沫在室内空气中保持传染性不超过2小时,对干燥、寒冷、低温有强耐受力。该病毒侵入上呼吸道、眼结膜上皮细胞内复制繁殖,引起局部炎症,侵入血液致病毒血症。

流行病学

1. 传染源 患者是唯一传染源。发病前1~2天至出疹后5天内

均有传染性,口、鼻、咽、眼结膜分泌物,痰、尿、血液内特别是白细胞内均有病毒。传染性在前驱期最显著,退疹时已基本消除。恢复期不带病毒。

2. 传播途径 主要经飞沫直接散播,间接传播者很少,易感者接触本病后,90%以上发病。

3. 易感人群 小儿多见。任何未患过麻疹者均易感。

临床表现

潜伏期一般10天(6~21天),曾接受自动或被动免疫者,可延长至3~4周。本病过程表现为三个时期。

1. 前驱期(出疹前期) 一般3~5天(1~8天)。主要表现为上呼吸道炎症,有急起高热,高达39℃或更高;伴喷嚏、流泪、流涕、咳嗽等上呼吸道卡他症状,眼部常有畏光、眼睑浮肿、结膜充血等。发病2~3天颊黏膜第一臼齿处,有0.5~1mm的白色小点数个,周围有红晕,白色斑点可融合成小片,2~3天消失。黏膜斑亦称科泼力科斑。

2. 出疹期 发热3~4天后开始出现皮疹,出疹有顺序,先由耳后发际开始,渐及额、面、颈、躯干和四肢,最后达手掌和足底。皮疹初起为淡红色斑丘疹,压之褪色,疹间皮肤正常。重者皮疹可为出血性,且全身中毒症状重。

3. 恢复期 出疹3~5天达高潮后,发热和全身症状迅速减轻,一般情况显著改善,体温在12~24小时内降至正常,皮疹按出疹顺序的先后消退,疹退后有色素沉着和细小脱屑;无并发症者病程共约10天。成人麻疹其特点为高热较多,体温39~40℃或更高者居多,麻疹黏膜斑多不典型,并发支气管肺炎者较多,也可并发心力衰竭。成人麻疹病情虽重但病死率低,由于广泛开展对麻疹易感儿童实施麻疹减毒活疫苗接种,儿童麻疹发病率显著降低,而成人麻疹呈上升趋势。结合麻疹病毒主要蛋白质抗原性稳定,只有一个血清型,其免疫失败说明人体内麻疹抗体水平随着时间延长而逐渐下降,提示麻疹疫苗接种非终生免疫,成人亦为麻疹的易感人群。因此,对部分成人,如大中专院校学生等,可考虑进行麻疹疫苗的复种。

成人麻疹临床表现较儿童麻疹复杂,全身中毒症状重,体温高、热程长、卡他症状明显,早期就诊绝大多数可见口腔麻疹黏膜斑,成人麻疹出疹时间迟,皮疹重、退疹慢,部分病例可出现出血性皮疹,容易误诊为肾综合征出血热及猩红热等,部分患者出疹顺序与儿童麻疹不同,另外成人麻疹并发症较多且复杂,常可引起各种重要脏器损害,以肺炎为

多见,其次为中毒性肝损害及心肌炎等。冬季发病较少,多集中于春末夏初的3、4月,不同于既往的冬春季节为发病高峰的规律,另外全年均有散发病例,这些特点应引起临床医师高度重视。

由于成人麻疹临床表现欠典型,流行季节、出疹时间、出疹顺序等的变化,容易造成误诊。早期病例常因发热、卡他症状误诊为上感,服用退热药或抗生素后,出疹又容易误诊为药物疹,出血性皮疹并发肾损害时容易误诊为肾综合征出血热,出疹延迟,发热逐渐增高,而血象低时容易误诊为伤寒,因此对于原因不明的发热,尤其是麻疹流行季节,临床医师应提高警惕,注意辨认成人麻疹等非典型麻疹,以便早发现、早隔离、早治疗、避免麻疹流行。

除典型麻疹外,由于临床表现、中毒症状轻重程度不同,皮疹性质不同,而有轻型、重型之分,重型中可见中毒型、出血型和休克型。

实验室检查

1. 血象 白细胞总数正常或稍高,出疹期稍减,而淋巴细胞增多。
2. 快速诊断 病程第1周时在患者鼻咽腔分泌物和痰标本中,做瑞氏染色涂片可查见多核巨细胞,对麻疹诊断有重要参考价值;也可用直接荧光抗体染色,在剥脱的细胞中查麻疹病毒抗原。
3. 血清抗体检测 用酶联免疫吸附试验或免疫荧光法检测患者血清中的抗麻疹 IgM,于病后2~3天即可测到,是早期特异性诊断方法。也可用血凝抑制和中和试验,测急性期和恢复期双份血清,如抗体滴度上升4倍可为回顾性诊断。
4. 病毒分离 早期患者鼻咽部分泌物、血清等接种于人胚肾或其他敏感的组织细胞中,可分离出麻疹病毒。

诊断

特别提示

诊断主要依据流行病学资料及临床表现,很少需要实验室检查。在麻疹流行期间,特别是接触过麻疹患者的易感者,出现发热、咳嗽、喷嚏、流涕、结膜充血、畏光、流泪等,应考虑麻疹的可能。如在口腔内查见黏膜斑即可确诊。出疹后根据皮疹特点,也可确诊。

鉴别诊断

(一) 风疹

发热及上呼吸道症状轻,无麻疹黏膜斑,皮疹少,1~2天即退,疹退后不留色素、不脱屑;有耳后、枕后及颈部淋巴结肿大。

(二) 幼儿急疹

急起发热或高热,无其他明显症状;热退后出疹,皮疹为玫瑰色斑丘疹,见于颈部及躯干,很快遍及全身,面部疹少,疹退后不留痕迹。

(三) 药物疹

近期内用过或接触过某种药物引起,躯干四肢出现斑丘疹,大小不一、发痒,伴发热或无热。

治疗

治疗原则:目前无特效疗法,应采取对症及支持等综合治疗,防治并发症。

并发症治疗:

1. 肺炎 致病菌常为肺炎球菌,首选青霉素,一般用青霉素 80 万 U,肌肉注射每 4 小时 1 次,重症可静脉滴注 320 万 U,每 6 小时 1 次,也可两种抗生素联合应用;治疗前最好做痰培养和药物敏感试验,以选用敏感的抗菌药物。

2. 喉炎 应镇静、给氧,蒸气吸入或雾化吸入湿润呼吸道黏膜,使分泌物易排出;保守治疗无效或发展成严重喉梗阻,应即行气管切开术。

3. 心肌炎 严重者酌情用泼尼松 2~4mg/kg,每日 2~3 次,如有心功能不全者可用强心药物,口服地高辛 0.25mg/次,每日 2~3 次,西地兰 0.8mg 或毒毛旋花子苷 K0.25mg 加在 25%~50% 葡萄糖液 20ml 中缓慢静注。

预防

1. 自动免疫

特别提示

用麻疹减毒活疫苗,接种对象为未患过麻疹的小儿,剂量为 0.2~0.25ml 皮下注射,初种麻疹减毒活疫苗为 8 月龄,接种过早,小儿体内的母体抗体将中和疫苗的免疫作用,接种后 4~6 年部分小儿抗体消失,故于初种 4~5 年后再接种 1 次。易感儿接触麻疹患者后,2 个月后接种麻疹减毒活疫苗,仍可预防麻疹。

2. 被动免疫 常用人血丙种球蛋白 3ml、胎盘丙种球蛋白 3~6ml 肌注;接种对象为体弱多病的易感者、接触麻疹者,应早做被动免疫,接触麻疹患者后 5 日内注射,可预防发病,接触后 5~9 日注射可减轻症状,被动免疫只能维持 3~8 周。

(刘淑娥)

第十二节 传染性非典型性肺炎

传染性非典型性肺炎是一种特殊的急性呼吸道疾病,世界卫生组织(WHO)将其称为严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome,以下简称 SARS),它是由 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)引起的一种具有明显传染性、可累及多个脏器系统的特殊肺炎。

流行病学

(一) 传染源及传染途径

SARS 患者是主要的传染源,其传染性随病程而逐渐增强,发病第 2 周传染性最强。一般认为症状明显的患者其传染性强,特别是持续高热,频繁咳嗽。退热后及恢复期时传染性迅速下降。每个患者传播毒力不均相同,有的“毒王”可以传染几十人,有的却一个人也没有传染。回顾性调查发现传播力强的所谓“毒王”几乎都是老年人或具有其他基础疾病的患者,他们本身比较容易受传染,感染后也往往传播力强。

SARS 的病原可能来源于动物,有报道说果子狸身上分离出的病毒

了含有 SARS - CoV 的动物。

近距离呼吸道飞沫传播是 SARS 经空气传播的主要方式,是 SARS 传播最重要的途径。气溶胶传播也是经空气传播的另一种方式,是被高度怀疑为严重流行疫区的医院和个别社区暴发的传播途径之一,其流行病学意义在于易感者可以在未与 SARS 患者见面的情况下,有可能因为吸入了悬浮在空气中含有 SARS - CoV 的气溶胶所感染。

(二) 易感者

人群普遍易感,但儿童感染率较低。SARS 症状期患者的密切接触者 是 SARS 的高危险人群。医护人员和患者家属与亲友在治疗、护理、陪护、探望患者时,同患者近距离接触次数多,接触时间长,如果防护措施不力,很容易感染 SARS。

临床表现

1. 潜伏期 SARS 的潜伏期通常限于 2 周之内,一般约 2 ~ 10 天。

2. 临床症状 急性起病,自发病之日起,2 ~ 3 周内病情都可处于进展状态。主要有以下三类症状。

(1) 发热及相关症状:常以发热为首发和主要症状,体温一般高于 38℃,常呈持续性高热,可伴有畏寒、肌肉酸痛、关节酸痛、头痛、乏力。在早期,使用退热药可有效;进入进展期,通常难以用退热药控制高热。

(2) 呼吸系统症状:可有咳嗽,多为干咳,少痰,少部分患者出现咽痛。可有胸闷,严重者逐渐出现呼吸加速、气促,甚至呼吸窘迫。常无上呼吸道卡他症状。呼吸困难和低氧血症多见于发病 6 ~ 12 天以后。

(3) 其他方面症状:部分患者出现腹泻、恶心、呕吐等消化道症状。

3. 体征 SARS 患者的肺部体征常不明显,部分患者可闻少许湿啰音,或有肺实变体征。偶有局部叩浊、呼吸音减低等少量胸腔积液的体征。

一般抗菌药物治疗无明显效果。

实验室检查

1. 外周血象

(1) 多数患者白细胞计数在正常范围内,部分患者白细胞计数减低。

(2) 大多数 SARS 患者淋巴细胞计数绝对值减少,呈逐步减低趋

势,并有细胞形态学变化。

2. SARS 特异性抗体 符合以下两者之一即可判断为 SARS:

(1) 平行检测进展期血清抗体和恢复期血清抗体发现抗体阳转。

(2) 平行检测进展期血清抗体和恢复期血清抗体发现抗体滴度 4 倍及以上升高。

3. SARS - CoV RNA 应用 PCR 方法,符合下列三项之一者可判断为检测结果阳性。

(1) 至少需要两个不同部位的临床标本检测阳性(例:鼻咽分泌物和粪便)。

(2) 收集至少间隔 2 天的同一种临床标本送检,检测阳性(例:2 份或多份鼻咽分泌物)。

(3) 在每一个特定检测中对原临床标本使用两种不同的方法,或重复 PCR 方法检测阳性。

4. T 淋巴细胞亚群 外周血 T 淋巴细胞亚群检测诊断标准:大多数 SARS 患者外周血 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 亚群均减低,尤以 CD4⁺ 亚群减低明显。

5. 影像学检查 在影像表现上,SARS 的病程可分为发病初期、进展期和恢复期。

(1) 发病初期:从临床症状出现到肺部出现异常影像时间一般为 2~3 天。X 线及 CT 表现为肺内小片状影像,密度一般较低,为磨玻璃影,少数为肺实变影。有的病灶呈类圆形。病变以单发多见,少数为多发。较大的病灶可达肺段范围,但较少见。X 线胸片有时可见病变处肺纹理增多、增粗。CT 显示有的病灶周围血管影增多。X 线对于较小的、密度较低的病灶显示率较低,与心影或横膈重叠的病变在后前位 X 线胸片上有时难以显示。病变以两肺下野及肺周围部位多见。

(2) 进展期:病变初期的小片状影像改变多在 3~7 天内进行性加重。多数患者在发病后 2~3 周进入最为严重的阶段。X 线和 CT 显示病变由发病初期的小片状影像发展为大片状,由单发病变进展为多发或弥漫性病变。病变可由一个肺野扩散到多个肺野,由一侧肺发展到双侧。病变以磨玻璃影最为多见,或与实变影合并存在。有的病例 X 线胸片显示病变处合并肺纹理增粗增多,CT 显示肺血管影像增多。

特别提示

影像学的动态观察表明,影像的形态和范围变化快,大部分病例在1~3天复查胸片,肺部影像可有变化。较快者1天内病变大小即可有明显改变。有的病例当某一部位病灶吸收后,又在其他部位出现新的病灶。有些病例的病变影像明显吸收后,短期内再次出现或加重。病变反复过程可有1~2次。病变加重者表现为病变影像的范围增加及出现新的病灶。也有的患者病变影像吸收时间较长,可比一般患者增加1倍,甚至持续更长的时间。

(3)恢复期:病变吸收一般在发病2~3周后,影像表现为病变范围逐渐减小,密度减低,以至消失。

诊断与鉴别诊断

(一) 诊断

1. 临床诊断 对于有SARS流行病学依据、有症状、有肺部X线影像改变、并能排除其他疾病诊断者,可以作出SARS临床诊断。在临床诊断的基础上,若分泌物SARS-CoV RNA检测阳性,或血清SARS-CoV抗体阳转,或抗体滴度4倍及以上增高,则可作出确定诊断。

2. 疑似病例 对于缺乏明确流行病学依据,但具备其他SARS支持证据者,可以作为疑似病例,需进一步进行流行病学追访,并安排病原学检查以求印证。对于有流行病学依据,有临床症状,但尚无肺部X线影像学变化者,也应作为疑似病例。对此类病例,需动态复查X线胸片或胸部CT,一旦肺部病变出现,在排除其他疾病的前提下,可以作出临床诊断。

3. 医学隔离观察病例 对于近2周内与SARS患者或疑似SARS患者接触史,但无临床表现者,应自与前者脱离接触之日,进行医学隔离观察2周。

具备以下三项之中的任何一项,均可以诊断为重症SARS。

(1)呼吸困难,成人休息状态下呼吸频率 ≥ 30 次/分,且伴有下列情况之一。①胸片显示多叶病变或病灶总面积在正位胸片上占双肺总面积的 $1/3$ 以上;②病情进展,48小时内病灶面积增大超过 50% 且在正位胸片上占双肺总面积的 $1/4$ 以上。

(2)出现明显的低氧血症,氧合指数低于 300mmHg ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$)。

(3) 出现休克或多器官功能障碍综合征(MODS)。

(二) 鉴别诊断

SARS 的诊断目前主要为临床诊断,在相当程度上属于排除性诊断。在作出 SARS 诊断前,需要排除能够引起类似临床表现的其他疾病。

普通感冒、流行性感(流感)、一般细菌性肺炎、军团菌性肺炎、支原体肺炎、衣原体肺炎、真菌性肺炎、艾滋病和其他免疫抑制(器官移植术后等)患者合并肺部感染、一般病毒性肺炎是需要与 SARS 进行鉴别的重点疾病。

治疗

虽然 SARS 的致病原已经基本明确,但发病机制仍不清楚,目前尚缺少针对病因的治疗。基于上述认识,临床上应以对症支持治疗和针对并发症的治疗为主。在目前疗效尚不明确的情况下,应尽量避免多种药物长期、大剂量地联合应用。

(一) 一般治疗与病情监测

卧床休息,注意维持水、电解质平衡,避免用力和剧烈咳嗽。密切观察病情变化(不少患者在发病后的 2~3 周内都可能属于进展期)。一般早期给予持续鼻导管吸氧(吸氧浓度一般为 1~3L/min)。

根据病情需要,每天定时或持续监测脉搏容积血氧饱和度(SpO_2)。定期复查血常规、尿常规、血电解质、肝肾功能、心肌酶谱、T 淋巴细胞亚群和 X 线胸片等。

(二) 对症治疗

(1) 发热 $>38.5^{\circ}\text{C}$,或全身酸痛明显者,可使用解热镇痛药。高热者给予冰敷、酒精擦浴、降温毯等物理降温措施。儿童禁用水杨酸类解热镇痛药。

(2) 咳嗽、咳痰者可给予镇咳、祛痰药。

(3) 有心、肝、肾等器官功能损害者,应采取相应治疗。

(4) 腹泻患者应注意补液及纠正水、电解质失衡。

(三) 糖皮质激素的使用

(1) 有严重的中毒症状,持续高热不退,经对症治疗 3 天以上最高

体温仍超过 39℃。

(2) X 线胸片显示多发或大片阴影,进展迅速,48 小时之内病灶面积增大大于 50% 且在正位胸片上占双肺总面积的 1/4 以上。

(3) 达到急性肺损伤或 ARDS 的诊断标准。具备以上指征之一即可应用。

成人推荐剂量相当于甲泼尼龙 80 ~ 320mg/d, 静脉给药具体剂量可根据病情及个体差异进行调整。当临床表现改善或胸片显示肺内阴影有所吸收时,逐渐减量停用。一般每 3 ~ 5 天减量 1/3, 通常静脉给药 1 ~ 2 周后可改为口服泼尼松或泼尼松龙。一般不超过 4 周, 不宜过大剂量或过长疗程, 应同时应用制酸剂和胃黏膜保护剂, 还应警惕继发感染, 包括细菌或(和)真菌感染, 也要注意潜在的结核病灶感染扩散。

(四) 抗病毒治疗

目前尚未发现针对 SARS - CoV 特异性药物。临床回顾性分析资料显示, 利巴韦林等常用抗病毒药对 SARS 没有明显治疗效果。可试用蛋白酶抑制剂类药物 Kaletra [洛匹那韦 (lopinavir) 及利托那韦 (ritonavir)] 等。

(五) 免疫治疗

胸腺肽、干扰素、静脉用丙种球蛋白等非特异性免疫增强剂对 SARS 的疗效尚未肯定, 不推荐常规使用。SARS 恢复期血清的临床疗效尚未被证实, 对诊断明确的高危患者, 可在严密观察下试用。

(六) 抗菌药物的使用

抗菌药物的应用目的主要为两个, 一是用于对疑似患者的试验治疗, 以帮助鉴别诊断; 二是用于治疗和控制继发细菌、真菌感染。

鉴于 SARS 常与社区获得性肺炎 (CAP) 相混淆, 而后者常见致病原为肺炎链球菌、支原体、流感嗜血杆菌等, 在诊断不清时可选用新喹诺酮类或 β - 内酰胺类联合大环内酯类药物试验治疗。继发感染的致病原包括革兰阴性杆菌、耐药革兰阳性球菌、真菌及结核分枝杆菌, 应有针对性地选用适当的抗菌药物。

(七) 心理治疗

对疑似病例, 应合理安排收住条件, 减少患者担心院内交叉感染的压力; 对确诊病例, 应加强关心与解释, 引导患者加深对本病的自限性和可治愈的认识。

(八) 中医药治疗

预防

(一) 传染源管理

1. 患者的管理

(1) 早发现、早报告:发现 SARS 患者、疑似患者时,应迅速逐级上报,并立即严格隔离观察。

(2) 早隔离、早治疗:SARS 的疑似患者、临床诊断患者和确诊患者均应立即住院隔离治疗,尽量避免远距离转送患者。

2. 密切接触者管理 对每例 SARS 患者、疑似患者都应在最短时间内开展流行病学调查,追溯其发病前接触过的同类患者以及发病前 3 天和症状期密切接触者。

若为可疑患者,均应进行为期 14 天的隔离观察(自最后接触之日算起)。在隔离观察期满后,对无 SARS 症状和体征的隔离观察者,应及时解除隔离。

3. 动物传染源(宿主)的管理 应加强对动物宿主的监测研究,一旦发现可疑动物宿主,应立即向当地政府主管部门报告,以采取相应的管理措施,避免或减少与其接触机会。

(二) 切断传播途径

1. 加强院内感染控制 发热门诊应在指定的医院设立,门诊内的治疗区应有独立的诊室、临床检验室、X 线检查室和治疗室,并保持通风良好;医护人员、患者都必须戴口罩;还应设立观察室,以临时观察可疑患者,并做到一人一间。

对患者及疑似患者及其探视者实施严格管理。原则上 SARS 患者应禁止陪护与探视。

2. 做好个人防护 个人防护用品包括防护口罩、手套、防护服、护目镜或面罩、鞋套等。其中以防护口罩与手套最为重要,一般接触患者者应戴由 12 层以上纱布制成的口罩,在对危重患者进行抢救、插管、口腔护理等近距离接触的情况下,医护人员还应佩戴护目镜或面罩。

3. 疫源地消毒与处理 疫点或疫区的处理应遵循“早、准、严、实”的原则,措施要早,针对性要准,措施要严格,落到实处。对疫点应严格

进行消毒。

4. 检疫和公共场所管理 如果出现 SARS 暴发或流行,可以依法实施国境卫生检疫、国内交通检疫,限制或停止集市、集会、影剧院演出或者其他人群聚集的活动,可以停工、停业、停课。

5. 其他预防措施 目前 SARS 疫苗正在进行临床观察过程中,尚无有效药物可以预防。

(刘淑娥)

第十三节 H1N1 新型流感

新甲型 H1N1 流感[novel Influenza A(H1N1)]或称 H1N1 新型流感,是一种新甲型 H1N1 流感病毒株引起的急性呼吸道传染病,该病毒基因中包含有来自不同地区的猪流感、禽流感和人流感三种流感病毒的部分片段,曾称为“人感染猪流感”。

病原学

新甲型 H1N1 流感病毒属于正粘病毒科(Orthomyxoviridae),甲型流感病毒属(Influenza virus A),甲型 H1N1 流感病毒的新亚型。该病毒容易出现变异,有可能使感染者出现耐药和再感染,但常需要相当时间,病毒对外界抵抗力较弱,在物体表面存活 2~8 小时,病毒对乙醇、乙醚、氯仿、碘伏、碘酊等常用消毒剂敏感;对热敏感,56℃ 条件下 30 分钟可灭活,对紫外线敏感,但可复活。

流行病学

(一) 传染源

新型 H1N1 甲型流感患者为主要传染源,无症状隐性感染者也具有传染性。传染期多在发病前 1 天到病后 7 天,少数更长。病后对该病毒类型一段时间内有一定的免疫能力。

(二) 传播途径

主要通过患者咳嗽、喷嚏产生的飞沫经呼吸道传播,也可通过接触

患者的呼吸道分泌物、体液和被病毒污染的物品直接或经手间接接触口腔、鼻腔、眼睛等处黏膜传播。

(三) 易感人群

人类此前对本病无免疫力,普遍易感。多数患者年龄在 25~45 岁之间。妊娠期/产后妇女,伴有慢性系统疾病、免疫功能抑制(包括应用免疫抑制剂或 HIV 感染等致免疫功能低下)、19 岁以下长期服用阿司匹林者、肥胖者(体重指数 ≥ 40 危险度高,体重指数在 30~39 可能是高危因素)、年龄 < 5 岁的儿童和 ≥ 65 岁的老年人出现流感样症状后,较易发展为重症病例。

临床病症的 1%~10% 的患者需要住院治疗。在住院患者中,10%~25% 需要接受重症监护,2%~9% 导致死亡。住院患者的 7%~10% 是中、晚期妊娠孕妇。与一般人群相比,孕妇需要接受重症监护的可能性要高 10 倍,对高危人群应当给予高度重视,尽早进行甲型 H1N1 流感病毒核酸检测及其他必要检查。秋冬春季发病较高。

临床表现

潜伏期一般为 1~7 天,多数为 1~3 天。

早期症状与普通人流感相似,通常表现发冷发热,体温 38~39℃,一些患者可出现 40℃ 以上过高热,可伴有咽痛、流涕、鼻塞、咳嗽、咳痰、头痛、眼睛发红、全身酸痛、乏力。重者进展迅速,出现胸闷气短,呼吸困难,心率加快,部分病例出现恶心、呕吐和(或)腹泻,重者可脱水,少尿,休克表现。部分患儿出现烦躁,反应迟钝,语言不连贯,头痛伴随呕吐或抽搐等神经系统症状。可诱发原有基础疾病的加重,呈现相应的临床表现。病情危重。

轻症病例可仅有轻微的上呼吸道症状,无发热和明显关节疼痛。

体格检查可发现咽部充血和扁桃体肿大。合并肺炎者肺部可听到湿啰音,有肺实变体征等,合并其他脏器损害出现相应体征。

少数重症病例病情进展迅速,来势凶猛、突然高热、体温超过 39℃,继发严重肺炎、出现呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、肺出血、胸腔积液、感染中毒性休克、昏迷,并发肝、肾、心、脑功能损害、多脏器功能不全或衰竭。全血细胞减少及 Reye 综合征。病情严重者可以导致死亡。甚至发生在没有基础病的健康人群。

实验室检查和辅助检查

1. 外周血象检查 白细胞总数一般不高或降低。可有淋巴细胞、血小板减少,血沉增快,C-反应蛋白升高。

2. 血生化检查 部分病例出现低钾血症,少数病例肌酸激酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶升高。氧分压、血氧饱和度降低,酸碱电解质失衡,肝肾功能异常,心肌酶升高,淋巴细胞亚群异常。

3. 病原学检查

(1)病毒核酸检测:以 RT-PCR(最好采用 real-time RT-PCR)法检测呼吸道标本(咽拭子、鼻拭子、鼻咽或气管抽取物、痰)中的甲型 H1N1 流感病毒核酸,结果可呈阳性。

(2)病毒分离:可用鸡胚接种法和细胞培养方法,从呼吸道标本(咽拭子、口腔含漱液、鼻咽或气管吸出物,痰或肺组织)中分离出甲型 H1N1 流感病毒。

(3)血清抗体检查:动态检测双份血清甲型 H1N1 流感病毒特异性抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

胸部影像学检查

合并肺炎时 X 线胸片和肺部 CT 可见肺内片状浸润阴影。重症患者肺内病变进展迅速,呈大片状毛玻璃样影及肺实变影像,病变后期为双肺弥漫性实变影。

预后:该病有自限性,大多数轻症患者休息后可以自愈,甲型 H1N1 流感病死率为 1.12% 左右。

诊断

诊断主要结合流行病学史、流感样临床表现和病原学检查,早发现、早诊断是防控与有效治疗的关键。

(一)疑似病例

符合下列情况之一即可诊断为疑似病例:

(1)发病前 7 天内与传染期甲型 H1N1 流感确诊病例有密切接触,并出现流感样临床表现。

(2) 发病前 7 天内曾到过甲型 H1N1 流感流行(出现病毒的持续人间传播和基于社区水平的流行和暴发)的地区,出现流感样临床表现。

(3) 出现流感样临床表现,甲型流感病毒检测阳性,尚未进一步检测病毒亚型。

对疑似病例,在条件允许的情况下,可进行甲型 H1N1 流感病原学检查。

(二) 临床诊断病例

仅限于患者出现急性流感样呼吸系统症状,同时又属同一起确诊的甲型 H1N1 流感暴发疫情中患病者,未经实验室确诊的流感样症状病例,临床出现流感样症状,在排除其他致流感样症状疾病时,可诊断为临床诊断病例。在条件允许的情况下,临床诊断病例可进行病原学检查。

(三) 确诊病例

出现流感样临床表现,同时有以下一种或几种实验室检测结果:

(1) 甲型 H1N1 流感病毒核酸检测阳性(可采用 real-time RT-PCR 和 RT-PCR 方法)。

(2) 分离到甲型 H1N1 流感病毒。

(3) 病初与病后双份血清甲型 H1N1 流感病毒的特异性抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

重症与危重病例

(一) 出现以下情况之一者为重症病例

(1) 持续高热 > 3 天。

(2) 剧烈咳嗽,咳脓痰、血痰,或胸痛。

(3) 呼吸频率快,呼吸困难,口唇发绀。

(4) 神志改变:反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等。

(5) 严重呕吐、腹泻,出现脱水表现。

(6) 影像学检查有肺炎征象。

(7) 肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK - MB)等心肌酶水平迅速增高。

(8) 原有基础疾病明显加重。

(二) 出现以下情况之一者为危重病例

- (1) 呼吸衰竭。
- (2) 感染中毒性休克。
- (3) 多脏器功能不全。
- (4) 出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

应注意甲型 H1N1 流感与普通季节流感、禽流感、上感、细菌性肺炎、SARS、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒等病毒感染、军团菌肺炎、衣原体肺炎、支原体肺炎等、其他原因引起的中枢神经系统感染、感染中毒休克等鉴别。

临床处理原则

甲型 H1N1 流感属新的急性呼吸道乙类传染病,应按传染病防治法相关规定和时限报告与管理,按新发急性呼吸道传染病处理,对轻症病例可安排居家隔离观察与治疗。诊疗环境应保持良好通风,方便正规的卫生设施,甲型 H1N1 流感患者或疑似患者应采取适当的隔离措施,与其他患者保持安全距离,按要求及时进行甲型 H1N1 流感病原学检查。医护人员做好必要的防护和呼吸道传染病的消毒。

治疗

(一) 一般治疗

主要应注意休息,多饮水,进易消化食物,保证营养,密切观察病情变化,如:呼吸、心率、血压、肺部情况;对大多数仅表现流感样症状,不出现并发症的轻型患者,可给予对症处理,如:物理降温、化痰止咳等,不用特殊药物治疗,轻症甲型流感有自限性,休息后在 1 周内完全康复。

(二) 抗病毒治疗

对于临床症状较轻且无并发症、病情趋于自限的甲型 H1N1 流感病例,无需积极抗病毒治疗。对于发病时即病情较重、发病后病情呈动态恶化的疑似或诊断甲型 H1N1 流感患者、感染甲型 H1N1 流感的高危人群应及早应用抗病毒药物,开始给药时间应尽可能在发病 48 小时以内(以 36 小时内为最佳)。流行期间,对于较易成为重症病例的高危人

群,一旦出现流感样症状,不一定等待病毒核酸检测结果,即可开始抗病毒治疗。孕妇在出现流感样症状之后,宜尽早给予神经氨酸酶抑制剂治疗。

奥司他韦(oseltamivir 达菲)和扎那米韦(zanamivir)是神经氨酸酶抑制剂,甲型 H1N1 流感病毒对神经氨酸酶抑制剂敏感,对金刚烷胺和金刚乙胺耐药。

奥司他韦:成人用量为 75mg,一日 2 次,疗程为 5 天。对于危重或重症病例,奥司他韦剂量可酌情加至 150mg,一日 2 次。对于病情迁延病例,可适当延长用药时间。1 岁及以上年龄的儿童患者应根据体重给药:体重不足 15kg 者,予 30mg 一日 2 次;体重 15 ~ 23kg 者,予 45mg 一日 2 次;体重 23 ~ 40kg 者,予 60mg 一日 2 次;体重大于 40kg 者,予 75mg 一日 2 次。对于吞咽胶囊有困难的儿童,可选用奥司他韦混悬液。

扎那米韦:用于成人及 7 岁以上儿童。成人用量为 10mg 吸入,一日 2 次,疗程为 5 天。7 岁及以上儿童用法同成人。

(三) 对症支持治疗。

(1) 对发热较高、肌肉酸痛者可给予解热镇痛药物,如对乙酰氨基酚等非甾体类抗炎药物治疗。注意小于 18 岁患者使用阿司匹林制剂易引起 Reye 综合征。

(2) 患者出现低氧血症或呼吸衰竭,应视病情及时给予吸氧、面罩给氧或机械通气等治疗,出现咳嗽、咳痰,可根据病情给予止咳、化痰治疗。

(3) 出现脱水或合并感染中毒休克时立即给予扩充血容量和相应抗休克治疗。严重患者可给予新鲜血浆等治疗。

(4) 出现心、肝、肾、中枢神经系统脏器功能损害时,给予相应的对症和营养治疗,包括血液透析等。

(5) 对于重症和危重病例,也可以考虑使用甲型 H1N1 流感近期康复者恢复期血浆或疫苗接种者免疫血浆进行治疗。

(四) 合并细菌和(或)真菌感染

应及时给予相应抗菌和(或)抗真菌药物治疗。可选用氟喹诺酮类或大环内酯类抗生素,及时进行病原学检测,依不同病原菌和药敏结果调整抗菌药物。

(五) 其他治疗

对于重症和危重病例,也可以考虑使用甲型 H1N1 流感近期康复

者恢复期血浆或疫苗接种者免疫血浆进行治疗。

对发病1周内的重症和危重病例,在保证医疗安全的前提下,宜早期使用。推荐用法:一般成人100~200ml,儿童50ml(或者根据血浆特异性抗体滴度调整用量),静脉输入。必要时可重复使用。使用过程中注意过敏反应。

(六) 中医辨证治疗

指南方剂供参考:

1. 风热犯卫 发病初期,发热或未发热,咽红不适,轻咳少痰,无汗。舌质红,苔薄或薄腻,脉浮数。给予疏风清热方药:银花15g,连翘15g,桑叶10g,杭菊花10g,桔梗10g,牛蒡子15g,竹叶6g,芦根30g,薄荷(后下)3g,生甘草3g,苔厚腻加广藿香,佩兰;咳嗽重加杏仁,枇杷叶;腹泻加川黄连,广木香;咽痛重加锦灯笼。或成药:疏风清热类中成药如疏风解毒胶囊,香菊胶囊,银翘解毒类,桑菊感冒类,双黄连类口服制剂;藿香正气,葛根芩连类制剂等。

2. 热毒袭肺 高热,咳嗽,痰黏咳痰不爽,口渴喜饮,咽痛,目赤。舌质红,苔黄或腻,脉滑数。给清肺解毒方药:炙麻黄3g,杏仁10g,生甘草10g,生石膏(先煎)30g,知母10g,浙贝母10g,桔梗15g,黄芩15g,柴胡15g,便秘加生大黄;持续高热加青蒿,丹皮。或中成药:清肺解毒类中成药如莲花清瘟胶囊,银黄类制剂,莲花清热类制剂等。

3. 热毒壅肺 高热,咳嗽咳痰、痰黄,喘促气短;或心悸,躁扰不安,口唇紫暗。舌质红,苔黄腻或灰腻,脉滑数。给予清热泻肺,解毒散瘀方药:炙麻黄5g,生石膏(先煎)30g,杏仁10g,知母10g,鱼腥草15g,葶苈子10g,金荞麦10g,黄芩10g,浙贝母10g,生大黄10g,丹皮10g,青蒿15g,持续高热,神昏谵语加安宫牛黄丸;抽搐加羚羊角,僵蚕,广地龙等;腹胀便秘加枳实,元明粉。或中成药:喜炎平,痰热清,清开灵注射液。

4. 气营两燔 高热,口渴,烦躁不安,甚者神昏谵语,咳嗽或咯血,胸闷憋气气短。舌质红绛,苔黄,脉细数。给予清气凉营方药:水牛角30g,生地15g,赤芍10g,银花15g,丹参12g,连翘15g,麦冬10g,竹叶6g,瓜蒌30g,生石膏(先煎)30g,栀子12g,便秘加生大黄;高热肢体抽搐加羚羊角粉。或中成药:安宫牛黄丸,血必净,醒脑静注射液等。

出院标准

(1) 体温正常、其他流感样症状基本消失 ≥ 3 天,临床情况稳定,无

并发症,可以出院。

(2)因基础疾病或并发症较重,需较长时间住院治疗的甲型 H1N1 流感病例,在咽拭子甲型 H1N1 流感病毒核酸检测转为阴性后,可从隔离病房转至相应病房做进一步治疗。

预防

1. 控制传染源 一旦发现人感染流感病毒,对疫源地进行彻底消毒,对患者及疑似患者进行同病集中或单间隔离诊治,保持通风。有呼吸道症状患者与他人接触戴上口罩,打喷嚏或咳嗽时用纸巾遮掩口鼻,不随地吐痰,呼吸道分泌物应及时包好,弃置于有盖垃圾箱内。

2. 切断传播途径 收治呼吸道患者的门诊和病房必须有良好的通风环境,患者与其他人尽可能保持 1 米距离,医护人员接触呼吸道症状患者要做好个人防护。做好手部卫生,避免手部接触眼睛、鼻及口,正确及时手消毒和洗手,戴好口罩,接触患者的体液、分泌物等时应戴手套,可能污染工作服时应穿隔离衣。进行可能出现喷溅操作时戴护目镜或防护面屏。

3. 保护健康人群 及时接种季节性流感和 H1N1 甲型流感疫苗,同时注意监测疫苗不良反应。若出现流感症状,应隔离休息勿上班或上学。平时养成良好的个人卫生习惯,保持手部清洁,并用正确方法洗手。充足睡眠、勤于锻炼、减少压力、足够营养;避免前往人群拥挤场所和无防护近距离接触流感样症状或肺炎等呼吸道疾病患者。

特别提示

新 H1N1 甲型流感是新发急性呼吸道传染病,除一般流感样症状表现外,由于人类普遍缺少免疫力,造成全球大流行,少数病例,特别是在健康儿童和青壮年或肥胖者,该病毒还可侵犯肺部、神经系统、心、肝、肾造成呼吸困难,ARDS,多脏器衰竭,甚至死亡。

(徐 潜)

第十四节 艾滋病

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency

syndrome, AIDS)。是由人免疫缺陷病毒(human immuno-deficiency virus, HIV)引起的全身性传染病。主要临床表现是长期不规则发热、淋巴结肿大、机会性感染、Kaposi 肉瘤和淋巴瘤、CD4⁺细胞明显减少、T4/T8 细胞比值 ≤ 1 、抗-HIV 阳性。

病因

病原为 HIV, 是一种逆转录病毒。分 HIV - I 型和 HIV - II 型。

HIV 侵入人体后, 侵犯细胞膜上有 CD4 分子的细胞, 引起淋巴细胞数减少, T4/T8 淋巴细胞比值 ≤ 1 , 并发生严重的细胞免疫功能缺陷, 导致各种机会性感染及恶性肿瘤。HIV 感染单核-巨噬细胞后, 成为病毒的储存场所, 不易被人体免疫机制清除, 并可通过血脑屏障, 感染脑、脊髓及神经组织引起炎症。

诊断及鉴别诊断

(一) 诊断要点

艾滋病高危人群; 淋巴结肿大、各种机会性感染和恶性肿瘤; 血清抗-HIV 阳性。

(二) 流行病学

高危人群如同性恋者、双性恋者、静脉吸毒者、多次输血及血制品者, 如血友病患者、有其他性病者和 HIV 感染的母亲所生的婴儿。对诊断艾滋病意义很大。

(三) 临床表现

潜伏期: 半年至 15 年, 一般为 2~10 年。

根据临床表现不同, 可分以下临床类型:

1. 无症状 HIV 携带者 无临床症状。血清抗-HIV 抗体阳性。经过一定时期可转变为艾滋病相关综合征和典型艾滋病患者。

2. 艾滋病相关综合征 有长期不规则发热, 可持续数日, 并有乏力、盗汗、消瘦、腹泻及血小板减少性紫癜等, 此类患者的特点是伴有全身或多个部位的慢性持续性淋巴结肿大。部分患者可发展为典型艾滋病。

3. 典型艾滋病 病初可有发热、乏力、盗汗、消瘦和食欲不振等症

状。此型患者主要有以下表现：

(1) 机会性感染可由多种条件致病性微生物如病毒、细菌、真菌以及寄生虫引起。

1) 症状肺炎：以卡氏肺囊虫肺炎最常见，约占机会性感染的60%~80%。主要表现为间质性肺炎，有发热、干咳、气促和发绀症状，肺部体征很少。X线检查可见肺门有网状或弥漫性肺部斑点状炎性浸润。痰、支气管肺泡灌洗液和肺组织活检可查见卡氏肺囊虫。

巨细胞病毒、鸟型分枝杆菌、结核杆菌、白色念珠菌等亦可引起肺炎。

2) 消化道感染：可由白色念珠菌、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒等引起口腔炎、咽喉炎及食管炎，表现口腔及咽部有乳白色假膜、疼痛、吞咽困难和胸骨后疼痛等。隐孢子虫、白色念珠菌、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒和鸟型分枝杆菌等引起肠炎，表现慢性腹泻，可长达数月，伴有消瘦及贫血等营养不良症状。

3) 中枢神经系统感染：可由弓形虫、隐球菌、结核杆菌、鸟型分枝杆菌、巨细胞病毒和单纯疱疹病毒等引起的脑炎和脑膜炎。表现有发热、头痛、呕吐、颈强直、脑神经麻痹等症状。

4) 全身播散性感染：多见于免疫功能极度低下的艾滋病晚期患者。可由巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、EB病毒、各种细菌和真菌等引起。表现为高热、严重毒血症及多脏器感染和败血症。病情危重，病死率极高。

(2) 肿瘤最多见为 Kaposi 肉瘤，可在四肢及躯干皮肤上，先有淡红色、蓝紫色或青黑色的斑块或结节，可进一步做皮肤活检证实。可播散至内脏。还可发生 Burkitt 淋巴瘤。

(3) 神经系统病变约有 60% 艾滋病患者可表现亚急性脑炎、脊髓炎和神经炎。最常见为亚急性脑炎，病变及症状呈进行性，初为注意力不集中、健忘。逐渐发展为表情呆滞，性格改变及行为反常，最后可发展为痴呆。

部分患者感染 HIV 后，可表现为急性感染。有发热、出汗、厌食、恶心、头痛、咽痛及关节、肌肉疼痛，可有皮疹及淋巴结肿大等类似传染性单核细胞增多症的表现。

(四) 实验室检查

1. 血象 有白细胞减少，主要为淋巴细胞减少。有不同程度的贫血，血小板减少，血沉增快。

2. 血清学检查 检测血清抗-HIV 抗体，可以确诊艾滋病。可用

酶联免疫吸附法、间接免疫荧光法(IFA)或放射免疫法(RIA)检测抗-HIV抗体,如为阳性,应进一步做确诊试验,因上述检测方法可出现假阳性。确诊试验用免疫印迹法(Western blot)或放射免疫法检测,如确诊试验阳性,诊断可以确立。

凡原因不明(须除外应用免疫抑制剂或免疫功能低下的疾病)的机会性感染或(和)Kaposi肉瘤的患者;长期发热、消瘦、盗汗、乏力、腹泻伴有不明原因的多处或全身淋巴结肿大者应怀疑本病,如为艾滋病的高危人群则更应高度怀疑本病。进一步检测血中淋巴细胞数明显减少,T4/T8比值 ≤ 1 ,有重要的辅助诊断意义。确诊可检测血清抗-HIV。

急性感染艾滋病时,应与传染性单核细胞增多症鉴别。后者末梢血单核及淋巴细胞 $> 50\%$,异型淋巴细胞 $> 10\%$,血清嗜异性凝集试验及抗-EBVIgM抗体阳性。

发热及淋巴结肿大者,应与淋巴腺炎、淋巴腺结核、霍奇金病、淋巴瘤等鉴别。

发生机会性感染时,应与其他病原体引起的肺炎、肠炎、脑炎、脑膜炎、败血症等鉴别。艾滋病继发机会性感染,因患者有免疫缺陷,病情常反复及迁延不愈。可结合流行病学史、血清抗-HIV抗体阳性可以鉴别。

免疫功能低下应与应用免疫抑制剂治疗、先天性或继发性免疫功能缺陷疾病如肝硬化、糖尿病、慢性肾炎等鉴别。

治疗

(一) 抗病毒治疗

叠氮脱氧胸腺嘧啶核苷(AzT),能抑制病毒的逆转录酶活性,遏制病毒的复制。剂量:成人100~150mg,静脉注射,每4小时1次,2周后改为口服100~200mg,每4小时1次,持续4周。主要的副作用有头痛和骨髓抑制,白细胞减少和贫血。

(二) 增强免疫治疗

目前应用的免疫增强剂有白细胞介素-2、胸腺肽、香菇多糖等。亦有用胸腺移植、骨髓移植等治疗。增强免疫治疗常和抗病毒治疗合用。

(三) 并发症治疗

1. 治疗机会性感染 应根据机会性感染的病原,选择相应的病原治疗。卡氏肺孢子虫肺炎可用磺胺甲基异噁唑(SMZ),每日 100 mg/kg 和甲氧苄胺嘧啶(TMP),每日 20mg/kg,分 4 次静脉注射,疗程为 2~3 周。或用戊烷脒,每日 4mg/kg,肌肉注射,疗程为 14 日。白色念珠菌感染可用氟康唑、酮康唑或制霉菌素。隐孢子虫病可用螺旋霉素。巨细胞病毒、EB 病毒和单纯疱疹病毒感染可用无环鸟苷(Acyclovir)或阿糖腺苷(Ara-A)。弓形虫病用乙胺嘧啶和磺胺嘧啶治疗。

2. Kaposi 肉瘤 可用阿霉素、放线菌素 D、博来霉素和长春新碱等治疗。亦可用放射治疗,可获暂时缓解。早期用干扰素亦有效。

(四) 中医中药治疗

应用中医中药治疗艾滋病,亦有一定效果。

预防

切断传播途径为主要预防措施。积极进行卫生宣教,普及艾滋病的传播及防治知识,开展正确的性道德教育。严禁吸毒。限制及严格管理进口的一切血制品。血抗-HIV 阳性者禁止献血。做好各级卫生医疗机构的消毒隔离工作。严禁娼妓活动。对宾馆等涉外单位做好床上用品、用具等的消毒。艾滋病疫苗将能有效地预防本病。泰国已用艾滋病疫苗作新生儿和患者配偶的预防接种。亦可预防 HIV 携带者发展为艾滋病。

(刘淑娥)

第十五节 抗菌药物的使用

抗菌药物的使用原则

选用抗菌药物前请先仔细考虑下列问题。

1. 抗菌药物是否有必要给予 细菌性感染疾病是抗菌药物应用的指征。根据临床症状、体征及血、尿常规等实验室检查结果判断,初

步诊断为细菌性感染以及经病原检查确诊为细菌性感染疾病者给予抗菌药物治疗;真菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、支原体、衣原体、螺旋体、立克次体及部分原虫等病原微生物所致的感染性疾病亦可给予相应抗菌药物。普通感冒、麻疹、水痘等病毒性疾病,昏迷、休克、中毒、心力衰竭、肿瘤、应用肾上腺皮质激素等患者,无上述病原微生物感染证据者通常不宜常规给予或预防性应用抗菌药物。

2. 抗菌药物使用前,是否已进行适当的检体和采集标本送培养 住院患者必须在抗菌治疗前采集标本送培养和其他病原学检查,门诊患者根据实际病情查找病原或用药,危重患者依患者的发病情况、发病场所、原发病灶、基础疾病等推断最可能的病原菌,并结合当地细菌耐药状况先给予抗菌药物经验治疗,获知细菌培养及药敏结果后,对疗效不佳的患者调整给药方案。

3. 引起感染的最可能的致病菌是什么,最可能的感染灶(infection focus)在何处 详见几种常见的经验疗法。寻找感染灶:详细的体查和各种实验室检查。

4. 可能的致病菌若有多种抗菌药物可供选择,何种是最佳的药物 根据人体药效学(抗菌谱、抗菌活性和杀菌或抑菌作用)和人体药代动力学(体内吸收、分布、代谢和排出过程)特点、不同药物的副作用、所需药物的费用、患者具体情况、临床适应证、次数、菌种及药敏选择最佳的药物品种。

5. 是否需要一种以上的药物联合治疗 能够用单一抗菌药物治疗有效,不需要联合用药。药物联合应用的指征:不明原因的细菌性严重感染;需氧菌及厌氧菌或2种及2种以上病原菌混合感染;单一药物不能有效控制的心内膜炎或败血症;为了减少长程治疗时,病原菌对某些抗菌药物产生耐药性,或药物的毒副作用,如结核、真菌的感染。联合用药时宜选用2种具有协同或相加抗菌作用的药物,特殊情况下3种及3种以上药物联合。

6. 患者是否有特殊情况要考虑 应考虑患者是否有以下情况:免疫功能低下、器官移植、糖尿病、肿瘤、粒细胞缺乏、使用免疫抑制剂、营养不良、与感染部位相关的病理生理的异常、畸形或在特定时期的改变,年龄的变化。如:肝、肾等重要器官功能不全或存在慢性疾病;因支气管扩张、肺部接受放疗导致的肺组织病理改变影响感染控制;尿道畸形导致泌尿系感染治疗失败;抗感染药物与患者其他疾病治疗药物存在相互影响、干扰;患者妊娠期、患者为新生儿或高龄等。

7. 哪一种给药途径最恰当 口服给药:轻症感染不必采用静脉或

肌肉注射,口服给药为主,应选用口服吸收完全的抗菌药物,一般宜饭前1小时或饭后2小时给药。

静脉给药:重症感染、全身性感染患者初始治疗应予静脉给药,以确保药效;病情好转能口服时应及早转为口服给药。

局部应用:治疗全身性感染或脏器感染时应尽量避免抗菌药物的局部应用,因为一般局部应用抗菌药物,很少被皮肤黏膜吸收,在感染部位达到有效浓度,反易引起过敏反应或导致耐药菌产生。抗菌药物的局部应用只限于少数全身给药后在感染部位难以达到治疗浓度时,加用局部给药作为辅助治疗。如:治疗包裹性厚壁脓肿脓腔内注入抗菌药物,特殊情况下,中枢神经系统感染时某些药物可同时鞘内给药。眼科感染的可局部用药;某些皮肤表层、口腔、阴道等黏膜表面的感染等可局部用药。

局部用抗菌药物宜采用刺激性小、不易吸收、不易导致耐药性和不易致过敏反应的杀菌剂。应避免使用主要供全身应用的品种,青霉素类、头孢菌素类等易产生过敏反应的药物不可局部应用。氨基糖苷类等耳毒性药不可局部滴耳。

8. 什么剂量最恰当 根据致病微生物的药敏、感染的部位、抗菌药物的品种、组织分布、综合措施、肝肾功能情况、年龄(老人或小儿)生理等决定。

如轻、中度感染最大稳态血药浓度与MIC比宜高4~8倍,重度感染宜8倍以上;感染性心内膜炎或中枢神经系统感染的抗菌治疗,抗菌药物要给足够的剂量(高限血药浓度)才能达到的该部位的有效浓度;而一些抗菌药物在尿中药浓度远高于血浓度,选用治疗尿路感染;多种抗菌药物联合应用,相对小剂量(低限血药浓度)就可达到治疗的作用。

9. 培养结果出来时,初始所选用的治疗药物是否需要调整 一般临床治疗多为经验使用抗菌药物,细菌培养结果和药敏实验出来后,要及时根据细菌的种类和药物的敏感性调整抗菌药物,但需要结合临床实际,以临床治疗效果等相关因素全面考虑是否调整和如何调整。注意实验室化验结果的假阳性、假阴性,标本采集过程中是否被污染。实验室化验结果与临床存在一定的差距,当临床实际疗效佳时,不盲目依细菌培养结果和药敏改变药物的选择。

10. 抗菌药物应该治疗多久 抗菌药物疗程因感染不同而异,一般疗程可根据应用有效抗菌药物至患者体温正常、症状消退后72~96小时,败血症、感染性心内膜炎、化脓性脑膜炎、伤寒、布鲁菌病、骨髓炎、溶血性链球菌咽炎和扁桃体炎、深部真菌病、结核病等需较长的疗

程。详见抗菌药物治疗疗程。

11. 如何正确预防应用抗菌药物 预防应用抗菌药物适用于预防一段时间内一种或两种特定病原菌入侵体内引起的感染,长期防止任何细菌入侵的预防用药常无效。尽量避免用于原发疾病不能治愈或缓解者(如免疫缺陷者)的预防。

(1)内科及儿科预防应用抗菌药物:为了预防一种或两种特定病原菌入侵体内引起的感染,或在原发疾病可以治愈或缓解患者,预防一段时间内发生的感染可预防用抗菌药物。而不能用于防止任何细菌入侵或不能治愈和缓解的免疫缺陷者的长期预防。

病毒性疾病、昏迷、休克、中毒、心力衰竭、肿瘤、应用肾上腺皮质激素、原发疾病不能治愈或缓解者(如免疫缺陷者)。通常不宜常规预防用药。对医院内免疫功能低下患者,宜严密观察其病情,一旦出现感染征兆时,在送检有关标本作培养同时,首先给予抗菌药物经验治疗。

内科患者进行介入性检查治疗不一定都要预防应用抗菌药物,确有指征应用者,不应超过外科手术预防应用的范围。

特殊情况抗菌药物的预防:①预防风湿热再发给予苄星青霉素等抗菌药物预防链球菌感染。②不洁性交者,事后抗菌药物对性病的预防。③部分细菌性传染病预防。如流行性脑脊髓炎密切接触者的药物预防。

(2)外科手术预防应用抗菌药物:清洁手术仅在手术范围大、时间长、污染机会增加,或手术涉及重要脏器,一旦发生感染将造成严重后果者,如头颅手术、心脏手术、眼内手术等预防应用抗菌药物;异物植入手术,如人工心瓣膜植入、永久性心脏起搏器放置、人工关节置换等,以及高龄或免疫缺陷者等高危人群使用抗菌药物预防手术切口感染。污染手术和清洁-污染手术须使用抗菌药物预防感染。

方法:在术前0.5~2小时内或麻醉开始时给药,使手术切口暴露时局部组织中已达到足以杀灭手术过程中入侵切口细菌的药物浓度。如果手术时间超过3小时,或失血量>1500ml,可手术中给予第2剂。抗菌药物的有效覆盖时间应包括整个手术过程和手术结束后4小时,手术时间较短(<2小时)的清洁手术,术前用药一次即可。总的预防用药时间清洁手术不超过24小时,个别情况可延长至48小时。接受清洁-污染手术者的手术时预防用药时间为24小时,必要时延长至48小时。污染手术可依据患者情况酌量延长。

对手术前已形成感染者,抗菌药物使用时间应按治疗性应用而定。

几种常见的经验疗法

(一) 呼吸系统感染

见表 10-2、10-3。

表 10-2 社区性呼吸系统感染

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
成人肺炎 (一般)	肺炎链球菌, 肺炎支原体 肺炎衣原体 流感嗜血杆菌	青霉素 氨苄西林 阿莫西林 大环内酯类	(AM/SB)(AM/CL) 多西环素 一代头孢菌素 左氧氟沙星
老年肺炎 (一般或有 基础病住 院)	肺炎链球菌 金黄色葡萄球菌 肠杆菌 流感嗜血杆菌 肺炎衣原体 军团菌肺炎	头孢呋辛,三代头 孢 AM/SB, AM/CL, TC/CL, PIP/TZ 红霉素/新大环内 酯类	重症病患者可考虑: ①首选药物 + 大环内 酯类 ②第四代头孢菌素
非典型肺 炎*	肺炎支原体 肺炎衣原体 肺炎军团菌	红霉素或大环内 酯类	环丙沙星
有酒瘾者, 糖尿病,心 脏衰竭肺 炎	肺炎链球菌 肺炎克雷伯菌 金黄色葡萄球菌 肺炎军团菌 肺炎衣原体	头孢呋辛,三代头 孢 AM/SB, AM/CL, TC/CL 红霉素	红霉素 + TMP - SMX
慢性肺疾 病肺炎	肺炎链球菌 流感嗜血杆菌 金黄色葡萄球菌	头孢呋辛 AM/SB, AM/CL	TMP - SMX 三代头孢
老年流感 后肺炎	肺炎链球菌 金黄色葡萄球菌	苯唑西林	万古霉素 头孢唑林
吸入性 肺炎	肺炎链球菌 口腔混合菌群含 厌氧菌**	青霉素 + 庆大 霉素 头孢西丁, 头孢美 唑 AM/SB, AM/CL, TC/CL(重)	一代头孢 + 克林霉素 氨苄西林 + FQ
肺脓瘍	口腔菌含厌氧菌 金黄色葡萄球菌 肺炎克雷伯菌 链球菌及肠杆菌	青霉素(高剂量) 苯唑西林 一代头孢菌素 氨苄西林/阿莫 西林	头孢美唑, 头孢西丁, AM/SB, AM/CL, TC/CL, 克林霉素 三代头孢菌素, 万古 霉素

续表

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
慢性支气管炎急性发作	肺炎链球菌 流感嗜血杆菌 卡他莫拉菌	头孢呋辛 土霉素, AM/ CL, AM/SB	头孢克肟(口服)

注: AM/SB—氨苄西林/舒巴坦; AM/CL—阿莫西林/克拉维酸; TC/CL—替卡西林/克拉维酸; PIP/TZ—哌拉西林/他唑巴坦; FQ—氟喹诺酮类。

* 痰液检查见多个多形核白细胞(>10PMN/LPP), 少见细菌, 习惯使用 β -lac-tam 类抗生素效果不佳时, 应考虑非典型肺炎。

** 产黑色素拟杆菌等拟杆菌、梭状杆菌属、需氧和厌氧链球菌。

表 10-3 医院呼吸系统感染

相关因素	可能致病菌	首选药物	替代药物
重症患者及机械通气、昏迷、激素应用者	铜绿假单胞菌 不动杆菌属 葡萄球菌 MRSA 真菌 厌氧菌	哌拉西林/头孢他啶(哌酮) 环丙沙星 + 氨基糖苷或 AM/SB, 头孢哌酮/舒巴坦 万古霉素 ± 磷霉素 氟康唑, 两性霉素 B, F 卡泊芬净 青霉素(高剂量)/克林霉素	抗铜绿假单胞菌、 β -内酰胺酶抑制剂复方剂/碳青霉烯类 + 氨基糖苷类 碳青霉烯/FQ ± 氨基糖苷 万古霉素 + 利福平/SMZ 氟胞嘧啶(联合用药)、卡泊芬净、伏立康唑 AM/SB, AM/CL, 氨苄西林/阿莫西林 + 甲硝唑
其他	肠杆菌科细菌 葡萄球菌 MSSA 肺炎链球菌 流感嗜血杆菌	二、三代头孢 ± 氨基糖苷类 苯唑(氯唑/阿莫)西林青霉素, 头孢噻肟/曲松 氨苄/阿莫西林	FQ, β -内酰胺酶抑制剂, 碳青霉烯类 一、二代头孢菌素, 林可/克林霉素 氨苄(阿莫)西林, 万古霉素 AM/SB, AM/CL, 一二代头孢菌素

注: AM/SB: 氨苄西林/舒巴坦, AM/CL: 阿莫西林/克拉维酸 TC/CL: 替卡西林/克拉维酸; PIP/TZ: 哌拉西林/他唑巴坦, FQ 氟喹诺酮类。

* 痰液检查见多个多形核白细胞(>10PMN/LPP), 少见细菌, 习惯使用 β -lac-tam 类抗生素效果不佳时, 应考虑非典型肺炎。

** 产黑色素拟杆菌等拟杆菌, 梭状杆菌属, 需氧和厌氧链球菌。

脓胸: <5 岁, 病原菌多为金葡菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌; >5 岁, 急性肺炎后脓胸常见病原菌多为肺炎链球菌、A 组溶血性链球菌、金葡菌、流感嗜血杆菌; 亚急性和慢性患者: 多为厌氧链球菌、拟杆菌

属、肠杆菌科细菌。治疗参照:特定病原菌的抗菌药物治疗。

(二) 中枢系统感染(表 10-4)

表 10-4 中枢系统感染(脑膜炎)

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
<1 个月	B 组链球菌、大肠埃希菌、产单核细胞李斯特菌	氨苄西林 头孢噻肟或头孢曲松	SMZ-Co
1 个月 ~ 50 岁	流感嗜血杆菌非产酶株 脑膜炎奈瑟球菌 肺炎链球菌、PSP、PIP、PRP 肺炎克雷伯菌	氨苄西林 青霉素或氨苄西林 青霉素/氨苄西林, 头孢曲松/头孢噻肟,万古霉素 三代头孢	产酶株: 头孢噻肟/头孢曲松 氯霉素 万古霉素 美罗培南
>50 岁药瘾或体弱免疫功能不全者	肺炎链球菌 产单核细胞李斯特菌 G ⁻ 肠球菌	三代头孢烯青霉素(高剂量)/氨苄西林(高剂量)	磺胺 氨曲南
开放颅脑外伤, 脑神经手术后医院感染	金葡菌 MSSA 肺炎链球菌 铜绿假单胞菌、克雷伯菌 不动杆菌、肠杆菌属	苯唑西林(社区感染) 三代头孢 万古霉素 + 头孢他啶(医院感染)	MRSA 万古霉素, 万古 + 利福平/磷霉素 美罗培南, 氨基糖苷类
封闭颅脑外伤/CSF 溢漏	肺炎链球菌肺炎克雷伯菌	三代头孢	万古霉素, 氯霉素
艾滋病患者	加上新型隐球菌	氟康唑	

(三) 感染性心内膜炎(表 10-5)

表 10-5 感染性心内膜炎

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
自身瓣膜心内膜炎	草绿色链球菌, 牛链球菌等肠球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌	青霉素(高剂量) + 氨基糖苷类使用 2 周	头孢噻吩/头孢唑林, 氨基糖苷类, 万古霉素
自身瓣膜静脉药瘾者	金黄色葡萄球菌	苯唑西林 + 氨基糖苷类	万古霉素/头孢菌素 + 氨基糖苷类

续表

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
人工瓣膜术后(2个月内,12个月以上)	金黄色葡萄球菌	苯唑西林 + 氨基糖苷类	头孢噻吩/头孢唑林/磷霉素钠 + 氨基糖苷类
	表皮葡萄球菌 肠球菌	万古霉素 + 氨基糖苷类/利福平/磷霉素钠	万古霉素/三代头孢 + 氨基糖苷类, 万古霉素 + 利福平
	类白喉棒状杆菌 链球菌	(MSSA/MSSE 可选前者, MRSA/MRSE 或怀疑选后者)	
人工瓣膜手术后(2个月以上12个月以下)	草绿色链球菌 肠球菌 葡萄球菌	青霉素(高剂量) + 庆大霉素等氨基糖苷类	万古霉素
自身/人工瓣膜术后	肠球菌	青霉素/氨苄西林 + 氨基糖苷类	万古霉素 + 氨基糖苷类联合不宜 > 2 周, 随访肾、耳毒性 监测血药浓度三代头孢或 β -内酰胺类/其酶抑制剂 + 氨基糖苷类 氟胞嘧啶(联合)
	肠杆菌科、铜绿假单胞菌 念珠菌属等真菌	哌拉西林 + 氨基糖苷类 两性霉素 B + 氟胞嘧啶	
培养阴性	无养链球菌, 流感嗜血杆菌放线菌, 心杆菌, 艾肯菌属, 金氏杆菌属	青霉素(高剂量) + 氨苄西林(高剂量) + 氨基糖苷类	万古霉素

注:各列中病原菌由多至少排列。

(四) 败血症(表 10-6)

表 10-6 败血症

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
医院体内导管或人工装置	凝固酶阴性葡萄球菌 MSSE	苯唑西林或氯唑西林(MRSE 同下)	一、二代头孢菌素, 克林霉素, 磷霉素钠
伤口, 蜂窝织炎, 疖/烧伤创面	金葡菌: 医院者多 MRSA	万古霉素联合磷霉素钠/利福平(MSSA 同上)	SMZCo, 异帕米星(联合), 阿米卡星(联合)
导尿腹膜透析伴腹膜炎 泌尿生殖系统手术/操作后	肠球菌属	氨苄西林/青霉素 + 氨基糖苷类	万古霉素

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
社区肺炎	肺炎链球菌	青霉素 G	阿莫西林, 头孢噻吩/头孢唑林/头孢呋辛, 红(克林)霉素
尿路、腹腔、胆道、生殖系统感染	大肠埃希菌	AM/SB, AM/CL	头孢噻肟/头孢曲松等三代头孢菌素, FQ, 氨基糖苷类
下呼吸道、腹腔、胆道感染	克雷伯菌属(医院 > 社区且耐药高)	三代头孢菌素	氨基糖苷类, β -内酰胺类/酶抑制剂
下呼吸道、人工呼吸装置、泌尿生殖系、腹腔、胆道感染	肠杆菌属、柠檬酸菌属, 沙雷菌属(医院 > 社区, 且耐药高)	头孢吡肟/氟喹诺酮类	氨基糖苷类, 碳青霉烯类, β -内酰胺酶抑制剂
院感肺炎, 人工呼吸装置、导尿、复杂性尿路或烧伤创面感染	不动杆菌属 铜绿假单胞菌	氨苄西林/舒巴坦 头孢他啶/头孢哌酮/头孢吡肟、哌拉西林等 β -内酰胺类 + 氨基糖苷类	氨基糖苷类/头孢哌酮/舒巴坦/碳青霉烯类/FQ 头孢哌酮/舒巴坦, 哌拉西林/三唑巴坦, FQ/碳青霉烯类 + 氨基糖苷类
腹腔, 盆腔感染	脆弱拟杆菌	甲硝唑	氯霉素/克林霉素/碳青霉烯
免疫缺陷(中粒↓), 广谱抗菌药、免疫制剂应用, 留置导管, 重烧伤创面感染	念珠菌属	两性霉素 B	氟康唑, 氟胞嘧啶(联合)

(五) 泌尿生殖系统感染(表 10-7)

表 10-7 泌尿生殖系统感染

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
膀胱炎	大肠埃希菌 80%, 腐生葡萄球菌, 肠球菌属	呋喃妥因, 磷霉素, 头孢氨苄/头孢拉定, 阿莫西林	头孢氨苄/头孢拉定 SMZCO, FQ, 呋喃妥因, 磷霉素

续表

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
肾盂 肾炎	大肠杆菌等肠杆菌, 克雷伯菌,腐生葡萄 球菌,肠球菌属,铜绿 假单胞菌,念珠菌属	AM/SB,AM/CL,二、三代头 孢,头孢唑林/头孢拉定,氨 苄西林,环丙沙星、哌拉西 林±氨基糖苷,氟康唑	FQ,二、三代头孢(头孢 呋辛/头孢他啶/头孢 哌酮)+氨基糖苷,万 古霉素,两性霉素B
前列 腺炎	大肠杆菌等肠杆菌, 肠球菌,慢性淋球 菌/沙眼衣原体	氟喹诺酮类,SMZCO, FQ/头孢曲松(单剂)+ 多西环素	AM/SB,AM/CL

(六) 胃肠道及腹腔感染(表 10-8)

表 10-8 胃肠道及腹腔感染

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
细菌性 痢疾	志贺菌属	FQ 类	SMZCO,阿莫西林,呋喃唑 酮,磷霉素,一、二代头孢 菌素
霍乱/副 霍乱	霍乱弧菌	FQ 类	SMZCO,多西环素,氨苄西 林
沙门菌属 胃肠炎	沙门菌属	FQ 类	SMZCO,氨苄西林,磷霉素
大肠埃希 菌肠炎	产肠毒素,肠致病, 肠侵袭,肠出血,肠 黏附性大肠菌	重症 FQ 类, 磷霉素	轻症对症治疗
旅游者 腹泻	产肠毒素大肠杆菌、 志贺菌、沙门菌、弯 曲杆菌等	重症用 FQ 类	轻症对症治疗
副溶血弧菌 食物中毒	副溶血性弧菌	多西环素	SMZCO,氟喹诺酮类
空肠弯曲 菌肠炎	空肠弯曲菌	重: FQ 类, 轻:对症	红霉素等大环内酯类
抗生素相 关/假膜 肠炎	艰难梭菌(重症)	甲硝唑	甲硝唑无效口服万古霉素
耶尔森菌小 肠结肠炎	耶尔森菌属	重: FQ 类/ SMZCO	氨基糖苷类,轻症对症治 疗
阿米巴肠病	溶组织阿米巴	甲硝唑	双碘喹啉,巴龙霉素
隐孢子虫 肠炎	隐孢子虫	巴龙霉素	螺旋霉素
蓝氏贾第鞭 毛虫肠炎	贾第鞭毛虫	甲硝唑	阿苯达唑,替硝唑

续表

相关因素	可能的致病菌	首选药物	替代药物
腹腔感染	大肠埃希菌,变形杆菌属	PIP/TZ, AM/SB, AM/CL 三代头孢菌素	二、三代头孢, FQ, 氨基糖苷 FQ, 氨基糖苷, β -内酰胺/酶抑制剂复合剂
	克雷伯菌属		
	肠杆菌属	头孢吡肟, 氟喹诺酮类	氨基糖苷类, 碳青霉烯类, β -内酰胺类/酶抑制剂复合剂
	肠球菌属 拟杆菌属等厌氧菌	氨苄西林/青霉素 + 氨基糖苷 甲硝唑	万古霉素或去甲万古霉素 氯霉素/克林霉素/头霉素类, β -内酰胺类/酶抑制剂复合剂, 碳青霉烯类

病毒(轮状病毒、诺如病毒、肠型腺病毒等)及产肠毒素葡萄球菌食物中毒等引起的腹泻一般不需用抗菌药物。轻症抗生素相关性肠炎或假膜性肠炎停用抗菌药物即可。大肠埃希菌对氟喹诺酮类耐药者多。

**免疫系统功能不全患者感染症的
常见病原菌及治疗药物**

见表 10-9。

表 10-9 免疫系统功能不全患者感染症的常见病原菌及治疗药物

免疫功能不全	临床情况	常见细胞内病原体	治疗药物
细胞免疫不全 (T 淋巴细胞-巨噬细胞功能异常)	淋巴瘤, 器官移植, 骨髓移植, 植人物, 糖尿病, 类固醇免疫抑制治疗, 放射线治疗, 艾滋病	细菌: 产单核细胞李斯特菌	氨苄西林/青霉素 + 庆大霉素
		沙门菌	三代头孢, FQ, TMP-SMX
		军团菌	红霉素 + 利福平
		诺卡菌属	TMP-SMX
		结核杆菌	异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇/链霉素
		其他分枝杆菌	Variable 可调整
		霉菌: 隐球菌	两性霉素 B \pm 氟胞嘧啶, 大扶康
		组织胞浆菌	伊曲康唑, 两性霉素 B
		球孢子菌	阿昔洛韦
		病毒: 水痘带状疱疹	无环鸟苷
单传疱疹病毒	更昔洛韦		
巨细胞病毒	TMP-SMX, 戊烷脒		
腺病毒	乙胺嘧啶 + (磺胺嘧啶/克林霉素)		
寄生虫: 肺囊虫	鼠弓形虫	TMP-SMX	
	贝氏等孢子球虫		

续表

免疫功能不全	临床情况	常见细胞内病原体	治疗药物
中性粒细胞缺乏	急性白血病, 抗癌化学治疗	细菌: 铜绿假单胞菌 肠杆菌等 霉菌: 曲霉菌 毛霉菌病 假丝酵母菌	PIP/TZ, 头孢他啶 + 氨基糖苷类 两性霉素 B, 氟康唑 两性霉素, 伊曲康唑 两性霉素 B + 外科介入
体液免疫不全, 脾脏功能不全	慢性淋巴性白血病 多发性骨髓瘤, 霍奇金病化、放疗后	细菌: 肺炎链球菌 流感嗜血杆菌 脑膜炎双球菌	见特定病原菌的抗菌药物治疗

特定病原菌的抗菌药物治疗

见表 10-10。

表 10-10 特定病原菌的抗菌药物治疗

致病菌	建议药物	替代药物	其他有效药物
金黄色葡萄球菌/表皮葡萄球菌 (产青霉素酶)	苯唑西林/氯唑西林/阿莫西林	一、三代头孢, 克林霉素, 万古霉素	AM/CL, AM/SB TC/CL, 亚胺培南, 磷霉素
非产青霉素酶株 (MRSA/MRSE)	青霉素 万古霉素 ± 磷霉素/SMZ	头孢菌素, 红霉素 替考拉宁 ± SMZ/利福平	林可霉素 万古霉素 ± 利福平/阿米卡星
肺炎链球菌	青霉素, 氨苄/阿莫西林	三代头孢, FQ (中介 PIP)	三代头孢/万古霉素 (高耐 PRP)
化脓链球菌	青霉素 G, 青霉素 V	红霉素, 所有 β-内酰胺类	FQ
马勃草链球菌	青霉素 G + 庆大(链)霉素	一代头孢	万古霉素 ± 庆大霉素
肠球菌属	(青霉素 G/氨苄西林) + 氨基糖苷	万古霉素 ± 庆大霉素 哌拉(阿莫)西林, FQ	氨苄西林 (单纯尿道感染)
产单核细胞李斯特菌	氨苄西林 ± 庆大霉素	TMP - SMX	红霉素、氯霉素、青霉素
淋病奈瑟菌	三代头孢 (曲松) 青霉素	大观霉素, FQ	氯霉素, 磺胺类, 多西环素
脑膜炎奈瑟菌	青霉素 G	三代头孢 (头孢哌酮除外)	氯霉素, 氨苄西林, FQ

致病菌	建议药物	替代药物	其他有效药物
鲍氏不动杆菌 严重感染	亚胺培南,美洛培南, FQ + 头孢他啶/ 阿米卡星	AM/SB, 头孢哌酮/SB	
卡他莫拉(布兰汉)菌	AM/CL,口服三代头孢菌素, TMP - SMX, AM/SB	阿齐霉素,克拉霉素	红霉素,多西环素, FQs
铜绿假单胞菌	(广谱青霉素/ 抗铜绿假单胞菌三代头孢) + 氨基糖苷类	环丙沙星,亚胺/ 美洛培南氨基曲南 ± 氨基糖苷类	β - 内酰胺类酶抑制剂复方制剂 + 氨基糖苷类
军团菌	红霉素/阿齐红霉素 + / - 利福平,PQ	克拉霉素	TMP/SMX,多西环素
脑膜败血性黄杆菌	万古霉素	环丙沙星	
大肠埃希菌 伤寒沙门菌	药物多依感染部位严重性及宿主条件选择 FQ,头孢曲松	TMP - SMX 头孢曲松,	环丙沙星
非伤寒沙门菌	头孢曲松,环丙沙星	氨苄西林,氯霉素, TMP - SMX	磷霉素,阿莫西林
痢疾志贺菌	FQ,氨苄西林	呋喃唑酮,TMP - SMZ	三代头孢
肺炎克雷伯菌 产酸克雷伯菌	二、三代头孢菌素 ± 氨基糖苷类	一代头孢 ± 庆大霉素,AM/SB TC/ CL,PIP/TZ	广谱青霉素,氨基曲南 TMP - SMX,FQ, 亚胺培南,美洛培南
肺炎杆菌(重)	三代头孢 ± 氨基糖苷类	亚胺(美洛)培南	FQ
黏质沙雷菌	三代头孢 ± 氨基糖苷类	广谱青霉素,氨基曲南,亚胺培南 + / - 庆大霉素	头孢吡肟
肠杆菌属	广谱青霉素/三代头孢 + 庆大霉素,亚胺(美洛)培南	TC/CL,PIP/TZ, 环丙沙星	二代头孢,氨基糖苷类,头孢吡肟,SMZ
奇异变形杆菌	氨苄西林,一、二代头孢	TMP - SMX	
普通变形杆菌	三代头孢 ± 庆大霉素,FQ	氨基糖苷,广谱青霉素	亚胺培南,AM/CL, TC/CL,AM/SB,PIP/ TZ,氨基曲南

续表

致病菌	建议药物	替代药物	其他有效药物
流感嗜血杆菌 致命性的脑膜炎	三代头孢(头孢噻肟, 头孢曲松)一、二代头孢菌素	TMP - SMX, 亚胺培南, 美洛培南, FQ	氯霉素, 阿莫(氨苄)西林, 庆大霉素, AM/SB, AM/CL
其他	AM/CL 口服, 二、三代头孢	TMP - SMX, AM/SB	阿齐霉素, 克拉霉素
霍乱弧菌属	多西环素, 四环素, PQ	TMP - SMX	
<i>V. vulnificus</i>	三代头孢 + 多西环素	FQ	
梭状芽胞杆菌属	青霉素 G	头孢美唑, 头孢西丁 克林霉素	甲硝唑, 亚胺培南
产气荚膜杆菌 破伤风杆菌	青霉素 ± 克林霉素	多西环素	红(氯)霉素, 头孢(唑林)西丁 广谱青霉素, 亚胺培南
难辨梭状芽胞杆菌	甲硝唑(PO)	万古霉素(PO)	杆菌肽(PO)
脆弱类杆菌其他厌氧菌	甲(替)硝唑	克林霉素, 氯霉素, AM/SB, AM/CL TC/CL	头孢(头孢西丁)美唑, PIP/TZ, 哌拉西林, 亚胺(美洛)培南, 万古霉素
肺炎支原体	红霉素, 阿齐(克拉)霉素	四环素, 多西环素	FQ, 阿莫西林
肺炎衣原体 TWAR	多西环素, 四环素	红霉素, FQ	头孢曲松, 磺胺类
梅毒螺旋体 钩端螺旋体 立克次体	青霉素 青霉素 四环素	头孢曲松, 四环素 四环素, 红霉素 氯霉素, 大环内酯类	氯霉素, 头孢三嗪 FQ
星形奴菌	磺胺类(大剂量)TMP - SMX	米诺环素, 青霉素	阿米卡星 + (亚胺培南/头孢曲松/头孢呋辛)
伊氏放线菌	青霉素, 氨苄西林	多西环素, 头孢曲松	克林霉素, 红霉素, 磺胺类
念珠菌属	氟康唑, 两性霉素 B ± 氟胞嘧啶	两性霉素 B 含脂制剂, 制霉菌素(局部)	卡泊芬净
曲(毛)霉菌组织浆胞菌	两性霉素 B, 伊曲康唑	两性霉素 B 含脂制剂, 氟康唑	卡泊芬净、伏立康唑
结核	异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 ± 乙胺丁醇/链霉素		环丙(氧氟)沙星, 左氧氟沙星

续表

致病菌	建议药物	替代药物	其他有效药物
分枝杆菌	克拉(阿齐霉素)霉素 ± 1 种/多种: 乙胺丁醇,利福布丁,环丙沙星		利福平,阿米卡星
麻风分枝杆菌 感染	多菌型:利福平 + 氨苯砒 + 氯法齐明		少菌型:利福平 + 氨 苯砒
肺炭疽	环丙沙星多西环素 + 克林霉素 ± 利 福平,青霉素 G		
布鲁菌病	多西环素 + 庆大霉素/链霉素,多西 环素 + 利福平,复方磺胺甲噁唑 + 庆 大霉素		必要时可重复疗程

抗菌药物治疗疗程

抗菌药物疗程因感染不同而异,一般宜用至体温正常、症状消退后 72 ~ 96 小时,菌血症原病灶可移除或不明,且没有转移病灶存在,以及其他大部分的感染症,一般是 10 ~ 14 天。特殊情况参考表 10 - 11、10 - 12。

(一) 需较长治疗时间的疾病(表 10 - 11)

表 10 - 11 需较长治疗时间治疗的疾病

感染疾病	疗程
急性化脓性骨髓炎(成人,急性)*	28 ~ 42 天(4 ~ 6 周)
急性关节炎	2 ~ 4 周
感染性心内膜炎	28 天(4 ~ 6 周)
人工瓣膜心内膜炎、真菌性心内膜炎	6 ~ 8 周或更长
肺脓疡	28 ~ 42 天(4 ~ 6 周)
肺脓肿	临床症状消失,X 线胸片仅残留纤维条索状阴影
脓胸	体温正常 > 2 周,周血白细胞复常,X 线:胸液吸收
肺炎(葡萄球菌)	21 天(3 周)
(假单胞菌)	21 ~ 42 天(3 ~ 6 周)
(肠杆菌)	21 天(3 周)
军团菌肺炎	21 天(3 周)
李斯特杆菌脑膜炎	21 ~ 42 天(3 周)
肺炎链球菌脑膜炎	体温复常后继续用药 10 ~ 14 天
革兰阴性杆菌脑膜炎	至少 4 周
继发于心内膜炎的链球菌属和肠球菌属脑膜炎	4 ~ 6 周
急性前列腺炎	4 周
慢性前列腺炎	> 28 天(4 ~ 6 周/1 ~ 3 个月)

续表

感染疾病	疗程
深部真菌病	6~12周或更长
急性肾盂肾炎	2~4周
复发性肾盂肾炎	4~6周
结核分枝杆菌感染	强化8~12周,巩固4~6个月
粟粒性结核	强化3个月,巩固5个月
复治结核	强化3个月,巩固5个月
耐多药肺结核	强化3个月,巩固18个月
非结核分枝杆菌感染	6~24个月
HIV感染/艾滋病患者合并鸟分枝杆菌复合群感染者	终身用药
麻风分枝杆菌感染	6~24个月
肺炭疽	60天
伤寒和副伤寒等沙门菌感染	10~14天,伤寒带菌者口服6周
布鲁菌病	必要时可重复疗程
莱姆病	6周
莱姆病心肌炎脑膜炎关节炎者	10~20天
败血症(铜绿假单胞菌、肠球菌等)	3~4周
	体温复常后7~10天,有迁徙病灶者长至病灶消失

(二) 可以治疗较短时间的情形有

表 10-12 治疗时间较短的疾病

肺炎球菌肺炎	体温正常加3天(至少5天)
蜂窝织炎	急性发炎现象消退加3天
关节炎(淋球菌)	7天
百日咳	痉咳后期对症治疗患者不需用抗菌药物
立克次体病	7~10天
初发急性单纯性下尿路感染	必须坚持完成全疗程7天
流行性脑脊髓膜炎	口服3~5天
口腔、颌面部感染、口腔感染**	5~7天
细菌性阴道病	口服3~7天
白喉	抗菌治疗后应在下次月经后再使用1个疗程
流行性脑脊髓膜炎	7~10天
急性细菌性咽炎、扁桃体炎、中耳炎	5~7天
猩红热	7~10天
	治疗后3天再进行咽拭子培养,至咽拭子培养阴性停药10天

注:* 此处所说的治疗时间是最短时间,而非绝对值,应视宿主条件、病程等因素而异。

** 仅在伴发热等全身症状或患糖尿病等基础疾病患者进行牙周病、牙体病治疗前后使用。

(徐 潜)

第十一章

理化因素所致疾病

第一节 绪 论

在日常生活和工作中存在着一些对身体健康有害的物理和化学因素,其中以急性中毒对身体健康危害最大。

有害的物理因素

1. 高温 可引起中暑。
2. 低温 可引起冻僵。
3. 低气压 在高原或高空停留,因过低气压和低氧分压导致人体一系列病理生理变化,发生高原病。
4. 高压 潜入深水作业和停留,过高气压使吸入空气中的大量氮气溶解在血液、组织中。当快速返回到地面时溶解在血液、组织中的氮气迅速释放出来而形成气泡,阻塞血管损害骨骼和神经发生减压病。
5. 噪声 长期接触噪声可发生神经性耳聋和其他心身疾病。
6. 振动 长期接触振动物体或生活在振动的环境中可发生自主神经功能紊乱、血管痉挛而发生白指症、骨骼异常等病。
7. 电离辐射和非电离辐射 电离辐射包括电磁辐射和粒子辐射。前者如 γ 射线、X射线;后者如 α 粒子、 β 粒子、中子、质子、正电子等。这些放射性元素可损害骨髓造血功能,引起再生障碍性贫血等疾病。非电离辐射如高频、微波、激光可导致神经功能障碍;紫外线可导致电光性眼炎、皮炎、雪盲。
8. 晕动病 晕船、晕车、晕飞机是由于各种形式的运动刺激前庭神经导致疾病。

此外,意外情况下发生的电击和淹溺等理化因素所致的疾病,常发生呼吸心跳骤停,需紧急抢救处理。

有害的化学因素

1. 工业上常遇到的毒物 如有机溶剂、刺激性气体、窒息性毒物、农药等。

2. 家庭生活中也接触到不少有害的化学物质 如清洁剂、杀虫剂、有机溶剂、药物等。特别是药物误服或故意吞服可产生急性中毒,长期滥用可发生药物依赖,突然停药或减量时可发生戒断综合征。饮酒过量或酗酒可发生急性、慢性酒精中毒。

3. 长期居住在被“三废”污染的地区 可发生环境病或公害病,如高氟地区居民可发生地方性氟骨症;甲基汞污染水质地区可引起甲基汞中毒。

理化因素所致疾病的诊断原则

1. 病因 理化因素所致疾病的特点是病因明确,病因存在于环境中。其中大多数理化因素都有检测方法,近年来检测手段不断进步,灵敏度和精确度明显提高。如利用原子吸收分光光度法、气相色谱分析法、高效液相色谱分析法可检测环境和人体中毒物浓度,因而明确诊断。

2. 流行病学调查 大多数理化因素所致疾病是环境病或公害病,可能在同一时间有多数人发病。研究人群发病情况的流行病学调查有助明确公害环境中存在的致病因素和诊断发病的个体。

3. 剂量和效应 量效关系是评估理化因素作用的基本规律,即以接触剂量与临床程度是否相关,作为明确病因的根据。

4. 受损靶器官 各种毒物都有其作用的靶器官,如四氯化碳主要作用靶器官是肝脏,慢性苯中毒的靶器官是骨髓,有机磷杀虫剂的靶分子是神经系统的乙酰胆碱酯酶。物理因素对人体的损害也各有其靶部位,如噪声主要作用于听神经,加速运动主要作用于前庭神经。

结合接触史、综合临床表现、加上实验室检查,再排除其他有类似临床表现的疾病,可诊断理化因素疾病。

理化因素所致疾病的防治原则

1. 迅速脱离有害环境和危害因素 毒物在体内、外存在可继续发挥其毒性作用,因此必须尽早、尽快、尽力清除之。急性中毒时局部污

染处要彻底清洗,口服毒物要催吐、洗胃,危重患者采取血液净化疗法。这是防治理化因素疾病的重要措施。

2. 救急救命 采取有效措施使患者度过生存关。如电击和淹溺致心跳骤停时要立即进行标准的心肺复苏,严重的毒蛇咬伤和毒蕈碱中毒有效疗法为血浆置换。

3. 特效治疗 针对发病机制和病因采用特殊解毒药进行治疗,如螯合剂用于金属中毒治疗;解磷定用于磷酰化胆碱酯酶复活;阿托品用于有机磷杀虫剂中毒,阻断毒蕈碱受体;氧治疗一氧化碳中毒与一氧化碳竞争血红蛋白;亚甲蓝治疗硝基化合物中毒,使中毒产生的高铁血红蛋白还原。物理因素所致疾病主要针对发病机制和症状进行治疗,如中暑高热时降温;冻僵时复温;急性高原病时给氧等。

4. 对症治疗 对症治疗可减少患者痛苦,促进康复。

近20年来中毒的诊断和治疗取得了飞速的发展,毒理学的研究从器官水平到分子水平,发现理化因素中毒的发病机制与受体、自由基、脂质过氧化以及细胞内钙稳态有关,为探索新的解毒法开拓了思路。另一方面,急救医学的进展和急救新技术的应用大大提高了救治水平,降低了理化因素疾病的致残率和病死率。

(柴枝楠)

第二节 中毒总论

定义

有毒化学物质进入人体,在效应部位积累到一定量而产生损害的全身性疾病叫做中毒(poisoning)。引起中毒的化学物质称为毒物。根据接触毒物的毒性、剂量和时间不同分为急性中毒和慢性中毒两大类。急性中毒发病急骤,症状严重,病情变化快,不积极治疗可危及生命或严重致残。因此对于急性中毒诊断要及时准确,治疗要迅速有效,为本章节讨论重点。

毒物的种类

常见毒物的种类为:工业毒物、药物、农药、有毒的动植物。

毒物的代谢途径

毒物可通过呼吸道、消化道、皮肤黏膜等途径进入人体。毒物吸收后进入血液,分布于全身。主要在肝脏通过氧化、还原、水解、结合等作用进行代谢。大多数毒物经代谢后毒性降低,少数在代谢后毒性反而增加,如对硫磷氧化为毒性更大的对氧磷。

中毒机制

1. 局部刺激腐蚀作用 如强酸、强碱吸收组织中的水分,与蛋白质和脂肪结合,使细胞变性坏死。
2. 缺氧 如一氧化碳、硫化氢、氰化物等窒息性毒物通过不同途径阻碍氧的吸收、转运或利用。
3. 麻醉作用 如有机溶剂、吸入性麻醉药有强亲脂性,易通过血脑屏障,进入脑内而抑制脑功能。
4. 抑制酶的活性 如有机磷农药抑制胆碱酯酶,氰化物抑制细胞色素氧化酶,重金属抑制含巯基的酶。
5. 干扰细胞或细胞器的生理功能 如四氯化碳,二硝基酚,棉酚等。
6. 受体的竞争 如阿托品阻断毒蕈碱受体。

中毒诊断

(一) 病史

毒物接触史,对任何中毒都要了解发现现场,仔细寻找毒物接触史。

特别要注意病史的真实性、准确性、基础病史、环境调查。

(二) 临床表现

对突然出现的发绀、呕吐、昏迷、惊厥、呼吸困难、休克而原因不明的患者要考虑急性中毒的可能。

对原因不明的贫血、血细胞减少、血小板减少、周围神经病、肝肾功能损害也要考虑中毒的可能性。

望:皮肤有无灼伤、青紫、颜面潮红、水疱、贫血、瞳孔大小、出血点、

皮疹。

闻:有无大蒜臭味、酮味、酒精味。

问:患者服药及毒物接触情况。

切:患者有无脉不齐、腹压痛等体征。

(三) 实验室检查

1. 常规检查
2. 毒物分析
3. 快速检测

中毒治疗原则

(一) 终止毒物进入机体

1. 经消化道中毒 停止饮用有毒物质。
2. 吸入中毒 脱离中毒环境。
3. 皮肤黏膜接触中毒 清洗皮肤、头发等,忌用热水。
4. 注射中毒 停止注射、输液。
5. 局部引流、清创

(二) 排除体内未吸收毒物

1. 催吐 催吐适应于清醒且能合作的患者。禁用于动脉瘤、食管静脉曲张。
2. 洗胃

特别提示

洗胃应争取在服毒6小时内进行,部分特殊毒物中毒超过6小时洗胃也非常必要。但要注意插胃管时避免误入气管;吞服腐蚀性毒物插胃管可能引起食管穿孔;食管静脉曲张者插管可导致消化道出血;惊厥患者插管易诱发抽搐;昏迷患者插管易导致吸入性肺炎。还要注意洗胃液的温度、种类(如敌百虫忌用1%~5%SB洗胃)、用量和洗胃液的出入量平衡。特殊患者胃管插入困难,在紧急情况下可通过胃造瘘洗胃。

3. 导泻 一般不用油类泻药,以免促进脂溶性毒物吸收。

4. 灌肠 适用于口服中毒(抑制肠蠕动的药物等)6 小时以上, 腹泻效果不佳的患者。

5. 活性炭吸附

(三) 中和毒物或其他代谢产物

解毒剂一般用弱酸、弱碱、高锰酸钾、过氧化氢、活性炭。

(四) 促进毒物排泄

1. 利尿 注意心肾功能、血容量。

2. 换血

3. 血液净化

4. 沉淀法 牛奶、蛋清、鞣酸使重金属沉淀; 碳酸氢钠使铁沉淀; 普鲁士蓝阻止铊、铯吸收; 钙使氟化物沉淀、草酸沉淀; 硫酸钠使钡盐沉淀。

(五) 特效治疗

1. 解毒剂

(1) 金属解毒剂: 依地酸(ethylenediaminetetracetic acide, EDTA)(铅)、二巯基丙醇(british anti-lewisite, BAL)(砷、汞)、青霉胺(铜)、去铁敏(硫酸亚铁)、二巯基丙磺酸钠(汞)、二巯基丁二酸(汞、砷、铜、镉);

(2) 高铁血红蛋白解毒剂: 亚甲蓝;

(3) 氰化物解毒剂: 亚硝酸盐;

(4) 阿片解毒剂: 纳洛酮;

(5) 有机磷复能剂: 氯磷定;

(6) 苯二氮草类受体拮抗剂: 安易醒。

2. 高压氧治疗

3. 中药治疗

4. 维持疗法, 原发病治疗、护理

抢救治疗中注意事项: 必须早期处理; 严密观察病情变化; 防止医源性因素。

(柴枝楠)

第三节 一氧化碳中毒

一氧化碳是无色、无味、无臭的气体, 气体比重 0.967, 它与血红蛋

白亲和力大于氧与血红蛋白亲和力 200 ~ 300 倍,结合形成的碳氧血红蛋白(carboxyhemoglobin, COHb)分离速度比氧合血红蛋白小,两者相差 3600 倍;高浓度一氧化碳还可与还原型色素氧化酶的二价铁结合直接抑制组织内呼吸。中枢神经系统对缺氧极为敏感,其次心脏,继之出现一系列全身症状。急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning)是较为常见的生活性和职业性中毒。

中毒的病理改变:脑血管先痉挛后扩张,严重时脑水肿,皮质或基底节局灶性软化和坏死,皮质下白质广泛的脱髓鞘病变。

诊断

(一)一氧化碳接触史

(二)临床表现

一氧化碳中毒的临床表现与血液中碳氧血红蛋白含量和患者中毒前的健康状况密切相关。

轻度中毒:血液 COHb 含量 10% ~ 20%,患者头痛、头晕、恶心、乏力。

中度中毒:COHb 含量在 30% ~ 40%,面色潮红,唇樱桃红色,短暂昏迷。

重度中毒:COHb 含量在 50% 以上,昏迷、痉挛、呼吸困难及至呼吸麻痹(卒中型)。

急性一氧化碳中毒患者经过治疗意识状态恢复清醒后,有的又于 2 ~ 60 天“假愈期”后出现精神神经症状,被称为急性一氧化碳中毒迟发脑病。

(三)实验室检测

1. 血液 COHb 测定
2. 脑电图检查 可见弥漫性低波幅慢波,与缺氧性脑病进展相平行。
3. 头部 CT 检查 脑水肿时可见病理性密度减低区。

急性一氧化碳中毒应与脑血管意外、脑震荡、脑膜炎、糖尿病酮症酸中毒以及其他中毒引起的昏迷相鉴别。既往史、体检、实验室检查有助于鉴别诊断。

治疗

1. 纠正缺氧 将患者转移至空气新鲜通风良好处,保暖,保持呼

吸道通畅;尽快吸入纯氧;高压氧舱治疗迅速纠正组织缺氧有效率达95%~100%。

2. 防治脑水肿 严重中毒后24~48小时脑水肿达到高峰。脱水疗法十分重要。可用20%甘露醇、速尿、ATP、糖皮质激素治疗。高热、昏迷、惊厥时可以镇静、物理降温、人工冬眠疗法。

3. 促进脑细胞代谢 静点能量合剂,常用药物三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、辅酶A、细胞色素C、维生素C等;胞二磷胆碱500~1000mg加入5%葡萄糖250ml静滴,每天1次。纳洛酮、醒脑静也可促进脑细胞代谢。

4. 防治并发症和后发症 加强护理,注意营养,预防感染。

(柴枝楠)

第四节 乙醇中毒

乙醇无色、易燃、易挥发,具有醇香气味,口服后2小时内胃肠可吸收90%,乙醇吸收后大部分在体内氧化成二氧化碳和水,少部分成为乙醛,仅10%左右经肾、肺、汗腺、唾液腺排出体外。其氧化速度较慢,肝功能不全时氧化速度更慢,蓄积而中毒。

乙醇中毒(alcohol poisoning)开始作用于大脑,先是减弱其抑制过程,继之发生皮质功能抑制,患者出现运动及神经精神失常,严重者呈昏睡昏迷状态;乙醇量更多时,延脑及脊髓功能也受到抑制,以至呼吸中枢麻痹。乙醇可使末梢血管扩张。乙醇影响糖代谢,使肝糖原明显下降,并抑制糖原异生导致低血糖(3.8%)。

其他代谢紊乱:代谢性酸中毒(76.9%)、低钾(46.2%)、高糖(33.3%)(相对性胰岛素分泌不足糖耐量降低)、高氯、高胰淀粉酶血症(15.4%)等等。

诊断

(一) 饮酒史或酒精接触史

(二) 临床表现

1. 兴奋期 血液乙醇浓度达到11mmol/L,可出现头痛、欣快、兴

奋。血液乙醇浓度达到 16mmol/L 可出现多言多语,易激怒等。血液乙醇浓度达到 22mmol/L 时驾车易发生车祸。

2. 共济失调期 血液乙醇浓度达到 33mmol/L 可出现运动不协调、步态不稳、语言含糊、复视等。

3. 昏睡期 血液乙醇浓度达到 54mmol/L 患者昏睡、瞳孔散大、血压下降。

并发症:痛风、胰腺炎、胃溃疡、膀胱破裂、AMI。

(三) 实验室检测

1. 血清乙醇浓度

2. 动脉血气分析可见代谢性酸中毒

3. 血生化检查

4. 心电图 酒精中毒性心肌病可见心肌损害、心律失常。

乙醇中毒的鉴别诊断主要与引起昏迷的疾病相鉴别,如镇静催眠药中毒、一氧化碳中毒、脑血管意外、颅脑外伤、糖尿病昏迷等。

治疗

特别提示

(1)一般酒精中毒 2 小时内要迅速催吐或洗胃,而且洗胃时间越早越好,如能在 30 分钟内洗胃效果较好。如果是合并其他中毒(复合中毒)即使 8 小时之内也必须洗胃。

(2)醒脑静及纳洛酮能拮抗 β -内啡肽,促进苏醒。一般 10% 葡萄糖液加醒脑静 30ml 或纳洛酮 2~4mg 静脉点滴。也可用其他呼吸兴奋剂。

(3)有些患者可以采取促进乙醇氧化的方法,如高糖加胰岛素及维生素 B₆、B₁ 及烟酸的使用。

(4)血液透析疗法。

(5)对症及支持疗法。

(柴枝楠)

第五节 有机磷农药中毒

正常生理情况下胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)水解乙酰胆碱,维持生理功能。当有机磷农药中毒(organophosphorous insecticides poisoning)时胆碱酯酶被磷酰化,失去水解乙酰胆碱功能,导致乙酰胆碱堆积,乙酰胆碱堆积结果产生以下病理生理作用:

M样作用:副交感神经节后纤维及小部分交感神经节后纤维兴奋,抑制心血管功能,表现大汗、肺水肿、缩瞳、流涎等。

N样作用:体神经及自主神经节前纤维因乙酰胆碱过度蓄积导致肌颤,呼吸肌麻痹;有机磷中毒还可直接抑制中枢神经系统,导致循环和呼吸衰竭。此外,有机磷化合物还可抑制其他酶产生全身和局部作用,以致心肝肾损害。

近代研究有机磷农药中毒可导致机体对乙酰胆碱敏感性增加,N样受体(N-cholinergic receptor, NR)脱敏,改变M样受体(M-cholinergic receptor, M-MR)构象,对阿托品敏感性减低。

诊断

(一) 有机磷农药接触史

(二) 临床表现

轻度中毒以M样作用为主,表现为头痛、头晕、心悸、出汗、恶心呕吐, CHE 50% ~ 70%; 中度中毒以N样作用为主,除上述症状加重外,患者出现肌颤, CHE 30% ~ 50%; 重度中毒合并肺水肿、抽搐、昏迷、呼吸肌麻痹和脑水肿, CHE < 30%。根据病理生理变化,有机磷中毒可分为:

1. 胆碱能危象(acute cholinergic crisis, ACC) AChE抑制引起M样、N样和中枢神经系统表现。

2. 中间综合征(intermediate syndrome, IMS) ACC消失后1~4天,部分脑神经支配的肌肉、屈颈肌肉、四肢近端肌肉、呼吸肌无力麻痹,1987年Senanayake首次报告。

3. 迟发性神经病变(organic phosphorus intoxication delayed disease, OPIPD) 与AChE抑制无关,急性中毒后2~4周发生。

(三) 实验室检查

胆碱酯酶活性测定、生化检查。

治疗

1. 治疗原则 早期用药;联合用药;足量给药;重复给药。

2. 治疗方法

(1) 洗胃,催吐。

(2) 拮抗剂:阿托品、东莨菪碱、苯那辛、苯甲托品、开马君、复方制剂。

特别提示

阿托品使用原则:早期、足量、反复、个体化。

阿托品化量的标准:口干、皮肤干燥、心率增快 100 次/分、控制支气管痉挛及分泌;瞳孔和意识不是必备标准。

(3) 复能剂:解磷定、氯磷定、双复磷等。

解磷定系胆碱酯酶复活剂。

解磷定用量:只要使用阿托品就要伍用解磷定;胆碱酯酶活性恢复至 50% 以上停解磷定。用法见表 11-1。

表 11-1 有机磷农药中毒阿托品(A)和解磷剂(P)用法

	轻度中毒 CHE50% ~ 70%	中度中毒 CHE 30% ~ 50%	重度中毒 CHE < 30%
A 首剂	2mg iv or im	5 ~ 10mg iv	10 ~ 20mg iv
	1mg/h	5mg/30min	10mg/15min
	阿托化后 1mg/6h	阿托化后 2mg/6h	阿托化后 5mg/6h
P 首剂	0.5iv	1.0iv	1.5iv
	0.5iv	0.5/h	0.5/h
	共 2 次	共 4 次	共 6 次

解磷注射液用法:解磷注射液成分为氯磷定 400mg、苯那辛 3mg、东莨菪碱 3mg、维生素 B₁。本药便于现场急救,轻度中毒 1 支,中度中毒 2 支,重度中毒 3 支肌内注射或静脉注射。

新型抗胆碱药长效托宁用法:长效托宁生物半衰期长约 6~8 小时;对中枢 MR、NR 均有作用;毒副作用少,对 MR 亚型有选择作用;剂量小,使用简便,优于阿托品(表 11-2)。

表 11-2 长效托宁与阿托品比较

	MR			中枢	
	M ₁	M ₂	M ₃	M	N
阿托品	+	+	+	+	-
长效托宁	++	-	++	++	++

注:M₁—中枢;M₂—心脏;M₃—腺体平滑肌。

长效托宁给药方法见表 11-3。

表 11-3 长效托宁给药方法

首剂	轻度 1~2mg	中度 2~4mg	重度 4~6mg
重复量	轻度 1~2mg	中度 1~2mg	重度 2mg
总量	轻度 2.5mg	中度 6mg	重度 12mg

(4) 血液透析。

(5) 支持疗法。

(柴枝楠)

第六节 毒鼠强中毒

毒鼠强化学名称四亚甲基二砷四胺,简称四二四。

商品名“闻到死”、“三步倒”、“一扫光”、“没鼠命”等,无嗅无味。毒鼠强以原形从尿和粪便中排泄,代谢缓慢,可致二次中毒,毒力极强。对人的致死剂量为 5~10mg。中毒后数分钟至半小时发病。毒鼠强中毒机制和病理:拮抗 γ -氨基丁酸(GABA),直接抑制其与脑内 GABA 受体结合,导致中枢神经兴奋惊厥。毒鼠强经胃肠进入机体后,8 小时分布于全身各器官,导致脑、肺、心、肝等淤血水肿。

诊断

(一) 接触或食入药物史

(二) 临床表现

常见阵发性抽搐和惊厥及多器官损害;死亡原因主要是呼吸肌持续痉挛导致窒息。

(三) 实验室检测

毒物鉴定。

治疗

(1) 催吐;洗胃;导泻,活性炭 50 ~ 100g 吸附。

(2) 血液灌流(HP)。

(3) 控制癫痫大发作时可用二巯基丙磺酸钠 1 ~ 2 支/6 ~ 8 小时,维生素 B₆,德巴金等。

(4) 呼吸衰竭时气管插管或切开,机械通气。

(5) 综合治疗包括脱水、激素应用、七叶皂苷钠应用、脑复康应用。

(6) 高压氧。

第七节 镇静催眠药中毒

镇静催眠药是中枢神经系统抑制药,具有镇静、催眠作用,过多剂量使全身麻醉,一次服用大剂量可引起急性中毒,长期滥用镇静催眠药可导致慢性中毒,由于耐药性和药物依赖性,突然停药或减量可引起戒断综合征。

诊断

(一) 服药史

(二) 临床表现

症状和剂量有关。轻度中毒表现为嗜睡、情绪不稳定、注意力不集中、记忆力减退、共济失调、步态不稳、眼球震颤、发音不清。重度中毒进行性中枢神经系统抑制,由嗜睡发展到昏迷,呼吸由浅慢到呼吸停止,还伴有低血压休克、体温下降、腱反射消失,严重者危及生命。

(三) 实验检测

血液、尿液及胃液毒物浓度测定对诊断和预后判断有参考价值。血液生化检查和动脉血气分析对诊断和急救治疗有参考意义。

治疗

- (1) 洗胃,催吐,活性炭吸附。
- (2) 强化碱性化利尿对长效巴比妥类中毒有效,常用速尿和碱性液。
- (3) 血液透析、血液灌流对巴比妥和吩噻嗪类中毒有效。
- (4) 保持呼吸道通畅,维持血压,心脏监护,及时处理心律失常。
- (5) 苏醒剂:①醒脑静。②纳洛酮。③安易醒:苯二氮草类受体拮抗剂,0.2mg 缓慢静注,0.3mg 静脉输液维持,总量可至2mg。④其他中枢兴奋剂:美解眠、利他林、可拉明及洛贝林等药可根据病情选用。
- ⑤脑水肿防治。
- (6) 生命支持和对症治疗。

(柴枝楠)

第八节 急性吗啡类药物中毒

吗啡(Morphine)是阿片类镇痛剂的代表性药物,具有强大的中枢

性镇痛、镇静作用,主要用于治疗重度疼痛和急性心源性呼吸困难的患者,易产生身体依赖性。急性中毒可引起昏迷、呼吸抑制。致死量为0.2g。

诊断

(一) 诊断依据

有过量摄入本品的病史。

(二) 临床表现

口服过量者症状多在30~60分钟出现,静脉注射后症状即刻出现,临床表现为典型的中毒三联征,即昏迷、呼吸抑制和针尖样瞳孔。中枢神经系统意识改变和呼吸抑制与剂量有关,可呈深睡、浅昏迷或深昏迷,腱反射消失。严重者可致惊厥,但不常见。呼吸浅慢、不规则,重者呼吸停止,是早期死亡的重要原因。针尖样瞳孔是本品中毒特点,晚期因缺氧瞳孔可散大。心血管系统体位性低血压,心动过缓十分常见。如卧位发生显著低血压应考虑合并血容量不足,严重缺氧或同服其他药物。肺水肿见于严重病例,可能与缺氧、酸中毒和组胺释放有关。其他症状有体温过低、腹泻、便秘、肠鸣音减弱、少尿、尿潴留和皮肤痛等。

(三) 实验室检测

(1) 血气与酸碱分析:呼吸抑制者动脉血气显示低氧血症,有呼吸性或混合性酸中毒。

(2) 毒物检测:血、尿定性试验呈阳性结果。

(3) 血药浓度检测:治疗浓度为0.01~0.07mg/L,中毒浓度为0.1~1.0mg/L,致死浓度>4.0mg/L。

治疗

(一) 防止药物继续吸收中毒

应尽早催吐,使用2%~4%鞣酸溶液或1:5000高锰酸钾溶液洗胃,注入20%活性炭混悬液50~100ml,再以50%硫酸镁50ml导泻。在注射局部近心端扎止血带,并冷敷。

(二)应用解毒剂纳洛酮(Naloxone)

是阿片受体拮抗剂,能逆转阿片类药物所致昏迷、呼吸抑制、缩瞳等毒性作用。静脉注射后1~3分钟起效,高峰作用时间5~10分钟,半衰期60~90分钟。使用时首次剂量为0.4~0.8mg,每5~10分钟重复1次,直至呼吸恢复或总量达10mg,儿童首次剂量为0.01mg/kg,可渐增至0.1mg/kg。有效后每小时重复0.4~0.8mg,亦可持续静脉滴注,直至病情稳定24小时。

(三)对症治疗

(1)保持呼吸道通畅积极供氧,必要时行气管插管,人工通气。

(2)抗休克、维持水、电解质及酸碱平衡。低血压者可应用升压药物,合并心动过缓者可加用阿托品。

(3)抗惊厥可应用地西洋(安定)、苯巴比妥(鲁米那)或用10%水合氯醛溶液灌肠,出现中枢神经抑制或麻醉时禁用。

(柴枝楠)

第九节 急性生物毒素中毒

急性生物毒素中毒发病急、病情重、死亡率高,应引起足够重视。根据毒素来源分类,生物毒素可分为细菌毒素,真菌毒素,植物毒素,动物毒素,海洋生物毒素等。根据毒素病理作用分类,生物毒素可分为:致光敏和过敏反应毒素,致精神和神经系统病变毒素,致胃肠道和肝脏病变的毒素,致畸、致癌的毒素,引起呼吸系统病变的毒素,根据毒素作用机制分类,生物毒素可分为细胞溶解毒素,抑制蛋白质合成的毒素,作用于细胞骨架的毒素,作用于离子通道的毒素,作用于突触的毒素,凝血和抗凝血的毒素。根据毒素化学成分分类,生物毒素可分为蛋白质类毒素,多肽类毒素,糖蛋白类毒素,生物碱类毒素等。

生物毒素中毒缺乏特异的解毒剂。日常所见不同种类的毒蜂、鱼胆、毒蛇、毒蕈中毒,其毒性差异较大,急救处理和预后不同。一般鱼胆常为主动服用,毒蕈多为误食,及至出现临床症状或就诊时,往往失去洗胃时机。蛇咬伤以肢端多见,及时结扎远端动脉,清洗、扩创排毒十分重要,而蜂蜇伤部位多而分散,给清洗、扩创排毒带来困难。以防治

多器官损伤综合征(MODS)为核心,强调预防为主,早发现、早诊断、早治疗。尽早的血液净化不失为一种有效的治疗方法。以下就常见的几种生物毒素中毒作简要介绍。

毒蕈中毒

毒蕈毒品种达 70 多种,常见中毒的毒蕈有捕蝇蕈、白帽蕈、马鞍蕈、牛肝蕈等。

毒蕈主要成分为毒蕈毒素、毒蕈碱、毒蕈溶血素、马鞍草酸。毒蕈碱成人致死量约 50mg,小鼠静脉注射 LD_{50} 为 0.23mg/kg。

(一) 诊断

1. 食毒蕈病史
2. 临床表现 分三种类型:
 - (1) 神经精神型。
 - (2) 类霍乱或中毒性脑病型。
 - (3) 溶血型。
3. 实验室检测

(二) 治疗

(1) 用 1:5000 高锰酸钾溶液、3% ~ 5% 鞣酸溶液、0.5% 活性炭混悬液、浓茶等反复洗胃,清除毒物;洗胃之后口服蓖麻油 30 ~ 60ml 或硫酸镁 30g,导泻肠道毒物。

(2) 解毒剂:阿托品用于捕蝇蕈类中毒,0.5 ~ 1.0mg 肌注或静脉,每 15 ~ 30 分钟一次;巯基络合剂用于毒帽蕈中毒,5% 二巯基丙磺酸钠 5ml 肌注或加葡萄糖液 20ml 静脉推注,每日 2 次,疗程 5 ~ 7 天。

(3) 液体疗法,利尿。

(4) 严重毒蕈中毒如溶血反应、中毒性心肌病、肝病等可使用激素。

(5) 保护肝肾脑等重要器官,必要时可血透。

鱼胆中毒

草鱼、青鱼、鲢鱼、鲤鱼及鳙鱼(胖头鱼)等鱼类的鱼胆有毒。鱼胆汁含有组胺、胆盐及氰化物,这些胆汁毒素可导致心、脑、肝、肾等重要脏器的损害。

(一) 诊断

1. 食入鱼胆病史 潜伏期一般2~6小时。
2. 临床表现 恶心、呕吐、腹痛、腹泻;肝大、黄疸、肝功能障碍,严重时发生肝昏迷;全身浮肿、少尿、血压升高、肾功能损害,以致发生尿毒症;急性溶血、便血和皮肤出血、血红蛋白尿,血红蛋白下降;可有头痛、低热、嗜睡、四肢麻木、眼球震颤,严重时抽搐甚至昏迷。

(二) 治疗

1. 催吐、洗胃等排毒治疗
2. 保肝治疗
3. 血液净化治疗
4. 对症治疗

毒蜂中毒

黄蜂和蜜蜂其尾端都有蜇针与毒腺相通,毒蜂蜇人后将毒液注入体内,蜜蜂还将其毒针残留体内。蜜蜂毒液主要成分有蚁酸、蛋白质,黄蜂毒液主要成分有组胺、5-羟色胺、缓激肽等,导致溶血、出血和神经毒作用。

(一) 诊断

1. 毒蜂蜇伤史 蜇伤处红、肿、热、痛,严重者局部变黑、青紫、坏死。
2. 全身中毒症状 头晕、头痛、烦躁,严重时出现呼吸困难、呼吸麻痹死亡。
3. 急性肝肾功能损害 化验检查肝肾功能异常。

(二) 治疗

- (1) 局部处理,蜜蜂蜇伤时先去掉蜂刺,黄蜂蜇伤时局部用醋反复冲洗。
- (2) 采用输液利尿等方法,将蜂毒排出;保护肝肾功能,必要时血液净化治疗。
- (3) 对症治疗。

毒蛇咬伤

对人体危害较大的毒蛇主要是眼镜蛇、眼镜王蛇、银环蛇、金环蛇、海蛇、蝰蛇、五步蛇、竹叶青等。蛇毒的主要成分是神经毒、心脏毒、细胞毒、促凝血成分及抗凝血成分蛋白质、多肽类、多种酶等。毒蛇咬伤人后,由毒腺分泌的蛇毒经由排毒导管、毒牙及伤口、淋巴管及血液扩散至全身,导致一系列中毒症状。

(一) 诊断

1. 毒蛇咬伤史

2. 临床表现 神经毒型表现为神经系统症状,如视物模糊、眼睑下垂、嗜睡、张口及吞咽困难,声音嘶哑、共济失调、瘫痪、呼吸困难、昏迷、休克。其特点为蛇毒吸收快;局部症状不明显,仅有麻木感,局部不红、不肿、也无疼痛;病情进展缓慢,易被忽视,但当出现全身中毒症状则病情危重。血循环毒型表现为局部肿胀,伤口剧痛,伴出血、淤斑、坏死;全身症状出现胸闷、气短、心悸、发热谵妄、出血、黄疸、少尿、无尿、休克。其特点是局部症状重,发病急,全身中毒症状明显。混合毒型表现为神经毒型和循环毒型的特点,发病急,局部与全身症状都明显。

3. 实验室检查 血常规检查及出凝血试验、尿常规检查、尿血红蛋白定性、尿肌球蛋白定性、肾功能;中和毒素试验确定毒蛇种类。

(二) 治疗

1. 结扎 毒蛇咬伤后立即用止血带或其他系带结扎伤口上面,阻断淋巴和静脉回流,防止毒液吸收,注意每隔 30 分钟放松一次止血带以防肢体缺血坏死。

2. 局部伤口处理 用清水或 0.1% 高锰酸钾溶液反复冲洗伤口,伤口内有毒牙残留时及时去除;以拔火罐等将毒液吸出;结扎和冲洗伤口后,局部切开扩创排毒。

3. 解毒治疗 可根据不同蛇伤用不同蛇药;咬伤 6 小时内及早用抗蛇毒血清,1~2 支静脉或肌注;中草药如半边莲、田基黄、白花蛇舌草等有很好的解毒功能。

4. 对症处理 呼吸衰竭可吸氧,必要时气管插管机械通气;急性肾功能衰竭及早进行血液净化治疗;循环衰竭可用升压药和激素,合理补液治疗。

(柴枝楠)

第十节 中 暑

中暑是在高温环境下,因“热”的作用而发生的一组以体温调节中枢功能障碍、汗腺功能衰竭和(或)水、电解质丢失过量等为主要表现的急性热致疾病(acute heat illness)。根据不同临床表现可分为:先兆中暑,轻症中暑,重症中暑。其中又根据发病机制不同将重症中暑分为:热痉挛、热衰竭、热射病等类型。

诊断

(一) 病史

(二) 临床表现

1. 先兆中暑 在高温环境逗留一定时间后,渐感疲乏、四肢无力、头昏、胸闷、心悸、注意力不集中、口渴、大汗、体温正常或略升高,如离开高温环境稍事休息,短时间内可恢复正常。

2. 轻症中暑 除上述症状外,出现面色潮红、胸闷、皮肤灼热等现象,或有呼吸循环衰竭的早期症状,如大汗、恶心、呕吐、血压稍下降及脉搏增快等,但在休息4小时左右多可恢复正常。

3. 重症中暑

(1) 热痉挛:患者多系健康青壮年且已适应高温者。症状发生在强体力劳动大量出汗后、工作终了时或在返家休息期间。主要表现为严重的肌痉挛伴有收缩痛。肌痉挛以四肢、咀嚼肌及腹肌等经常活动的肌肉为多见,尤以腓肠肌为最多见。阵发性痛性痉挛不超过数分钟,呈对称性,可自行缓解。患者明显失水,体温正常或稍升高。实验室检查有低钠血症、低氯血症和肌酸尿症。

(2) 热衰竭:常发生在老年人及未能热适应者。起病较急,先有眩晕、头痛,突然昏倒;平卧并离开高温场所即清醒。患者脸色苍白,皮肤冷汗,脉弱或缓,血压偏低,但脉压正常。如未能及时得到正确处理,患者可发生下列任一种临床表现。脱水为主要的热衰竭:患者口渴、虚弱、烦躁及判断力不佳,甚至有手足抽搐,运动共济失调。失盐为主的热衰竭:患者软弱无力、头痛、恶心、呕吐以致腹泻及肌肉痛性痉挛,实验室检查有低钠血症、低氯血症,此型系水分补充足够但缺乏盐的补充

所致。

(3)热射病:常在高温环境下工作数小时后发生,老人、体弱和有慢性疾病的患者常在夏季气温持续高温数天后发生。除有全身软弱、头晕、恶心、步态蹒跚的中暑症状外,典型表现为高热、无汗和昏迷。肛温可超过 41°C 达 43°C ,颜面灼热潮红,皮肤干燥无汗,呼吸快而弱,脉速达140次/分,收缩压上升,脉压差增大,神志渐模糊,可谵妄、昏迷和惊厥。瞳孔缩小但晚期增大,对光反射迟钝或消失。严重者可出现DIC、心力衰竭、脑水肿及肝肾功能损害等严重并发症而死亡。实验室检查:早期即有蛋白尿及管型尿,BUN、GPT、GOT、LDH均增高,酸中毒,低钠、低钾血症,心电图可呈各种心律失常、S-T段压低、T波改变等。

未戴帽或无遮盖的情况下,头部直接受太阳辐射或强烈的热辐射,患者初感头痛、头昏、眼花、耳鸣、恶心,继而头痛剧烈、呕吐、谵妄、昏迷,头部温度较体温为高,称为日射病,是热射病的特殊类型。

(三) 实验室检测

治疗

(一) 先兆中暑和轻症中暑

立即撤离高温现场,在阴凉通风处休息并补充含盐冷饮。

(二) 热痉挛

除上述处理外,如痉挛性疼痛较重,反复发作者,予5% GNS 1000~3000ml 静脉注射,也可缓慢静推10% 葡萄糖酸钙10~20ml。

(三) 热衰竭

积极处理,防止向热射病转化。

1. 脱水所致热衰竭 给予等渗葡萄糖静点(5% GS)。
2. 失盐所致热衰竭 予5% GNS 或0.9% NS 1000~3000ml 静脉注射,治疗中应行血电解质监测。

(四) 热射病

治疗原则:迅速降温,防治休克、心力衰竭、脑水肿和急性肾衰,尽快纠正水电平衡紊乱和酸中毒。

1. 物理降温

(1) 置患者于凉爽通风处,解除衣服,在头部、腋下和腹股沟大血管处放置冰袋,同时以酒精或冷水擦洗全身,并配以电扇吹风降温。

(2) 冰盐水 200 ~ 500ml 保留灌肠。

2. 药物降温

(1) 5% GNS 500ml 加氯丙嗪 25g 静脉注射;

(2) 消炎痛栓塞肛;

(3) 纳洛酮:有明显的降温、促醒、升压等效应,可静注 0.4 ~ 1.2mg, 0.5 ~ 1 小时后重复。

特别提示

应注意观察血压、心率、呼吸变化,无论何种降温措施,必须深插肛表,监护体内温度,待肛温降至 38℃ 后应暂停降温,如体温回升,可再次降温。

3. 支持疗法

(1) 保持呼吸道通畅,必要时吸痰。

(2) 供氧:鼻导管持续给氧 4 ~ 6L/min。

(3) 纠正脱水及电解质紊乱:补液可在中心静脉压监护下或肺毛压监护下,起始 4 小时可补液 1000ml,日总量可达 4000ml。补充电解质可根据血电解质结果调整钾钠盐入量。

(4) 纠正酸中毒:根据 CO_2CP 及血气分析调整碳酸氢钠用量。

(5) 纠正心力衰竭:西地兰 0.2mg 静脉注射,同时减慢或停止输液。

(6) 防治肾衰及脑水肿:予 20% 甘露醇 250ml 快速静脉滴注。速尿 20mg 静脉注射;严重肾衰、无尿、高血钾、尿毒症等应透析治疗;脑水肿抽搐者:安定 10mg 肌肉注射。

(7) 纠正休克、DIC 等并发症请参看有关章节。

(柴枝楠)

第十一节 冷冻伤

机体的局部或全身在低温作用下发生的损伤称为冷冻伤(frost-bite)。冷冻伤包括冻伤和冻僵。

诊断

(一) 机体的局部或全身在低温环境暴露史

(二) 临床表现

寒冷引起的冻伤以四肢和面部局部组织损伤多见,局部冻伤可分为四度,一、二度为轻度冻伤,三、四度为重度冻伤。轻度冻伤区外表具有红、肿、热、痛的表现,有明显的充血和水肿,甚至水疱,主要是由于微血管通透性增高所致。冻伤常出现在手指、足趾、耳郭及鼻尖等末梢循环易受影响的部位,其他部位受寒时也可发生冻伤。冻伤局部皮肤冰冷、苍白或花斑色、疼痛、麻木、肿胀感。

一度:皮肤浅层冻伤。特点是明显充血和水肿,表现为局部皮肤花斑、红肿、发痒、感觉异常等,没有皮肤破损。一度冻伤消退后皮肤外表无明显变化,可以有上皮脱屑。一般不经治疗可自行消退,不留痕迹,脱皮约在5~10天开始。

二度:皮肤全层冻伤。主要特点是在一度的基础上出现水疱。水疱大小不一,液澄清、浆液性,水疱四周有组织充血水肿。二度冻伤不延及皮下组织,也不发生组织坏死,只有表皮剥脱现象。除疼痛明显外,自觉症状与一度类似。水疱破损或疱液吸收后形成痂皮,痂皮脱落露出粉红色的表皮。二度冻伤水疱2周左右可完全吸收,约3周脱痂。若不合并感染也能自行恢复,一般无器质性后遗症。

三度:皮肤全层和皮下组织冻伤。与二度冻伤的区别不仅在于损伤的深度,最关键是有无组织坏死。三度冻伤可无水疱,若有,水疱液常呈血性。三度冻伤皮肤呈紫红或青蓝色,皮温很低,触之有冰冷感,痛觉迟钝,组织水肿明显,冻伤周围伴有一、二度冻伤。患者自觉疼痛难忍,病程可持续3~5周甚至更长。坏死的皮肤组织由于水分吸收和蒸发,可以干化,形成黑而硬的干痂,干痂脱落露出肉芽组织或形成溃疡,部分患者可有痂皮下积脓,需要扩创或清创,愈合后留有瘢痕,并影响功能。

四度:冻伤累及肌肉,甚至骨骼,是最严重的一种冻伤,可以发生干性坏疽,若处理护理不当可转为湿性坏疽,常留伤残及功能障碍。由于坏死的肢端脱落后成为残肢,故可造成残疾。四度冻伤一般由前三度进行性加重而致。

冻僵又称意外低温(accidental hypothermia),是寒冷环境引起体温

过低而发生的严重的全身性疾病。冻僵时疾病有一发展过程,初期有不安、头痛、四肢关节僵硬、皮肤冰冷、呼吸心跳加快、血压增高等。体温低于 35°C 时开始嗜睡、反应迟钝、呼吸心跳减慢。低于 26°C 时出现昏迷、血压下降、心律失常及室颤、心跳停止等。低温还可引起肝、肾、胃等功能变化。

(三) 实验室检查

对冻伤组织损伤程度和范围预测技术的研究,大致包括:采用放射性核素技术,如用 ^{32}P (标记红细胞给动物做静脉内注射,比较正常肢体和冻伤肢体的放射活性,根据其差别的大小来预测可能发生坏死的范围;冻伤早期做穿刺活检,在电子显微镜下观察动物冻区肌组织的毛细血管超微结构的损伤(内皮完整性破坏和管腔堵塞),以预测冻区组织的丧失;测线粒体的功能;测神经电位;荧光显微技术;血管造影法等。

治疗

(一) 冻伤

轻度冻伤不给药物治疗也能自行愈合,治疗可采取保暖、加速其恢复和防止感染措施。可局部敷741伤膏(1%呋喃西林霜剂)或2%新霉素霜剂。重度冻伤则应积极按下列方法处理。

1. 快速复温 将患处浸泡在 $38\sim 42^{\circ}\text{C}$ 温水中,耳、鼻等部位可用温水不断淋洗至出现肤色变红等血流恢复之征即可停止复温,一般约需 $30\sim 60$ 分钟。

2. 抗血流瘀滞 在重度冻伤的发展中,继发了微循环障碍,为了解除红细胞聚集、血小板凝集和防止血栓形成,可用低分子右旋糖酐、双嘧达莫(潘生丁)、羟基保太松等药。

3. 扩张血管 烟酸、血管舒缓素(苯氧丙酰胺)、普鲁卡因合剂等能消除末梢血管痉挛,改善冻区的血液循环。

4. 预防感染或抗感染 冻伤往往因小的局灶性感染而影响预后,应早期进行预防伤风及其他细菌感染的处理,给以抗生素预防和治疗感染。在治疗期间应严密观察及时果断处理并发气性坏疽等严重情况。

5. 局部处理 水疱、坏死组织、局部感染灶等需要到外科治疗。

6. 其他 抗凝及纤溶疗法、营养支持疗法、截肢等。

(二)冻僵

冻僵患者是有希望复苏的。冻僵抢救的原则是:复温、重要生命器官功能的维持以及代谢紊乱的纠正。

1. 复温 复温包括被动复温和主动复温。

被动复温:指不通过治疗措施给以热量,而主要是依赖体内的产热达到体温的恢复,一般只把患者送入空调或暖房中,裹上毛毯或棉被等。主动复温:是通过治疗措施给患者以热量,促进体温恢复。又分为体外和体内(中心)复温两种方法,前者是把外来的热量直接施予体表,如用电热毯、温水、热水袋、红灯等;后者是把热量输入体内,先提高内脏的温度。此法包括应用心肺旁路或体外旁循环血液加温、温水灌肠、温水洗胃、开胸用温水冲洗纵隔、加温腹膜透析和吸入加温氧气等。目前,多数学者公认,快速体内复温比较优越,可以避免体外复温所引起的不良后果。近年,国外学者报道采用复合高效的腹膜加热透析法几小时就可使体温恢复正常。对于心肺功能停止的患者,采用腹膜透析是最迅速安全的中心复温法。

2. 补液 极为重要,因复温过程中易出现低血容量性休克。处理患者时应及早进行。开始时可用 $37\sim 40^{\circ}\text{C}$ (至少也应为室温温度)葡萄糖液1000ml静脉滴注,最好是先快速输入300ml,另700ml在随后的20~30分钟内给予,以后补液的量与速度视具体情况而定。

3. 监护 有条件时给予心电、血压、呼吸、肛温、血氧饱和度等监护,对指导治疗有很大帮助。

4. 对症处理 积极纠正缺氧、电解质紊乱,保护肝、肾、脑功能,预防血栓形成和继发感染。

注意事项

(1)有呼吸心跳者,复温时不要过快、过急,否则易引起心律失常及室颤。

(2)不要过量静脉用药,因为低体温时药物一般不起作用,而一旦复温血药浓度高不良反应增大。

(3)意识欠佳患者可给予右旋糖酐、纳洛酮等药,溴苄胺可以预防室颤。

(柴枝楠)

第十二节 电 击 伤

电击伤俗称触电,是由于电流通过人体所造成的伤害,成为现代急危重症之一。人体是导体,电流通过心脏可引起一系列急骤的病理变化使机体遭受严重的损害。电击伤对身体的损害程度与下列的六种因素有关,即:电流的性质(交流电或直流电)、电流的强度、电压、接触部位的电阻、通过人体的路径和接触时间有关。交流电造成危害的主要原因是引起心脏室颤并造成心室肌肉强直性收缩,这种收缩常伴有出汗,降低了皮肤电阻,使进入机体的电流强度增大,损伤严重。电压越高,后果亦越严重。高电压(1000V以上)首先引起呼吸中枢麻痹、呼吸停止,以后再造成心跳停止;220~1000V的交流电可同时影响心脏和呼吸中枢。触电时间越长,全身性的损害越大。电击造成的伤害主要表现为全身的电休克和局部的电灼伤。电流通过心脏时,产生心室颤动以及高压电造成的呼吸麻痹是猝死的主要原因。

诊断

(一) 触电史

(二) 临床表现

1. 全身表现

(1)轻度触电者,出现头晕、心悸、面色苍白、四肢无力、惊恐、呆滞等。较重者出现抽搐休克症状,昏迷。亦可能触电当时症状轻,1小时后症状突然加重(心跳呼吸等主要生理功能处于极微弱情况下的一种状态,外表看来似乎死亡),高压电流引起呼吸中枢麻痹呼吸停止,但心搏存在,血压下降,末梢循环不佳,面色青紫,不及时治疗,很快死亡。

(2)闪电损伤:其特点是急性心肌损害,立即出现心跳呼吸停止。皮肤和血管收缩呈特征性网状图案特征。

2. 局部表现 主要是局部组织的电烧伤,在电流通过入口的灼伤较出口处严重,常炭化,通路上组织烧伤可能深达肌肉、神经、血管甚至深入骨骼。临床当中有时电流为一个入口数个出口。

3. 并发症和后遗症

(1)神经系统损害:可造成周围神经病变及大脑枕叶和颞叶的永

久损害可致失明耳聋,少数出现短期精神失常,损害脊髓可致瘫痪,个别病例有顽固性头痛。

(2)损伤:电击时从高处跌下,导致头、胸、腹等处损伤肢体和脊柱骨折。雷击者有超过半数一侧或两侧鼓膜破裂。

(3)继发感染:局部组织烧伤可致继发感染。

(4)白内障:有人报道在电击3年后,出现单眼或双眼白内障。

(5)其他:少数患者发生肾功能损害,胃肠道功能紊乱、肠穿孔、胆囊局部坏死、胰腺灶性坏死、肝脏损害伴有凝血机制障碍等。

治疗

(一)触电急救总则

当发生人身触电时必须分秒必争使触电者脱离电源,在触电者脱离电源后有的仍有呼吸,脉搏仍在跳动,可采取安排休息。对于受外伤的应对症治疗,如果触电者精神麻痹,呼吸中断,心跳停止,从外表看已经处于没有恢复生命希望的假死状态,此时,若能迅速进行正确急救,仍有可能起死回生。对于已经休克,呼吸心脏均已停止的触电者,行之有效的急救方法,一致公认为心肺复苏术,不得擅自判定触电者死亡,不要中途放弃复苏,不要随意停止抢救,尽可能延长抢救时间。

(二)迅速脱离电源,迅速生命呼叫

1. 低电压触电时脱离电源 救护人员应设法迅速切断电源,如断开电源或刀闸,拔除电源插头等;或使用绝缘工具如干燥的木棒、木板、绳索等不导电的物体解救触电者;也可抓住触电者干燥而不贴身的衣服,将其拖开;也可戴绝缘手套或用干燥衣物等包起来绝缘后解脱触电者;如果触电者紧握电线不放,可用木把斧子或有绝缘柄的钳子等将电线剪断,如果用干木板或塑料板等绝缘材料塞到触电者身下,使其与地面隔离,对解救触电者也有一定帮助。

特别提示

救护者切记避免碰到金属体和触电者裸露的身体,以免触电;尽可能站在绝缘垫上或木板上,可防止自身触电。

2. 高压触电时脱离电源 救护人员应迅速关闭电源侧的高压开关,或者捅下跌落式开关,拉开复合开关。救护者也可用适合该电压等级的绝缘工具解救触电者。如果出事地点附近没有可以断开的开关设

备,则可以采用抛弃金属物使高压导电设备短路的方法,迫使电源作保护动作,自动切断电源。但是在抛弃金属物时,应注意救护人员的自身安全和触电者的安全,防止高压短路时电弧灼伤或触电。

3. 触电者位于高处时脱离电源 触电者位于高空,救护时应防止从高空摔跌造成外伤。当触电者位于高处时,要切断电源又不可能迅速断开电源时可用具有足够截面和适当长度的金属裸导线。将其一端固定在铁塔或接地引线上,另一端系一重物,通过抛掷可使裸导线横挂在架空线上,这种抛挂短路线,造成架空线短路,电源侧开关跳闸,或者熔丝熔断,从而切断电源。

4. 迅速急救(进入院前、院内急救)

(1)有呼吸和心跳:触电者在脱离电源后,出现轻度昏迷,呼吸、脉搏均未停止及时吸氧 20% 甘露醇脱水降低脑水肿程度改善脑循环,做身体检查呼叫 120 及 ICU 救护车,严密观察如有外伤,对症治疗。

(2)无呼吸和心跳:应刻不容缓就地地进行心肺复苏(cardio-pulmonary resuscitation, CPR),不但可抢救患者生命,而且减少并发症和后遗症的发生。呼吸停止者,立即进行口对口人工呼吸或辅助人工呼吸。心跳停止者,立即进行胸外按压。遭雷击者出现心跳停止,多可在胸前叩击后或胸外按压和口对口人工呼吸数分钟后自动恢复,而较低电压触电者心跳恢复常需电除颤。

特别提示

CPR 一定要协调,不停地进行,不能轻易放弃,有时需坚持数小时直到清醒或出现僵尸、尸斑为止。在 CPR 和搬运时,还应注意患者有无骨折和骨髓损伤,以防加重伤害。

5. 其他救护措施 有条件应进入 ICU,至少应监护 24 小时,及时发现问题,及时治疗;可早期应用呼吸兴奋剂,可拉明、洛贝林等剂量应偏大。早期进行气管插管进行辅助呼吸。

6. 对症治疗

(1)对低血容量性休克的酸中毒者,迅速给予补液,纠正酸中毒输液量不能按一般烧伤估计,应遵循挤压伤补液原则,因电击伤与之相似,可产生广泛的肌肉损伤,大量的补液最好给林格液,使尿量维持在 50ml/h。对血压下降者应用血管活性药,如阿拉明、多巴胺等。电击伤患者,特别是有心搏骤停或心电图异常者,输液量应适当控制,以防过多,加重心脏负担。

(2)头痛、脑水肿、昏迷者可用高渗透脱水法。

(3)积极纠正水、电解质和酸碱平衡失调。

(4) 预防感染,注射破伤风抗毒素或类毒素。

(5) 积极处理急性肾功能衰竭及外伤并发症。

7. 局部处理 创面局部进行碘酒酒精消毒,加盖消毒敷料包扎。已坏死组织,待其界限清楚后,进行坏死组织清创术及其他相应的外科治疗。

(柴枝楠)

第十三节 淹 溺

淹溺是指人体淹没于水中,水充满呼吸道和肺泡,同时喉、支气管反射性痉挛,声门关闭及水中污泥、杂草堵塞呼吸道,从而导致肺的通气及换气功能障碍,引起窒息,甚至死亡。淡水淹溺:大量低渗淡水经肺毛细血管很快进入血液循环,稀释血液,引起低钠、低氯和低蛋白血症,血循环的红细胞破坏、溶血,引起高钾血症,产生室颤及心脏骤停。大量游离血红蛋白堵塞肾小管,引起急性肾功能衰竭。海水淹溺:由于海水含 3.5% 氯化钠及大量钙盐、镁盐,属于高渗性液体,海水进入肺内,致使大量血液中的水分及蛋白质渗入肺间质及肺泡内,引起急性肺水肿。由于血液浓缩,有效循环血量不足,使血压下降。血钠、血钙因血液浓缩而成倍增加,血中电解质严重紊乱,一般血钾浓度变化不大。

诊断

(一) 溺水史

(二) 临床表现

患者有昏迷,皮肤黏膜苍白和发绀,四肢厥冷,口鼻充满泡沫和污泥、杂草。呼吸和心跳微弱或停止,血压不稳定。腹部饱胀,呕吐不止。尿呈橘红色,可有少尿及无尿。在复苏过程中患者可出现心律失常、室颤、心力衰竭及肺水肿。24 ~ 48 小时后出现脑水肿、急性成人呼吸窘迫综合征、溶血性贫血、急性肾功能衰竭及肺部感染。

(三) 实验室检查

1. 血常规 红细胞及血红蛋白随血液稀释和浓缩程度而有不同。

白细胞总数、中性粒细胞增加。

2. 电解质 溺淡水时,血钾增高,血钠、血氯下降;溺海水时,血钠、血氯增高,血钾变化不大。

3. 血气分析示 低氧,高碳酸血症,呼吸性及代谢性酸中毒。

4. 肺部 X 线表现 肺门阴影扩大和加深,肺野可见大小不等絮状渗出或炎性改变,或有两肺弥漫性肺水肿的表现,以内侧带和肺底为多。

治疗

1. 现场急救 必须分秒必争,立即清除口、鼻中的污泥、杂草,保持呼吸道通畅。

特别提示

迅速采用伏膝倒水、抱腹倒水等方法,倒出呼吸道和胃内积水,同时进行人工呼吸,注意倒水时间不宜过长而影响复苏。心跳停止者应立即闭式心脏按压。在抢救同时,应当组织送医院。

2. 气管插管接麻醉机 予 100% 氧气,可行呼气末正压呼吸。

3. 心外按压及其他措施 见心肺脑复苏。

4. 淡水淹溺 应控制液体入量,可静点氨茶碱缓解支气管痉挛。若血压不能维持又须脱水时,可用白蛋白、全血、红细胞悬液或 3% 氯化钠溶液,以纠正血液稀释。

5. 海水淹溺 可予林格液、706 代血浆、血浆或其他晶体液,视血细胞比容而定。

6. 纠正电解质紊乱与酸碱失衡 有酸中毒者静滴 5% 碳酸氢钠 100 ~ 200ml,再根据动脉血气分析结果予以调整。有高血钾、高血钠时应及时处理。

7. 防止及纠正各种并发症 预防感染;防止肾衰竭;出现脑水肿时予肾上腺皮质激素、速尿、甘露醇;有肺水肿者应吸入通过 50% 乙醇的氧气、注射速尿等;有心力衰竭者缓慢静脉注射西地兰。

即使患者吸入少量水分,亦应观察 48 小时以上,以防肺水肿延迟出现。

(柴枝楠)

附 录

附录一 临床用药之相互作用

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
抗生素类		
哌拉西林	- 阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、 头孢菌素 - 丙磺舒 - 非甾体类抗炎药、肝素 - 他唑巴坦	- 有协同抗菌作用 - 血药浓度增加,半衰期延长 - 增加出血危险 - 增强疗效
阿莫西林	- 氨基糖苷类 - 丙磺舒、非甾体类抗炎药 - 甲氨蝶呤 - 别嘌醇醇 - 氯霉素、红霉素、四环素、磺胺类 - 避孕药 - 食物 - 克拉维酸、舒巴坦	- 增加其抗菌作用 - 增高血药浓度 - 甲氨蝶呤毒性增加 - 皮肤不良反应增加 - 干扰本药的抗菌活性 - 降低避孕效果 - 减少本药吸收 - 增强疗效
氨苄西林	- 卡那霉素、庆大霉素 - 丙磺舒 - 华法林 - 氯霉素、林可霉素 - 避孕药 - 伤寒疫苗 - 舒巴坦	- 增强本药的抗菌作用 - 使本药血药浓度增加 - 加强华法林的抗凝作用 - 可减弱本药抗菌作用 - 可降低避孕效果 - 减弱伤寒疫苗的疗效 - 增强疗效
头孢哌酮	- 氨基糖苷类 - 肝素、华法林、非甾体类抗炎药 (阿司匹林等) - 呋塞米 - 酒精 - 伤寒疫苗 - 舒巴坦	- 有协同抗菌作用,但同时增加 肾毒性 - 增加出血危险 - 增加肾毒性 - 出现双硫仑样反应 - 可减弱伤寒疫苗疗效 - 增强疗效
青霉素	- 丙磺舒、非甾体类抗炎药 - 四环素、红霉素、氯霉素、磺胺类 - 华法林 - 甲氨蝶呤	- 血药浓度增加,毒性也增加 - 干扰本药的抗菌作用 - 增强华法林的作用 - 增加甲氨蝶呤毒性

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
青霉素	- 阴离子交换树脂 - 避孕药 - 食物 - 伤寒疫苗 - 克拉维酸	- 降低本药疗效 - 降低避孕疗效 - 降低口服青霉素的血药峰浓度 - 可减弱伤寒疫苗疗效 - 可增强疗效
头孢氨苄	- 丙磺舒 - 阴离子交换树脂、食物 - 氨基糖苷类 - 伤寒疫苗	- 升高血药浓度 - 降低血药浓度 - 增加肾毒性 - 降低疫苗疗效
头孢拉定	- 利福平、万古霉素、克拉维酸、丙磺舒 - 氨基糖苷类、卡莫司汀、链佐星、多黏菌素、万古霉素、呋塞米、依他尼酸、布美他尼 - 食物	- 增高血药浓度, 增加疗效 - 增加肾毒性 - 延缓吸收, 但吸收总量不变
头孢羟氨苄	- 丙磺舒 - 呋塞米、布美他尼、依他尼酸、氨基糖苷类 - 伤寒疫苗	- 增高血药浓度 - 增加肾毒性 - 疫苗疗效降低
头孢克洛	- 丙磺舒 - 氨基糖苷类、呋塞米、布美他尼、依他尼酸、多黏菌素、万古霉素 - 克拉维酸 - 食物	- 增高血药浓度 - 增加肾毒性 - 增强抗菌疗效 - 延缓吸收, 但不影响吸收总量
头孢美唑	- 丙磺舒 - 氨基糖苷类 - 呋塞米 - 伤寒疫苗 - 酒精	- 增高血药浓度 - 有协同抗菌作用, 但可增加肾毒性 - 增加肾毒性 - 降低疫苗疗效 - 出现双硫仑样反应
头孢呋辛	- 同头孢美唑 - 抗酸药 - 食物	- 可减少本药口服吸收 - 可增加本药口服吸收
头孢他啶	- 同头孢美唑 - 氯霉素 - 头孢磺啶、美洛西林、哌拉西林	- 作用相互拮抗 - 有协同抗菌作用
头孢唑肟	- 氨基糖苷类	- 协同抗菌, 但肾毒性增加

附录

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
头孢唑肟	- 呋塞米	- 肾毒性增加
头孢克肟	- 同头孢美唑 - 阿司匹林 - 氯霉素	- 可升高本药血药浓度 - 相互拮抗
头孢曲松	- 氨基糖苷类 - 呋塞米 - 丙磺舒 - 酒精	- 协同抗菌,但肾毒性增加 - 肾毒性增加 - 不能升高血药浓度,不能延长半衰期 - 出现双硫仑样反应
头孢噻肟	- 同头孢美唑 - 脲基青霉素(阿洛西林、美洛西林)	- 降低本药总清除率
头孢托仑匹酯	- 丙磺舒 - 抗酸剂(铝、镁盐) - H ₂ - 受体拮抗剂 - 食物(脂餐)	- 可使本药尿排泄减少 - 可使本药吸收减少 - 减少本药的 C _{max} 和 AUC - 增加本药的 C _{max} 和 AUC
头孢吡肟	- 同头孢美唑	
美罗培南	- 丙磺舒 - 伤寒疫苗 - 抗癫痫药	- 增高血药浓度,延长半衰期 - 降低疫苗疗效 - 使抗癫痫药血药浓度降低
亚胺培南、西司他丁钠	- 氨基糖苷类 - 丙磺舒 - 环孢素 - 茶碱 - 更昔洛韦 - 伤寒疫苗	- 有协同抗菌作用 - AUC 增加,半衰期延长 - 增加神经毒性 - 增加神经毒性、茶碱中毒 - 癫痫发作 - 降低疫苗疗效
链霉素	- 青霉素 - 其他氨基糖苷类、卷曲霉素、顺铂、依他尼酸、呋塞米、万古霉素、多黏菌素 - 神经肌肉阻滞剂 - 头孢噻吩、头孢唑林	- 有协同抗菌作用 - 增加耳、肾、神经毒性 - 增加神经肌肉阻滞作用 - 增加肾毒性
庆大霉素	- 青霉素、羧苄西林 - 碳酸氢钠、氨茶碱 - 呋塞米、依他尼酸、两性霉素 B、头孢噻吩、头孢唑林、右旋糖酐 - 耳毒性药物 - 肌松剂	- 有协同抗菌作用 - 增强抗菌作用,但毒性也增强 - 加重肾毒性 - 加重耳毒性 - 加重神经肌肉阻滞作用
卡那霉素	- 同庆大霉素	
奈替米星	- 同庆大霉素	

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
新霉素	- 肾毒性、耳毒性、神经肌肉阻滞药、呋塞米等	- 增加毒性
	- 避孕药	- 降低避孕效果
	- 洋地黄苷、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、维生素 A、维生素 B ₁₂ 、脂溶性维生素、胡萝卜素、葡萄糖、铁剂	- 减少吸收
	- 青霉素 V 钾	- 青霉素 V 钾血药浓度减少, 营养物质吸收不良加重
红霉素	- 卡马西平、丙戊酸	- 卡马西平、丙戊酸血药浓度升高, 发生毒性反应
	- 环孢素	- 促进环孢素吸收, 发生高血压、腹痛、肝功障碍
	- 氨茶碱	- 使氨茶碱血药浓度升高和(或)毒性增加
	- 地高辛	- 使地高辛血药浓度增高
	- 洛伐他汀	- 使洛伐他汀浓度升高, 可能引起横纹肌溶解
	- 咪达唑仑、三唑仑、阿芬太尼	- 增强咪达唑仑等的作用
	- 肝毒性、耳毒性药	- 毒性增强
	- 阿司咪唑、特非那定	- 心脏毒性增加
	- 酒石酸麦角胺	- 急性麦角中毒
	- 华法林	- 增加出血危险
	- 氯霉素、林可霉素	- 相互拮抗
	- β -内酰胺类药	- 抗菌活性均降低
	- 避孕药	- 避孕效果降低
阿奇霉素	- 含铝、镁的抗酸剂	- 可降低本药血药浓度, 但 AUC 不减少
	- 地高辛、麦角胺、三唑仑、卡马西平、环孢素、茶碱、华法林	- 可使这些药血药浓度升高, 毒性增加
	- 阿司咪唑等 H ₁ -受体阻断药	- 合用可致心律失常
万古霉素	- 氨基糖苷类	- 协同抗菌, 但增加耳和(或)肾毒性
	- 三代头孢	- 协同抗菌
	- 两性霉素 B、杆菌肽、卷曲霉素、巴龙霉素、阿司匹林、依他尼酸、呋塞米	- 可增加耳和(或)肾毒性
	- 环孢素	- 增加肾毒性
	- 抗组胺药	- 可能掩盖耳毒性

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
万古霉素	- 阴离子交换树脂	- 药效降低
环丙沙星	- 丙磺舒 - 华法林、环孢素、茶碱 - 碱性药 - 含铝或镁的抗酸剂 - 食物 - 咖啡因	- 可增加本药的血药浓度及毒性 - 可使这些药血药浓度增加 - 可导致尿结晶和肾毒性 - 可减少本药的吸收 - 可使本药吸收延迟,但总量不减少 - 可减少咖啡因清除,并可能产生中枢神经系统毒性
氧氟沙星	- 降压药、巴比妥类 - 含铝、镁的抗酸剂 - 华法林、茶碱、咖啡因、食物等	- 可引起血压突然下降 - 使本药疗效减弱 - 相互作用不明显
左氧氟沙星	- 华法林 - 芬布芬 - 含铝、镁的抗酸药 - 茶碱类	- 可增强华法林抗凝作用 - 偶有抽搐发生 - 可减少本药的吸收 - 相互作用较小
诺氟沙星	- 青霉素、氨基糖苷类、麦迪霉素 - 华法林 - 氯霉素、利福平 - 含铝、镁抗酸药 - 呋喃妥因 - 咖啡因 - 茶碱类	- 有协同抗菌作用 - 可使华法林血药浓度升高 - 与本药有拮抗作用 - 可减少本药吸收 - 可对抗本药在泌尿道的抗菌作用 - 可使咖啡因血药浓度升高 - 相互作用不明显
加替沙星	- 丙磺舒 - 非甾体类抗炎药 - 西沙比利、红霉素、奋乃静、I a 或 III 类抗心律失常药 - 华法林 - 皮质激素 - 含铝、镁、锌、铁的药物 - 钙剂、地高辛、茶碱	- 可增加本药血药浓度 - 可增加神经系统刺激症状和抽搐危险性 - QT 延长发生增加,尖端扭转型室速危险增加 - 抗凝作用增强 - 增加肌腱断裂风险 - 减少本药吸收 - 无明显相互作用
替硝唑	- 西咪替丁 - 苯妥英、苯巴比妥 - 华法林	- 血药浓度升高 - 血药浓度降低 - 抗凝作用增强

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
替硝唑	- 土霉素 - 酒精	- 可干扰本药抗滴虫作用 - 可出现双硫仑样反应
氟康唑	- 华法林、甲苯磺丁脲、氯磺丁脲、格列吡嗪、环孢素、茶碱、苯妥英 - 氢氯噻嗪 - 利福平、异烟肼 - 有肝毒性药物	- 使这些药血药浓度升高 - 使本药浓度升高 - 使本药浓度降低 - 肝毒性增加
伊曲康唑	- 红霉素、磺胺异噁唑 - 环孢素、克拉霉素、安普那韦、苯那普利、阿芬太尼、阿普唑仑、白消安、阿托伐他汀、洛伐他汀、氨氯地平、非洛地平、依拉地平、尼卡地平、硝苯地平、华法林、口服降糖药、地塞米松、地西洋、苯巴比妥 - H ₂ - 受体阻断剂、利福平、异烟肼、苯妥英钠、西咪替丁、法莫替丁等 - 特非那定、阿司咪唑、多非利特、洛伐他汀、地高辛等	- 增加本药血药浓度 - 可使这些药物的血药浓度升高 - 可降低本药血药浓度 - 可致致命性心律失常
阿昔洛韦	- 三氟胸苷、膦甲酸钠、阿糖腺苷、免疫增强剂、糖皮质激素 - 齐多夫定、肾毒性药物 - 哌替啶 - 丙磺舒 - 干扰素、甲氨蝶呤	- 有协同作用 - 肾毒性 - 哌替啶中毒 - 使本药血药浓度增高 - 精神异常
伐昔洛韦	- 西咪替丁、丙磺舒 - 齐多夫定	- 增加本药中毒危险 - 肾毒性
泛昔洛韦	- 丙磺舒 - 食物 - 醛类氧化酶代谢的药物	- 本药血药浓度升高 - 影响本药吸收和转变为喷昔洛韦速度,但不影响最终生物利用度 - 可发生相互作用
拉米夫定	- 甲氧苄啶 - 扎西他宾 - 齐多夫定	- 本药血药浓度增高 - 竞争细胞内磷酸化过程中相同的酶 - 增加齐多夫定的血药浓度
齐多夫定	- 丙戊酸、拉米夫定、美沙酮、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶、丙磺舒、阿托喹酮、氟康唑 - 更昔洛韦、干扰素 α - 乙胺嘧啶	- 可使本药血药浓度增高 - 增加血液毒性 - 增加骨髓抑制危险

附录

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
齐多夫定	- 氨苯砜、喷他脒、两性霉素 B、氟胞嘧啶、长春新碱、多柔比星	- 增加肾毒性和血液毒性
	- 对乙酰氨基酚、阿司匹林、吲哚美辛	- 增加本药毒性
	- 苯妥英	- 苯妥英浓度增加
	- 阿昔洛韦	- 引起神经毒性
	- 利福平、克拉霉素	- 可降低本药浓度
	- 利巴韦林	- 有拮抗作用
利巴韦林	- 干扰素 $\alpha-2b$	- 有协同作用
	- 齐多夫定	- 降低齐多夫定疗效
异烟肼	- 苯妥英钠	- 苯妥英钠浓度升高
	- 华法林	- 抗凝作用增强
	- 利福平	- 协同抗菌,但肝毒性增加
	- 胍屈嗪	- 疗效增强,但可诱发周围神经炎
	- 地西洋	- 增加地西洋毒性
	- 哌替啶	- 可发生低血压和中枢神经系统抑制
	- 左旋多巴	- 可使帕金森病恶化
	- 安氟烷	- 可增加肾毒性
	- 茶碱、卡马西平	- 可使这些药浓度升高
	- 降糖药	- 疗效降低
	- 美沙拉嗪、普萘洛尔	- 使本药浓度升高
	- 对乙酰氨基酚	- 肝毒性增加
	- 麻黄碱、肾上腺素	- 可发生中枢神经兴奋,严重失眠,高血压危象
	- 乙硫异烟胺	- 肝毒性、神经毒性增加
	- 长春新碱	- 神经毒性增加
	- 肾上腺皮质激素	- 本药血药浓度降低
	- 酮康唑、咪康唑	- 使这些药血药浓度降低
	- 维生素 B ₆	- 可增加维生素 B ₆ 经肾排泄
	- 乳酸钙、阿司匹林	- 使本药浓度降低
	- 双硫仑	- 共济失调,行为异常,昏睡
	- 含铝制酸药	- 使本药浓度降低
	- 酒精	- 可诱发肝毒性
	- 吸烟	- 可增强肝毒性
- 酪胺类食物(红酒、奶酪、海鱼)	- 可发生组胺中毒症状	
- 乳糖类食物	- 可阻碍消化道对本药吸收	
- 茶、咖啡	- 可发生失眠和高血压	
利福平	- 四环素、卡那霉素、链霉素、紫霉素	- 有协同抗菌、抗结核作用

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
利福平	- 异烟肼	- 有协同抗结核作用, 但肝毒性增大
	- 肾上腺皮质激素、抗凝药、口服降糖药、促皮质素、洋地黄苷、钙拮抗剂、咪唑类、氨苯砜、丙吡胺、奎尼丁	- 可使这些药血药浓度降低, 疗效减弱
	- 达卡巴嗪、环磷酰胺	- 白细胞降低
	- 丙磺舒	- 增加本药浓度
	- 安普那韦、阿托喹酮、吗啡、利鲁唑、舍曲林、西罗莫司、三唑仑	- 可使这些药失效
	- 卡马西平、乙胺丁醇、乙硫异烟胺	- 合用可增加毒性
	- 左旋醋美沙朵	- 增加心脏毒性
	- 甲氧苄啶、地西洋、茶碱、特比萘芬	- 可使这些药浓度增加
	- 美沙酮、美西律	- 可使这些药浓度降低
	- 口服避孕药	- 降低避孕效果
	- 苯妥英钠、左甲状腺素、环孢素、黄嘌呤类	- 可增加这些药在肝脏代谢
	- 对氨基水杨酸	- 降低本药血药浓度
	- β -受体阻断剂	- 可使 β -受体阻断剂血药浓度降低
	- 含抗组胺类药	- 可降低疗效
	- 酒精	- 肝毒性增加, 本药代谢增加
	- 食物	- 减少本药吸收
吡嗪酰胺	- 异烟肼、利福平	- 协同抗结核作用
	- 乙硫异烟胺	- 加强肝毒性
	- 环孢素	- 降低环孢素浓度
	- 苯妥英钠	- 增加苯妥英钠浓度及毒性
	- 齐多夫定	- 降低本药疗效
	- 别嘌呤醇、丙磺舒、秋水仙碱、磺吡酮	- 可降低这些药疗效
乙胺丁醇	- 乙硫异烟胺、神经毒性药物	- 可增加不良反应
	- 氢氧化铝	- 可减少本药吸收
	- 维拉帕米	- 可减少维拉帕米吸收
对氨基水杨酸钠	- 苯妥英钠	- 可增加苯妥英钠作用
	- 丙磺舒、磺吡酮	- 可使本药血药浓度增高
	- 异烟肼	- 可使异烟肼血药浓度升高
	- 水杨酸类	- 胃肠反应增加
	- 华法林	- 可使华法林血药浓度增加
	- 利福平	- 可使利福平浓度降低
	- 维生素 B ₁₂	- 可影响维生素 B ₁₂ 吸收

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
对氨基水杨酸钠	- 强心苷 - 甲氨蝶呤、乙硫异烟胺 - 氨苯甲酸 - 酒精	- 可使强心苷浓度降低 - 不良反应增加 - 相互拮抗 - 可消除本药的降脂作用
抗肿瘤药物		
环磷酰胺	- 别嘌醇、秋水仙碱 - 巴比妥、皮质激素 - 多柔比星 - 可卡因 - 琥珀胆碱	- 使这些药疗效降低,毒性增加 - 可使本药代谢物活性增加 - 心脏毒性增加 - 增加可卡因作用和毒性 - 神经肌肉抑制作用增强,呼吸暂停时间延长
雌莫司汀磷酸钠	- 含钙药物 - 各种活疫苗	- 可降低本药血药浓度 - 可增加活疫苗感染风险
卡莫司汀	- 西咪替丁 - 苯妥英钠 - 各种活疫苗	- 可加重骨髓抑制 - 可使苯妥英钠血浓度及药效下降 - 可增加活疫苗感染风险
洛莫司汀	- 同卡莫司汀	
尼莫司汀	- 其他抗肿瘤药	- 骨髓抑制加重
福莫司汀	- 相互作用尚不明确	
司莫司汀	- 氯霉素、氨基比林、磺胺类 - 皮质激素	- 可加重骨髓抑制 - 可加重免疫抑制
塞替派	- 尿激酶 - 琥珀胆碱 - 各种活疫苗	- 可增加本药在膀胱癌中的浓度 - 延长琥珀胆碱作用时间 - 可增加活疫苗感染风险
白消安	- 凯托米酮 - 环磷酰胺 - 对乙酰氨基酚、伊曲康唑 - 苯妥英 - 硫鸟嘌呤 - 各种活疫苗	- 血药浓度均增加 - 可降低环磷酰胺的清除 - 可增加本药浓度 - 可降低本药浓度 - 可发生肝结节状增生,食管静脉曲张,门脉高压 - 可增加活疫苗感染风险
氟尿嘧啶	- 亚叶酸 - α -干扰素 - 甲硝唑、西咪替丁、新霉素 - 氢氯噻嗪 - 左旋咪唑 - 他莫昔芬	- 可增加本药疗效和不良反应 - 可增加胃肠道不良反应 - 可增加本药浓度 - 可增加骨髓抑制 - 可增加肝毒性 - 增加血栓栓塞风险

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
氟尿嘧啶	- 长春瑞滨 - 华法林 - 别嘌呤醇 - 各种活疫苗	- 可增加不良反应 - 延长凝血时间 - 可减轻本药的骨髓抑制作用 - 增加活疫苗感染危险
巯嘌呤	- 别嘌呤醇、甲氨蝶呤、巴沙拉嗪、美沙拉嗪、奥沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶 - 肝毒性药物 - 华法林	- 可增加本药毒性 - 可致肝毒性增加 - 可降低华法林抗凝作用
羟基脲	- 各种活疫苗	- 可增加活疫苗感染风险
阿糖胞苷	- 四氢尿苷、胞苷、柔红霉素、多柔比星、环磷酰胺、亚硝脲 - 氟胞嘧啶 - 各种活疫苗	- 可使本药增效 - 可降低氟胞嘧啶疗效 - 可增加活疫苗感染风险
甲氨蝶呤	- 阿糖胞苷 - 水杨酸类、保泰松、磺胺类、苯妥英、四环素、氯霉素、氨苯甲酸、糖皮质激素、青霉素、丙磺舒 - 骨髓抑制剂(金制剂、青霉胺) - 巴比妥 - 氧化亚氮 - 氨苯蝶啶、乙胺嘧啶 - 氟尿嘧啶 - 门冬酰胺酶 - 先锋霉素、博来霉素、卡那霉素、羟基脲、巯嘌呤 - 胺碘酮 - 阴离子交换树脂、新霉素 - 华法林 - 阿维 A 酯、酒精 - 别嘌呤醇、秋水仙碱	- 可增加本药疗效 - 可增加本药浓度 - 可加重骨髓抑制 - 可加重脱发 - 可加重口腔炎 - 可加重不良反应 - 可产生拮抗作用 - 可使本药减效 - 可降低本药疗效 - 可加重毒性反应 - 降低本药浓度 - 可增强抗凝作用 - 易发生中毒性肝炎 - 可降低这些药疗效
枸橼酸他莫昔芬	- 氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤、长春新碱、多柔比星 - 溴隐亭、阿曲库铵、华法林 - 抗酸药、西咪替丁 - 雌素 - 他克莫司 - 丝裂霉素 - 雷藤内酯 - 别嘌呤醇	- 可提高疗效 - 可增强这些药的作用 - 使本药肠溶片提前分解, 胃肠反应增多 - 可影响本药效果 - 可抑制他克莫司代谢 - 发生溶血性血尿风险增加 - 使小鼠肿瘤生长加快 - 可加重本药肝毒性

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
枸橼酸他莫昔芬	- 其他细胞毒性药物	- 增加血栓栓塞风险
多柔比星	- 环磷酰胺、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、顺铂、亚硝脲 - 链佐星 - 肝毒性药物 - 阿糖胞苷 - 泛癸利酮、维生素 C、E - 各种活疫苗	- 有协同作用 - 半衰期延长 - 可增加肝毒性 - 可致坏死性结肠炎 - 可降低本药心脏毒性 - 可增加活疫苗感染风险
柔红霉素	- 氧烯洛尔 - 各种活疫苗	- 可增加心脏毒性 - 可增加活疫苗感染危险
博来霉素	- 顺铂 - 地高辛 - 苯妥英 - 各种活疫苗	- 可降低本药清除率 - 可降低地高辛疗效 - 可降低苯妥英浓度 - 可增加活疫苗感染风险
丝裂霉素	- 他莫昔芬 - 长春碱、长春瑞滨 - 多柔比星 - 维生素 C、B ₁ 、B ₆ - 各种活疫苗	- 增加溶血性尿毒症风险 - 可致突发肺毒性 - 可增加心脏毒性 - 可降低本药疗效 - 可增加活疫苗感染风险
长春新碱	- 甲氨蝶呤 - 门冬酰胺酶、异烟肼 - 非格司亭、沙莫司亭 - P450 3A4 抑制剂 - 齐多夫定 - 地高辛 - P450 3A4 诱导剂 - 伊曲康唑 - 各种活疫苗	- 可使细胞内甲氨蝶呤浓度增加 - 增加神经毒性 - 可致严重周围神经病变 - 本药浓度增高 - 增加血液毒性 - 降低地高辛疗效 - 降低本药疗效 - 增加神经毒性 - 可增加活疫苗感染风险
紫杉醇	- 奎奴普丁/达福普丁 - 曲妥珠单抗 - 顺铂 - 多柔比星 - 酮康唑 - 苯妥英、磷苯妥英	- 增加本药浓度及不良反应 - 有协同作用 - 增加本药浓度及毒性 - 可增加多柔比星浓度及毒性 - 可增加本药浓度 - 可降低本药浓度
高三尖杉酯碱	- 阿糖胞苷、 α -干扰素 - 有骨髓毒性抗癌药	- 协同作用 - 增加骨髓抑制

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
高三尖杉酯碱	- 蒽环类抗癌药	- 增加心脏毒性
顺铂	- 抗组胺药、吩噻嗪类、噻吨类 - 博来霉素 - 骨髓抑制药 - 抗惊厥药(卡马西平、磷苯妥英、苯妥英) - 多柔比星 - 锂剂 - 紫杉醇 - 硫辛酸 - 妥布霉素 - 各种活疫苗	- 可掩盖本药耳毒性 - 肾毒性增加 - 骨髓毒性增加 - 可降低这些药浓度 - 可导致白血病 - 可改变锂浓度 - 可增加紫杉醇浓度 - 可降低本药疗效 - 可损害肾功能及听力 - 可增加活疫苗感染风险
卡铂	- 环孢素 - 氨基糖苷类 - 苯妥英 - 甲氧氯普胺、5-羟色胺受体拮抗剂 - 各种活疫苗	- 增加免疫抑制作用 - 耳毒性增加 - 降低苯妥英的作用 - 可减轻本药的胃肠道反应 - 可增加活疫苗感染风险
门冬酰胺酶	- 泼尼松、促皮质素、长春新碱 - 硫唑嘌呤、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、环孢素、硫嘌呤、抗 CD3 单克隆抗体 - 甲氨蝶呤 - 各种活疫苗	- 本药不良反应增加 - 可提高本药疗效 - 可减少甲氨蝶呤毒性 - 可增加活疫苗感染风险
三氧化二砷	- 硫利达嗪、齐拉西酮	- 增加心脏毒性(QT 延长, 尖端扭转型室速, 心搏骤停)
盐酸昂丹司琼	- 地塞米松、甲氧氯普胺	- 增强止吐疗效
盐酸格拉司琼	- 地塞米松 - 酮康唑 - 食物	- 增强止吐疗效 - 可抑制本药代谢 - 可延迟本药吸收, AUC 减低, C _{max} 升高
心血管药物		
地高辛、西地兰、毒毛旋花子苷 K	- 奎尼丁、口服青霉素、四环素、红霉素、氯霉素、维拉帕米、地尔硫草、胺碘酮、丙胺太林、阿托品、哌唑嗪、尼卡地平、普罗帕酮、硝苯地平、卡托普利、吲哚美辛、螺内酯 - 对氨基水杨酸、硝普钠、抗酸药、止泻吸附药、甲氧氯普胺、硝酸甘油 - 排钾利尿剂	- 可使本药浓度升高 - 可使本药浓度降低 - 可使本药中毒可能性增加

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
地高辛、西地兰、毒毛旋花子苷 K	- 低镁	- 可降低洋地黄疗效,且易致中毒
	- 丙吡胺	- 有使心室率增快可能,不宜合用
	- 肝素	- 可部分抵消肝素抗凝作用
氨力农、米力农	- 硝酸异山梨酯	- 有协同作用
	- 洋地黄	- 可加强洋地黄正性肌力作用
	- 儿茶酚胺类	- 可增强疗效
	- ACEI、肼屈嗪、硝苯地平	- 可增强疗效
普罗帕酮	- 丙吡胺	- 可致低血压
	- 其他抗心律失常药	- 增加疗效,但也增加不良反应
	- 利托那韦、氟西汀、舍曲林	- 可使本药浓度升高
	- 地高辛、普萘洛尔、美托洛尔、华法林、环孢素、茶碱、地昔帕明	- 本药可使这些药浓度升高
	- 苯巴比妥、利福平	- 可使本药浓度降低
	- 降压药	- 可增加降压作用
	- 利多卡因	- 可增加中枢神经系统不良反应
美西律	- 多非利特	- 可延长 QTc
	- 其他抗心律失常药	- 可增强疗效,但不良反应也增加,与 Ib 类抗心律失常药不能合用
	- 利托那韦、碱化尿液药物、制酸药、西咪替丁	- 可使本药浓度升高
	- 甲氧氯普胺	- 可影响本药吸收速度,但吸收量不影响
	- 苯妥英、利福平、苯巴比妥、利福布汀、酸化尿液药物、吗啡	- 可使本药浓度降低
腺苷	- 茶碱	- 可使茶碱浓度升高
	- 双嘧达莫	- 可减少本药代谢,增强疗效并增加不良反应
	- 卡马西平	- 可加重传导阻滞
胺碘酮	- 茶碱、咖啡因	- 与本药相互拮抗
	- β -受体阻滞剂、钙离子拮抗剂	- 加重对窦房结、房室结和心肌收缩力的抑制
	- 其他延长 QT 的药物(吩噻嗪、三环抗抑郁药、索他洛尔)	- 进一步延长 QT,增加心律失常危险

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
胺碘酮	- 奎尼丁、阿普林定、普鲁卡因胺、氟卡尼、苯妥英钠	- 可增高这些药的血药浓度
	- 美西律	- 加重 QT 延长,少数可致尖端扭转型室速
	- 长春胺、舒托必利、红霉素、喷他咪、刺激性泻药	- 可致尖端扭转型室速
	- 地高辛、华法林、环孢素	- 可使这些药血药浓度升高
	- 单胺氧化酶抑制药	- 可使本药血药浓度升高
	- 排钾利尿剂	- 可增加低钾所致心律失常危险
	- 皮质激素、替可克肽、两性霉素 B	- 可致低钾血症
	- 光敏性药物	- 可增强光敏性药物作用
	- 同位素碘、锝	- 可抑制甲状腺摄取同位素
	- 其他降压药	- 降压疗效增强
盐酸特拉唑嗪	- 吡哌美辛及其他非甾体类抗炎药	- 降压疗效减弱
	- 雌激素、拟交感胺类	- 降压疗效减弱
多沙唑嗪	- 同盐酸特拉唑嗪	
盐酸乌拉地尔	- 利尿剂、 β -受体阻滞剂、血管扩张剂、钙离子拮抗剂	- 降压作用增强
	- β -受体阻滞剂	- 首剂低血压增加
	- 西咪替丁	- 可使本药血药浓度增加
	- 奥洛福林、 α -受体阻滞剂	- 可致严重低血压或心动过缓伴高血压
	- 乙醇	- 可增强本药降压作用
普萘洛尔	- 奎尼丁、普罗帕酮、利托那韦、齐留通、西咪替丁、甲氧氯普胺、环丙沙星、氟西汀、氯丙嗪、氟伏沙明、当归、呋塞米、胍屈嗪	- 可增加本药的血药浓度
	- 利多卡因、利扎曲坦、丙咪嗪、溴西洋、佐米曲坦、硫利达嗪、华法林	- 可增加这些药的血药浓度
	- 抗酸药、阴离子交换树脂、利福平、利福布汀、苯巴比妥	- 可降低本药的血药浓度
	- 地尔硫草、维拉帕米、右丙氧芬、奥洛福林、芬太尼	- 可引起严重低血压和(或)心动过缓
	- α_1 -受体阻滞剂	- 可加重首剂反应
	- 可卡因	- 增加血管阻力,降低冠脉血流
	- 泛影酸盐	- 可增加类过敏反应
	- 非甾体类抗炎药、麻黄碱	- 可降低降压疗效
	- 异丙肾上腺素、茶碱	- 可降低这些药疗效

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
普萘洛尔	- 利托君	- 相互拮抗
阿替洛尔	同普萘洛尔	
美托洛尔	同普萘洛尔	
比索洛尔	同普萘洛尔	
卡维地洛	- 其他降压药 - 西咪替丁、咪拉地尔 - 环孢素、地高辛 - 胺碘酮 - 醋甲胆碱 - 利福平、利福布汀 - 非甾体类抗炎药 - 芬太尼 - 可乐定、莫索尼定 - 利托君 - 奥洛福林 - 胰岛素、口服降糖药	- 有协同降压作用 - 可增高本药的血液浓度 - 可使这些药血液浓度升高 - 可致低血压,心动过缓,心脏停搏 - 产生协同收缩支气管作用 - 可使本药血液浓度降低 - 可减弱本药降压疗效 - 可致严重低血压 - 可致反跳性高血压 - 可相互拮抗 - 可致心动过缓伴高血压 - 可增加这些药疗效
卡托普利	- 利尿剂、其他降压药 - 保钾利尿剂 - 丙磺舒 - 别嘌呤醇 - 氯丙嗪、布比卡因 - 环孢素 - 硫唑嘌呤 - 锂制剂 - 非甾体类抗炎药、麻黄碱、抗酸药 - 食物	- 可有协同降压作用 - 可致高血钾 - 抑制肾脏对本药排泄 - 可致过敏反应 - 可致严重低血压 - 可使肾功能下降 - 可致严重贫血 - 血锂升高,肾毒性 - 可减弱本药降压疗效 - 可减少本药吸收
马来酸依那普利	- 氯米帕明 - 甲氧苄啶 - 二甲双胍 - 利福平 (余同卡托普利)	- 可增加氯米帕明毒性 - 可致高钾血症 - 可致高钾性乳酸酸中毒 - 可降低本药疗效
咪达普利	- 辣椒素 - 促红细胞生成素 (余同卡托普利)	- 可增加咳嗽发生率 - 需增加后者维持用量
盐酸贝那普利	同卡托普利	
西拉普利	同卡托普利	
雷米普利	- 口服降糖药(磺脲/双胍类) (余同卡托普利)	- 可能引起血糖过度降低

续表

附录

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
赖诺普利	同卡托普利	
培朵普利	同卡托普利	
福辛普利	- 抗酸药 (余同卡托普利)	- 可影响本药吸收
厄贝沙坦	- 利尿剂及其他降压药 - 保钾利尿剂 - 麻黄碱、伪麻黄碱	- 有协同降压作用 - 可致高血钾 - 减弱其降压疗效
缬沙坦	- 锂剂 (余同厄贝沙坦)	- 可增高血锂并增加其毒性
替米沙坦	- 锂剂 - 华法林 - 地高辛 (余同厄贝沙坦)	- 可增高血锂并增加其毒性 - 可使华法林血药浓度谷值轻度降低 - 可升高地高辛血药浓度
坎地沙坦	- 格列本脲 - 氢氯噻嗪 - 硝苯地平 - 华法林 (余同卡托普利)	- 可增加本药的血药浓度 - 氢氯噻嗪的 AUC 降低, 本药的生物利用度增加 - 本药可使硝苯地平 AUC 减少 - 本药可使华法林血药谷浓度轻度降低
硝普钠	- 其他降压药 - 多巴酚丁胺 - 西地那非 - 维生素 B ₁₂ - 拟交感胺类	- 有协同降压作用 - 可使心排量增加, 肺毛细血管楔嵌压降低 - 可加重本药的降压反应, 严禁合用 - 可预防本药所致的氰化物中毒反应及维生素 B ₁₂ 缺乏症 - 可使本药降压作用减弱
吲达帕胺	- 胺碘酮、洋地黄、阿司咪唑、苜普地尔、红霉素、卤泛群、喷他咪、舒托必利、特非那定、长春胺 - 多巴胺 - 其他降压药、巴氯芬、三环类抗抑郁药 - 锂剂 - 水杨酸盐、碘造影剂 - 二甲双胍 - 环孢素	- 可致心律失常 - 本药利尿作用增强 - 增加降压作用 - 增加血锂 - 可致急性肾衰 - 可致乳酸酸中毒 - 可致肾损害

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
吲达帕胺	- 皮质激素、替可克肽、拟交感胺、 非甾体类抗炎药 - 华法林	- 降压疗效减弱 - 抗凝作用减弱
利舍平	- 利尿剂及其他降压药 - 中枢神经抑制剂 - β -受体阻滞剂 - 胍乙啶 - 洋地黄、奎尼丁 - 拟肾上腺素类 - 左旋多巴 - 三环类抗抑郁药 - 布洛芬、育亨宾 - 美芬丁 - 乙醇	- 有协同降压作用 - 中枢抑制作用加重 - 心动过缓 - 心动过缓, 抑郁, 体位性低 血压 - 可致心律失常 - 可使后者作用延长 - 可使多巴胺耗竭而致帕金 森病发作 - 两者作用都减弱 - 可使本药降压作用减弱 - 可使美芬丁失效 - 可使中枢抑制加重
硝酸甘油	- 降压药、扩血管药 - 三环类抗抑郁药 - 普萘洛尔 - 氢麦角胺 - 西地那非 - 泮库溴铵 - 肝素 - 乙酰半胱氨酸 - 阿司匹林 - 乙酰胆碱、组胺 - 拟交感胺类 - 阿替普酶 - 吲哚美辛 - 酒精	- 可增强体位性降压作用 - 后者降低血压和抗胆碱作 用增强 - 有协同作用 - 可使氢麦角胺血药浓度升高 - 可致严重低血压, 严禁合用 - 可延长后者作用时间 - 可降低肝素抗凝作用 - 可使本药血药浓度升高 - 两者作用均增强 - 本药作用减弱 - 可减弱本药疗效 - 可使阿替普酶清除加快 - 可减弱本药的血管扩张 作用 - 可致血压过低
硝酸异山 梨酯	同硝酸甘油	
单硝酸异山 梨酯	同硝酸甘油	
曲美他嗪	- 洋地黄 - 地尔硫草	- 疗效增加 - 抗心绞痛作用增强
硝苯地平	- β -受体阻滞剂 - 芬太尼	- 有协同降压作用 - 可致严重低血压

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
硝苯地平	<ul style="list-style-type: none"> - 西咪替丁、环孢素、地拉费定、沙奎那韦、利托那韦、口服避孕药、安普那韦、奎奴普汀、葡萄柚汁、达福普汀、伊曲康唑、氟康唑、酮康唑、奥美拉唑 - 镁剂 - 地高辛、二甲双胍、苯妥英、他克莫司、长春新碱、茶碱、非甾体类抗炎药、华法林、丁咯地尔 - 奎尼丁、萘夫西林、利福平、麻黄碱、伪麻黄碱 - 去甲替林 	<ul style="list-style-type: none"> - 这些药物可使本药血药浓度升高 - 可致显著低血压和神经肌肉阻滞 - 本药可使这些药的血药浓度升高 - 可使本药血药浓度降低,疗效减弱 - 本药可降低其抗抑郁作用
尼群地平	同硝苯地平	
苯磺酸氨氯地平	<ul style="list-style-type: none"> - 锂 - 雌激素 - 磺吡酮 - 地高辛、酒精 (余同硝苯地平)	<ul style="list-style-type: none"> - 本药可增加锂毒性 - 可部分抵消降压疗效 - 使本药血药浓度降低 - 对本药血药浓度无影响
乐卡地平	<ul style="list-style-type: none"> - 表柔比星 - 圣约翰草 - 育亨宾 (余同硝苯地平)	<ul style="list-style-type: none"> - 有协同作用,可增加心脏毒性,可能引起心力衰竭 - 可减弱本药作用 - 可减弱本药作用
盐酸尼卡地平	同硝苯地平	
维拉帕米	<ul style="list-style-type: none"> - β-受体阻滞剂、丙吡胺 - 蛋白结合力高的药物 - 西咪替丁 - 卡马西平、环孢素、氨茶碱、奎尼丁、丙戊酸 - 麻黄碱、伪麻黄碱 - 酒精 	<ul style="list-style-type: none"> - 可使不良反应增加 - 可使本药血药浓度增加 - 可使本药血药浓度增加 - 本药可使这些药物血药浓度增加,毒性增强 - 可降低本药疗效 - 可增加本药降压疗效
地尔硫草	<ul style="list-style-type: none"> - β-受体阻滞剂、抗心律失常药 - 西咪替丁、阿普林定、利托那韦、沙奎那韦 - 硝苯地平、茶碱、他克莫司、卡马西平、苯妥英、三唑仑、咪达唑仑、肌松剂、阿芬太尼、地高辛、阿夫唑嗪 	<ul style="list-style-type: none"> - 不良反应增加 - 可使本药血药浓度升高 - 本药可使这些药的血药浓度升高,毒性增大

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
地尔硫草	- 阿司匹林、非甾体类抗炎药、华法林 - 利福平 - 麻黄碱、伪麻黄碱	- 出血不良反应增加 - 可使本药血药浓度降低 - 降低本药降压疗效
多巴胺	- 其他正性肌力药、血管扩张药、利尿剂、心脏活性药、单胺氧化酶抑制药、胍乙啶 - 三环类抗抑郁药 - 全麻药(环丙烷、卤代碳氢化物) - 苯妥英钠 - α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、硝酸酯	- 有协同作用 - 可致心律失常、高血压、心动过速 - 心律失常 - 可致低血压,心动过缓 - 相互拮抗
洛伐他汀	- 华法林 - 环孢素、红霉素、吉非贝齐、烟酸 - 阴离子交换树脂 - 普萘洛尔 - 食物	- 凝血酶原时间延长 - 可致横纹肌溶解和急性肾功能衰竭 - 减少本药吸收 - 可使本药 AUC 减少, C _{max} 降低 - 可增加本药吸收
辛伐他汀	- 地高辛 - 葡萄柚汁 (余同洛伐他汀)	- 可使地高辛浓度轻度升高 - 可使本药血药浓度升高
普伐他汀	- 抗酸药、西咪替丁 (余同洛伐他汀)	- 可影响本药血药浓度,但不影响疗效
氟伐他汀	- 西咪替丁、雷尼替丁、奥美拉唑 - 华法林 - 利福平、阴离子交换树脂	- 可使本药血药浓度升高 - 可使华法林作用增强 - 可使本药血药浓度降低
阿托伐他汀	- 环孢素、红霉素、伊曲康唑、奈法唑酮、利托那韦、沙奎那韦、茚地那韦、胺碘酮 - 地高辛 - 夫西地酸 - 阴离子交换树脂、果胶、抗酸剂、苯妥英、曲格列酮 - 葡萄柚汁	- 可使本药血药浓度升高,可致肌炎,横纹肌溶解 - 可使地高辛浓度升高 - 两者血药浓度均升高 - 可使本药血药浓度降低 - 可使本药血药浓度升高
非诺贝特	- 华法林 - 他汀类、其他贝特类	- 可增强抗凝效果 - 可增加肌病危险

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
非诺贝特	- 食物	- 增加本药吸收
吉非贝齐	- 华法林 - 他汀类、其他贝特类 - 降糖药	- 可增强抗凝效果 - 肌病风险增加 - 可增强降糖作用
鱼油	- 华法林、阿司匹林	- 可增加出血倾向
呼吸系统药物		
异丙肾上腺素	- 三环抗抑郁药 - 单胺氧化酶抑制剂、丙卡巴肼 - 洋地黄 - 钾盐 - 普萘洛尔 - 茶碱 - 甲苯磺丁脲	- 可增强本药升压作用 - 可增加本药不良反应 - 加剧心动过速 - 可致血钾升高,引起心律失常 - 与本药有拮抗作用 - 可降低茶碱血药浓度 - 可影响本药在体内代谢
硫酸沙丁胺醇	- 茶碱、其他肾上腺素能受体激动剂 - 洋库溴铵、维库溴铵 - 磺胺类 - β -受体阻滞剂 - 洋地黄类 - 皮质激素、利尿剂 - 单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药、抗组胺药、左旋甲状腺素 - 甲基多巴	- 有协同作用,但不良反应也增加 - 本药增加其神经肌肉阻滞程度 - 减少磺胺吸收 - 相互拮抗 - 增加心律失常危险 - 加重低血钾危险 - 增加本药不良反应 - 可致严重低血压
盐酸特布他林	- 其他肾上腺素能受体激动剂 - 单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药、抗组胺药、左旋甲状腺素 - 琥珀酰胆碱 - 胍乙啶 - 非保钾利尿剂 - β -受体阻滞剂 - 茶碱	- 疗效协同,不良反应增加 - 增加本药不良反应 - 增加后者的肌松作用 - 本药可减少胍乙啶的降压作用 - 增加毒副作用 - 相互拮抗 - 降低茶碱血药浓度
氨茶碱	- 其他茶碱类、麻黄碱 - 大环内酯类、喹诺酮类、克林霉素、林可霉素、西咪替丁、别嘌醇、普罗帕酮、妥卡尼、咖啡因、大蒜素、口服避孕药	- 不良反应增多 - 可使本药血药浓度升高,清除减慢

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
氨茶碱	<ul style="list-style-type: none"> - 稀盐酸、活性炭、泼尼松、利福平、异烟肼、呋塞米、异丙肾上腺素、苯妥英 - 普萘洛尔 - 氯胺酮 - 锂盐 - 青霉素 - 尼古丁 - 洋地黄 - 氟烷 	<ul style="list-style-type: none"> - 可降低本药血药浓度 - 本药疗效降低 - 促发惊厥 - 血锂浓度降低, 疗效降低 - 本药可使青霉素灭活、失效 - 增加本药代谢, 降低疗效 - 洋地黄毒性增加 - 易致心律失常
丙酸倍氯米松	<ul style="list-style-type: none"> - 胰岛素 - 碘 	<ul style="list-style-type: none"> - 与本药有拮抗作用 - 本药可影响甲状腺对碘的摄取、清除和转化
盐酸氨溴索	<ul style="list-style-type: none"> - 阿莫西林、氨苄西林、红霉素等 - β_2-受体激动剂、茶碱类 	<ul style="list-style-type: none"> - 有协同作用 - 有协同作用
消化系统药物		
氢氧化铝	<ul style="list-style-type: none"> - 西咪替丁、雷尼替丁 - 四环素类 - 华法林、奎宁、奎尼丁、氯丙嗪、普萘洛尔、吲哚美辛、异烟肼、铁盐、巴比妥类 - 洋地黄苷 - 别嘌醇 - 枸橼酸盐 - 肠溶片 	<ul style="list-style-type: none"> - 同时用可减少后两者的吸收 - 形成络合物影响吸收 - 同时用可影响这些药吸收 - 同时用影响吸收 - 减少后者吸收 - 可致血铝升高 - 可使肠溶片加速崩解, 增加胃肠刺激
西咪替丁	<ul style="list-style-type: none"> - 普萘洛尔、苯妥英钠、环孢素、吗氯贝胺、阿司匹林、卡马西平、美沙酮、他克林、维拉帕米、华法林、利多卡因、咖啡因、苯二氮草类、地高辛、奎尼丁 - 抗酸药、甲氧氯普胺、酮康唑 - 硫糖铝 - 卡托普利 - 氨基糖苷类 - 中枢抗胆碱药 - 卡莫司汀 	<ul style="list-style-type: none"> - 本药可使这些药血药浓度升高, 毒性增大 - 可使本药血药浓度降低 - 硫糖铝疗效降低 - 可引起精神症状 - 可致呼吸抑制或呼吸停止 - 可加重中枢神经毒性 - 可致骨髓抑制

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
西咪替丁	- 阿片类	- 在慢性肾衰者中可出现呼吸抑制,精神混乱,定向力障碍等不良反应
法莫替丁	- 丙磺舒 - 头孢布烯、咪达唑仑、茶碱 - 抗酸药 - 红霉素、头孢泊肟、环孢素、地拉费定、妥拉唑林、伊曲康唑、酮康唑 - 硝苯地平 - 尼古丁	- 可增高本药血药浓度 - 可增高这些药的血药浓度 - 可减少本药吸收 - 可降低这些药的血药浓度和疗效 - 可逆转硝苯地平的正性肌力作用 - 可降低本药疗效
雷尼替丁	- 苯妥英钠、普鲁卡因胺、格列吡嗪、格列本脲 - 抗酸药 - 维生素 B ₁₂ 、氨苯蝶啶、依诺沙星	- 可使这些药血药浓度升高 - 可减少本药吸收 - 可减少这些药的血药浓度
奥美拉唑	- 华法林、地西洋、苯妥英钠、硝苯地平、茶碱、安替比林 - 泼尼松 - 铁剂、四环素、氨苄西林、酮康唑 - 环孢素 - 维生素 C 或维生素 E	- 可使这些药血药浓度轻度升高,但无临床意义 - 降低泼尼松药效 - 本药可影响这些药吸收 - 环孢素血药浓度可升高或降低 - 联用可减少胃内亚硝酸胺生成
西沙必利	- 巴比妥类、溴泊多利、氟哌啶醇、环孢素、他克莫司 - 酮康唑、伊曲康唑、咪康唑、氟康唑、红霉素、克拉霉素、蛋白酶抑制剂(茚地那韦、利托那韦、安普那韦) - 苯二氮草、华法林、对乙酰氨基酚、H ₂ - 受体拮抗剂 - 地高辛 - 阿托品、苯扎托品、颠茄 - 左旋多巴 - 延长 QT 的药物(阿司咪唑、I a、III 类抗心律失常药、马普替林、阿米替林、莫西沙星、司帕沙星、加替沙星、匹莫齐特、舍吡啶、特非那定、特罗地林等) - 酒精	- 可增加这些药的血药浓度 - 可使本药血药浓度升高并可引起心脏毒性(QT 延长,尖端扭转型室速,心脏停搏等) - 加速这些药在小肠吸收 - 地高辛吸收减少,但无临床意义 - 可降低本药疗效 - 不良反应增加 - 禁止与本药合用 - 本药可增加乙醇吸收

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
西沙必利	- 葡萄柚汁	- 抑制本药在肝脏的首过代谢,使发生心脏毒性危险性增加
阿托品	- 异烟肼、哌替啶、奎尼丁 - 地高辛、维生素 B ₁₂ 、镁 - 解磷定、氯解磷定 - 抗组胺药、氯丙嗪、其他抗胆碱药 - 碱化尿液药物(含镁、钙制酸药、碳酸酐酶抑制剂、碳酸氢钠、枸橼酸盐等) - 单胺氧化酶抑制剂(呋喃唑酮、丙卡巴肼等) - 甲氧氯普胺 - 左旋多巴 - 硝酸甘油 - 抗酸药 - 酒精	- 有协同抗胆碱作用 - 本药可增加这些药吸收 - 有互补作用 - 可增加本药作用 - 本药排泄延迟,作用时间和(或)毒性增加 - 可发生兴奋、震颤、心悸等不良反应 - 可逆转本药引起的食管下段张力降低 - 使左旋多巴吸收减少 - 阿托品所致口干使硝酸甘油吸收减慢 - 影响本药吸收 - 对中枢抑制作用相加
甲氧氯普胺	- 对乙酰氨基酚、左旋多巴、四环素类、氨苄西林、地西洋、锂剂、麦角胺、奎尼丁 - 硫酸镁 - 中枢抑制药 - 地高辛 - 西咪替丁 - 阿扑吗啡 - 阿托品、丙胺太林 - 盐酸苯海索、苯海拉明 - 甲硝唑 - 吩噻嗪 - 乙醇	- 本药可使这些药吸收增加 - 协同利胆 - 镇静作用增强 - 后者吸收减少 - 后者生物利用度降低 - 相互拮抗 - 本药作用被减弱 - 对抗本药所致锥体外系症状 - 本药可减轻甲硝唑的胃肠不良反应 - 锥体外系不良反应加重 - 使乙醇吸收增加,中枢作用增强
酚酞	- 碳酸氢钠、氧化镁等碱性药物	- 尿液变色
乳果糖	- 新霉素 - 抗酸药	- 可提高对肝性脑病的疗效 - 降低本药疗效
多维乳酸菌	- 抗生素	- 合用抗生素治疗感染性腹泻可提高疗效

续表

附录

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
蒙脱石	- 诺氟沙星 - 红霉素	- 可提高对致病性细菌感染的疗效 - 本药可减轻红霉素的胃肠反应,提高红霉素的疗效
乳酶生	- 氨基酸、干酵母 - 抗菌药物、吸附剂 - 鞣酸蛋白、铋剂、酞剂、喹碘方、氯化亚汞	- 增强疗效 - 降低本药疗效 - 降低本药疗效
乳酸菌素	- 铋剂、鞣酸、活性炭、酞剂	- 可降低疗效
谷氨酸钾	- 精氨酸 - 皮质激素、ACTH - 库存血、含钾药物、保钾利尿剂、ACEI、环孢素、肝素	- 增强疗效 - 可降低本药补钾疗效 - 可致高钾血症
谷胱甘肽	- 磺胺类、四环素类 - 丝裂霉素	- 不宜合用 - 可减轻后者副作用
联苯双酯	- 肌苷	- 可减少本药降酶反跳现象
熊去氧胆酸	- 鹅去氧胆酸 - 口服避孕药 - 活性炭、含铝抗酸药、阴离子交换树脂	- 有协同作用 - 可降低本药疗效 - 可影响本药吸收
奥利司他	- 维生素 D、E、 β 胡萝卜素、环孢素	- 本药可减少这些药的吸收
西布曲明	- 其他中枢性食欲抑制剂 - 右美沙芬、氢麦角胺、麦角胺、芬太尼、锂剂、哌替啶、喷他佐辛、5-羟色胺再吸收抑制剂、5-羟色胺激动剂、色氨酸 - 酮康唑、红霉素、醋竹桃霉素、环孢素 - 单胺氧化酶抑制剂 - 苯丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱 - 食物	- 可引起严重高血压、心动过速 - 出现高 5-羟色胺状态,5-羟色胺综合征(高血压、低体温、肌阵挛、精神异常等) - 本药血药浓度增高 - 可致中枢神经系统毒性或 5-羟色胺综合征 - 可致高血压、心动过速 - 可降低本药代谢和血药浓度峰值,并延迟达峰时间,但对 AUC 无明显影响
奥曲肽	- 酮康唑 - 环孢素 - 西咪替丁	- 有协同作用,可降低皮质醇分泌 - 本药可减少环孢素吸收 - 本药可延缓西咪替丁吸收

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
奥曲肽	- 食物	- 本药可影响食物中脂肪的吸收
柳氮磺胺吡啶	- 保泰松 - 丙磺舒、抗凝药、苯妥英钠、口服降糖药、硫喷妥钠、甲氨蝶呤 - 利鲁唑 - 尿碱化药 - 洋地黄苷、维生素 B ₁₂ 、叶酸 - 抑制肠道菌群药物(各种广谱抗生素)、氨苄西林、硫酸亚铁、阴离子交换树脂、葡萄糖酸钙 - 环孢素 - 伤寒活疫苗	- 本药作用增强 - 可使本药血药浓度升高,毒性增大 - 增加肝毒性 - 促进本药排泄 - 本药影响这些药吸收 - 这些药可使本药血药浓度降低 - 本药可降低环孢素的血药浓度和疗效 - 同时使用可使疫苗疗效降低
血液系统药物		
硫酸亚铁	- 维生素 C、稀盐酸 - 西咪替丁、去铁胺、二巯丙醇、胰酶、胰脂酶 - 多巴类(左旋多巴、卡比多巴、甲基多巴)、四环素类、喹诺酮类、青霉胺、锌制剂 - 含碳酸氢钠、磷酸盐类及鞣质(如浓茶)的饮料、制酸药	- 可增加本药吸收,但也易致胃肠道反应 - 可影响本药吸收 - 本药可减少这些药的吸收 - 易产生沉淀而影响吸收
富马酸亚铁	同硫酸亚铁	
叶酸	- 维生素 B ₁ 、B ₆ 、C - 苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮 - 甲氨蝶呤、乙胺嘧啶 - 阴离子交换树脂 - 胰脂酶 - 柳氮磺胺吡啶	- 可抑制本药吸收 - 可降低这些药抗癫痫作用 - 相互降低疗效 - 可降低本药生物利用度 - 可干扰叶酸吸收 - 可减少本药吸收
维生素 K ₁	- 口服抗凝剂 - 水杨酸类、磺胺类、奎宁、奎尼丁、蔗糖铝、阴离子交换树脂、放线菌素 D	- 作用相互抵消 - 可影响本药疗效
氨甲苯酸	- 口服避孕药、苯唑西林、雌激素 - 其他凝血因子	- 有增加血栓形成倾向 - 有形成血栓可能
肝素钠	- 他巴唑、丙硫氧嘧啶 - 华法林	- 有协同作用 - 可致出血

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
肝素钠	- 阿司匹林、双嘧达莫、右旋糖酐 - 皮质激素、ACTH、利尿酸、tPA、尿激酶、链激酶	- 抑制血小板功能,可致出血 - 有增加出血危险
肝素钙	- 阿司匹林、右旋糖酐、双嘧达莫 - 格列吡嗪 - 硝酸甘油 - 硫酸鱼精蛋白 - 碱性药物 - 胰岛素	- 有增加出血风险 - 可发生低血糖反应 - 可干扰本药抗凝作用 - 与本药互相抵消 - 失去抗凝活性 - 本药可改变胰岛素对胰岛素受体的亲和力和(或)作用
依诺肝素	- 维生素 K、抗血小板聚集药、非甾体类抗炎药、右旋糖酐、磺吡酮、糖皮质激素	- 可增加出血风险
华法林钠	- 阿司匹林、保泰松、羟布宗、甲芬那酸、水合氯醛、氯贝丁酯、磺胺类、丙磺舒 - 氯霉素、别嘌醇、甲硝唑、西咪替丁、单胺氧化酶抑制药 - 减少维生素 K 吸收和影响凝血酶原合成的药物(如广谱抗生素、液体石蜡、阴离子交换树脂等) - 能促进本药与受体结合的药物(奎尼丁、甲状腺素、同化激素、苯乙双胍) - 大剂量阿司匹林、水杨酸类、前列腺素合成酶抑制剂、氯丙嗪、苯海拉明 - 丙硫氧嘧啶、二氮嗪、丙吡胺、口服降糖药、磺吡酮 - 链激酶、尿激酶 - 肾上腺皮质激素、苯妥英钠 - 制酸盐、轻泻药、灰黄霉素、利福平、格鲁米特、甲丙氨酯、维生素 K、口服避孕药、雌激素	- 使游离的本药增多,增强抗凝作用 - 可使本药代谢减少,血药浓度增加,抗凝疗效增加 - 增强本药抗凝作用 - 增强本药抗凝作用 - 干扰血小板功能,使本药抗凝作用更明显 - 本药抗凝作用增强 - 易致严重出血、不宜合用 - 可致胃肠道出血风险、一般不宜合用 - 可减弱本药的抗凝作用
尿激酶	- 肝素 (余同链激酶)	- 可使本药活性受抑制
链激酶	- 阿司匹林、吲哚美辛、双嘧达莫、保泰松、依替贝肽、华法林	- 增加出血风险

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
链激酶	- 肝素	- 本药可部分拮抗肝素的抗凝作用
阿替普酶	- 华法林、肝素、依替贝肽 - 硝酸甘油	- 增加出血风险 - 可降低本药的血药浓度,从而可能降低疗效
双嘧达莫	- 阿司匹林 - 肝素、华法林、头孢孟多、头孢替坦、普卡霉素、丙戊酸	- 有协同抗血小板作用 - 可增加出血风险
盐酸噻氯匹定	- 任何血小板聚集抑制剂、溶栓剂及导致低凝血酶原血症或血小板减少的药物 - 茶碱 - 地高辛 - 环孢素	- 可加重出血 - 可致茶碱血药浓度升高 - 可使地高辛浓度下降(约15%) - 本药可使环孢素血药浓度下降
硫酸氯吡格雷	- 华法林、肝素、溶栓药 - 萘普生、阿司匹林 - 月见草油、姜黄素、辣椒素、黑叶母菊、银杏属、大蒜、丹参等 - 阿替洛尔、硝苯地平、苯巴比妥、西咪替丁、雌二醇、地高辛、茶碱、制酸剂	- 可增加出血风险 - 可增加胃肠道出血风险 - 可增加出血风险 - 未见相互作用报告
内分泌系统药物		
氢化可的松	- 拟胆碱药(新斯的明) - 维生素 E、K - 维生素 C - 维生素 A - 氨茶碱 - 非甾体类抗炎药 - 避孕药、雌激素 - 强心苷 - 对乙酰氨基酚 - 蛋白同化激素	- 可增强后者疗效 - 可增强本药的抗炎效应、减轻反跳 - 减少皮下出血 - 减轻创面愈合延迟 - 本药可增高茶碱血药浓度 - 抗炎作用增强,但致溃疡作用也增加 - 可增加本药治疗作用和不良反应 - 提高强心疗效,但毒性和致心律失常增加 - 肝毒性增强 - 可增加水肿、痤疮

续表

附录

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
氢化可的松	<ul style="list-style-type: none"> - 两性霉素 B、碳酸酐酶抑制剂 - 胰岛素 - 阿托品 - 三环类抗抑郁药 - 异丙基肾上腺素 - 单胺氧化酶抑制剂 - 免疫抑制剂 - 苯妥英钠、苯巴比妥 - 生长激素 - 奎宁 - 抗凝剂、神经肌肉阻滞剂 - 甲状腺素、麻黄碱、利福平、水杨酸盐 - 异烟肼、美西律 - 阴离子交换树脂 	<ul style="list-style-type: none"> - 易致严重低血钾、低血钙和骨质疏松 - 减弱胰岛素作用 - 可致眼压增高 - 可使本药引起的精神症状加重 - 可使心脏毒性加重 - 可诱发高血压危象 - 可诱发感染 - 可使本药血药浓度降低 - 本药可抑制后者的促生长作用 - 可减弱奎宁抗疟作用 - 可降低这些药的作用 - 可降低本药血药浓度 - 可降低这些药血药浓度 - 可减少本药吸收
地塞米松	<ul style="list-style-type: none"> - 制酸药 - 氨鲁米特 <p>(余同氢化可的松)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 可降低本药吸收 - 可抑制肾上腺皮质功能, 加速本药代谢, 使其半衰期缩短 2 倍
泼尼松	<ul style="list-style-type: none"> - 酮康唑 <p>(余同氢化可的松)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 可增加本药的血药浓度
泼尼松龙	同氢化可的松	
促皮质激素	<ul style="list-style-type: none"> - 可的松、醛固酮、去氧皮质酮 - 吲哚美辛、水杨酸盐类 - 依他尼酸、呋塞米、噻嗪类 - 两性霉素 B - 活疫苗 - 结核菌素 	<ul style="list-style-type: none"> - 本药可增加这些药的清除率 - 增加这些药从肾清除, 并增加胃肠道溃疡风险 - 增加钾丢失 - 增加钾丢失, 削弱肾上腺皮质对本药的反应 - 降低人体对活疫苗免疫应答, 增加活疫苗感染风险 - 可使机体反应降低

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
正规胰岛素	<ul style="list-style-type: none"> - 口服降糖药、雄激素、单胺氧化酶抑制剂、非甾体类抗炎药、华法林、水杨酸盐、磺胺类、甲氨蝶呤、氯喹、奎尼丁、奎宁 - ACEI、溴隐亭、氯贝特、酮康唑、锂、甲苯达唑、维生素 B₆、茶碱 - β-受体阻滞剂 - 奥曲肽 - 某些钙通道阻滞剂、可乐定、达那唑、二氮嗪、生长激素、肝素、H₂-受体拮抗剂、大麻、吗啡、尼古丁、磺吡酮 - 糖皮质激素、ACTH、胰升血糖素、雌激素、口服避孕药、甲状腺素、肾上腺素、噻嗪类、利尿剂、苯乙丙胺、苯妥英钠 - 酒精 	<ul style="list-style-type: none"> - 可使胰岛素水平升高,增强降血糖作用 - 可增强降血糖作用 - 可掩盖低血糖症状 - 可抑制胰岛素分泌 - 可升高血糖,胰岛素应加量 - 可升高血糖,胰岛素应加量 - 增强本药作用
格列本脲	<ul style="list-style-type: none"> - 丙磺舒、别嘌醇、西咪替丁、雷尼替丁、抗凝剂、氯霉素、咪康唑、水杨酸盐、贝特类降脂药、胍乙啶、奎尼丁、单胺氧化酶抑制剂、β-受体阻滞剂、其他降血糖药 - 皮质激素、雌激素、噻嗪类利尿剂、苯妥英钠、利福平 - 乙醇 	<ul style="list-style-type: none"> - 可增加低血糖风险 - 可升高血糖,需增加本药剂量 - 可致低血糖、腹痛、恶心、呕吐、头痛、面部潮红
格列齐特	同格列本脲	
格列吡嗪	同格列本脲	
格列喹酮	同格列本脲	
格列美脲	同格列本脲	
二甲双胍	<ul style="list-style-type: none"> - 磺酰脲类、胰岛素 - 华法林 - 西咪替丁 - 树脂类 	<ul style="list-style-type: none"> - 有协同降血糖作用 - 可加强华法林抗凝作用 - 可增强本药血药浓度 - 可减少本药吸收
阿卡波糖	<ul style="list-style-type: none"> - 其他降糖药 - 抗酸药、阴离子交换树脂、肠道吸附剂、消化酶类 - 地高辛 	<ul style="list-style-type: none"> - 可致低血糖 - 可减弱本药作用 - 可影响地高辛生物利用度
马来酸罗格列酮	未发现重要的药物相互作用	

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
瑞格列奈	<ul style="list-style-type: none"> - 二甲双胍、单胺氧化酶抑制药、非选择性β-受体阻滞剂、ACEI、非甾体类抗炎药、奥曲肽、促进合成代谢激素、酮康唑、伊曲康唑、氟康唑、红霉素 - 利福平、卡马西平、苯巴比妥 - 口服避孕药、噻嗪类、皮质激素、甲状腺素、拟交感神经药 - 酒精 - 食物 	<ul style="list-style-type: none"> - 可降低血糖浓度 - 可降低本药的血药浓度 - 可减弱本药降血糖作用 - 增强本药降血糖作用 - 可延长本药的达峰时间和半衰期
那格列奈	<ul style="list-style-type: none"> - 葡萄甘露聚糖 - 芦荟、苦瓜、硫辛酸、桉树属植物、车前草、圣约翰草、瓜胶 - 脂肪餐 	<ul style="list-style-type: none"> - 可加强降血糖作用 - 增加低血糖危险 - 可显著降低本药血药浓度
左甲状腺素	<ul style="list-style-type: none"> - 卡马西平、苯妥英钠 - 苯妥英钠、华法林 - 三环类抗抑郁药 - 口服避孕药 - 阴离子交换树脂 - β-受体阻滞剂 	<ul style="list-style-type: none"> - 可加快本药从血浆蛋白中置换出来 - 可增强这些药作用 - 两者疗效及毒性均增加 - 需增加本药用量 - 可减少本药吸收 - 可减少外周组织中 T_3 向 T_4 转化
甲硫咪唑	<ul style="list-style-type: none"> - 抗凝药 - 高碘食物 	<ul style="list-style-type: none"> - 可降低抗凝药敏感性从而降低抗凝疗效 - 可使本药需要量增加
丙硫氧嘧啶	<ul style="list-style-type: none"> - 抗凝药 - 磺胺类、对氨基水杨酸、保泰松、巴比妥类、酚妥拉明、妥拉唑林、维生素 B_{12}、磺酰脲类 - 含碘药物、食物 	<ul style="list-style-type: none"> - 可增强抗凝作用 - 有协同抑制甲状腺功能作用 - 可加重病情,使本药需要量增加,用药时间也需延长
降钙素	<ul style="list-style-type: none"> - 抗酸药、导泻药 - 氨基糖苷类 	<ul style="list-style-type: none"> - 可影响本药吸收 - 可诱发低钙血症
秋水仙碱	<ul style="list-style-type: none"> - 中枢神经系统抑制药、拟交感神经药 - 灰黄霉素 - 糖皮质激素、维生素 B_6、肌苷酸钠、甘露醇 - 半胱甲酯 	<ul style="list-style-type: none"> - 可使疗效加强 - 可加重血卟啉代谢障碍 - 可减轻毒性反应 - 可减轻本药渗漏所致皮下组织坏死

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
秋水仙碱	- 维生素 B ₁₂ - 氯丙嗪 - 石蒜	- 本药可致维生素 B ₁₂ 吸收不良 - 可减弱本药的作用 - 两者在抗肿瘤方面有交叉耐药性
别嘌醇	- 苯溴马隆 - 去羟肌苷 - 丙磺舒 - 秋水仙碱 - 甲苯磺丁脲 - 茶碱、华法林 - 吡嗪酰胺、乙胺丁醇、肾上腺素、制酸剂 - 铁盐 - 阿莫西林、氨苄西林 - 环磷酰胺、巯嘌呤 - 阿糖腺苷 - ACEI、氨氯地平 - 乙醇、茶、咖啡	- 有协同排尿酸疗效 - 可增加去羟肌苷生物利用度 - 可增高本药的血药浓度 - 可提高疗效 - 可致血糖过低 - 可使这些药血药浓度增加 - 可降低本药疗效 - 可致含铁血黄素沉着症 - 皮疹发生率增加 - 本药可增加这些药毒性 - 可致神经功能紊乱 - 可致史-约综合征、皮疹 - 可降低本药疗效
丙磺舒	- 口服降糖药、磺胺类、青霉素、头孢菌素 - 别嘌醇 - 阿司匹林或其他水杨酸盐 - 氯噻酮、依他尼酸、呋塞米、吡嗪酰胺、噻嗪类 - 呋喃妥因 - 酒精	- 本药可增加这些药的血药浓度, 疗效和毒性均增加 - 本药疗效增强, 而别嘌醇疗效减弱 - 可抑制本药排尿酸作用 - 可降低本药疗效 - 呋喃妥因在尿中抗感染疗效降低 - 可降低本药疗效
苯溴马隆	- 别嘌醇 - 华法林 - 阿司匹林、其他水杨酸盐、吡嗪酰胺 - 酒精	- 有排尿酸协同作用 - 增加出血危险 - 可减弱本药作用 - 可诱发急性尿酸性肾病
抗变态反应药		
氯苯那敏	- 中枢神经系统抑制药 - 奎尼丁	- 可增强本药中枢抑制和抗组胺作用 - 可增强本药抗胆碱作用

续表

附录

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
氯苯那敏	<ul style="list-style-type: none"> - 金刚烷胺、氟哌啶醇、抗胆碱药、三环类抗抑郁药、吩噻嗪类、拟交感胺、氯喹 - 苯妥英钠 - 普萘洛尔 - 哌替啶、阿托品 - 酒精 	<ul style="list-style-type: none"> - 可增强这些药的药效 - 可引起苯妥英钠蓄积中毒 - 相互拮抗 - 不宜合用 - 可增强本药抗组胺和中枢抑制作用
苯海拉明	<ul style="list-style-type: none"> - 西咪替丁 - 单胺氧化酶抑制剂 - 镇静催眠药 - 对氨基水杨酸 - 链霉素、其他氨基糖苷类及其他耳毒性药物(如依他尼酸) - 肝素 - 肾上腺素能神经阻滞药 - 三氟拉嗪、甲氧氯普胺 - 巴比妥类、磺胺醋酸钠 - 酒精 - 绿茶 	<ul style="list-style-type: none"> - 可增强抗过敏疗效 - 不良反应增加 - 不宜合用 - 可降低后者血药浓度 - 掩盖这些药的耳毒性症状 - 抗凝作用减弱 - 相互拮抗 - 可缓解后者引起的锥体外系症状 - 可影响后者吸收 - 对智力和运动能力损害加大 - 可改善本药导致的嗜睡、头痛、头晕
异丙嗪	<ul style="list-style-type: none"> - 其他中枢神经抑制药 - 碳酸氢钠等碱性药物 - 溴苄胺、异唑胍、胍乙啶 - 阿托品类(抗胆碱药) - 多黏菌素 B - 氯化铵 - 顺铂、水杨酸类、万古霉素、巴龙霉素、氨基糖苷类 - 肾上腺素 - 酒精 	<ul style="list-style-type: none"> - 相互增强效应 - 可使本药血药浓度升高 - 后者降压效应增强 - 抗毒蕈碱样效应增强 - 可发生严重窒息 - 可加速本药排泄 - 可掩盖耳毒性 - α 作用被阻断,使 β 作用占优势 - 中枢抑制作用增强
氯雷他定	<ul style="list-style-type: none"> - 其他中枢神经系统抑制剂、三环类抗抑郁药 - 单胺氧化酶抑制剂(异卡波肼、帕吉林、苯乙肼、苯环丙胺) - 酒精 	<ul style="list-style-type: none"> - 可致严重嗜睡 - 可增加本药的不良反应 - 可致严重嗜睡

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
阿司咪唑	- 红霉素、酮康唑、咪康唑、伊曲康唑、特比萘芬	- 可致尖端扭转型室速
	- 西沙必利	- 可致尖端扭转型室速、室颤,禁止合用
	- 交沙霉素、克拉霉素、醋竹桃霉素、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、奈法唑酮、齐留通	- 可升高本药的血药浓度,并致心脏严重不良反应,禁止合用
	- 索他洛尔、司氟沙星、奎宁、多拉司琼、匹莫齐特、伊布利特、卤泛群、特非那定	- 可致 QTc 延长、禁止合用
	- 食物	- 明显降低生物利用度
赛庚啶	- 反苯环丙胺、异卡波肼、帕吉林、苯乙肼、丙卡巴肼、呋喃唑酮	- 本药作用和毒性均增强
	- 促甲状腺素	- 可使血清淀粉酶和催乳素水平升高
	- 中枢神经系统抑制药	- 可增强中枢抑制
	- 阿托品类	- 阿托品样反应增加
	- 吩噻嗪类(如氯丙嗪)	- 增强室性心律失常危险,严重者可致尖端扭转型室速
	- 吗啡	- 本药可降低吗啡的镇痛作用
	- 酒精	- 可增强本药的中枢抑制作用
免疫调节药		
青霉胺	- 抗疟药、金制剂、免疫抑制剂、保泰松	- 血液和肾毒性增加
	- 铁剂	- 本药吸收减少 2/3
	- 维生素 B ₆	- 相互拮抗
	- 地高辛	- 地高辛浓度可明显降低
	- 抗酸药	- 可减少本药吸收
	- 吡唑类	- 血液系统不良反应增加
	- 食物	- 本药吸收减少 50%
环孢素	- 雌激素、雄激素、西咪替丁、地尔硫草、红霉素、酮康唑	- 本药血药浓度升高
	- 非甾体类抗炎药	- 可增加肾衰竭危险
	- 库血、保钾利尿剂	- 血钾升高
	- 肝酶诱导剂(利福平、苯巴比妥等)	- 使本药血药浓度降低

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
环孢素	<ul style="list-style-type: none"> - 皮质激素、硫唑嘌呤、苯丁酸氮芥、环磷酰胺 - 洛伐他汀 - 维拉帕米、柳氮唑酮 - 肾毒性药物 - 抗结核药 	<ul style="list-style-type: none"> - 可增加感染和患淋巴细胞增生性疾病风险 - 增加肌病和急性肾衰的危险 - 使本药血药浓度升高, 毒性增加 - 加重肾毒性 - 可降低本药的血药浓度
雷帕霉素 (西罗莫司)	<ul style="list-style-type: none"> - 溴隐亭、西咪替丁、西沙必利、克拉霉素、克霉唑、环孢素、达那唑、地尔硫草、红霉素、磺胺异噁唑、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、甲氧氯普胺、尼卡地平、茚地那韦、利托那韦、安普那韦、醋竹桃霉素、维拉帕米 - 伏立康唑 - 卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、磷苯妥英、利福布丁、利福喷丁、利福平、圣约翰草 - 活疫苗 - 泼尼松龙 - 高脂饮食 - 葡萄柚汁 	<ul style="list-style-type: none"> - 可加重本药不良反应 - 可增加本药血药浓度, 禁止合用 - 可降低本药疗效 - 可降低活疫苗疗效 - 增加后者半衰期和血药峰浓度 - 达峰时间延长 3.5 倍, 血药峰浓度降低 34%, AUC 增加 35% - 可增加本药血药浓度, 增加不良反应
硫唑嘌呤	<ul style="list-style-type: none"> - 多柔比星 - 氯霉素、氯喹、复方磺胺甲噁唑 - 环孢素 - 卡托普利 - 别嘌呤醇 - 门冬酰胺酶 - 华法林 - 皮质激素 - 泼尼松 - 硒 - 非去极化型肌松剂 - 活疫苗 	<ul style="list-style-type: none"> - 增加肝毒性 - 增加骨髓毒性 - 降低环孢素血药浓度 - 可致血细胞减少 - 本药用量应减少 1/4 ~ 1/3 - 可提高疗效 - 减弱抗凝作用 - 可减少激素用量 - 增加疗效, 但出血增多 - 减轻本药所致肝损伤 - 减弱肌松剂疗效 - 增加活疫苗感染风险
胸腺肽 α_1	<ul style="list-style-type: none"> - 干扰素 α 	<ul style="list-style-type: none"> - 可增强免疫应答

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
雷公藤总苷	- 激素	- 可增强疗效
基因工程干扰素 $\alpha-2a$	- 安眠药、镇静药 - 卡托普利、依那普利、齐多夫定 - 苯巴比妥 - 茶碱 - 活疫苗	- 可增强本药对中枢神经系统的毒副作用 - 可致粒细胞、血小板减少和贫血 - 增加苯巴比妥血药浓度 - 本药可致茶碱中毒 - 增加活疫苗感染风险
基因工程干扰素 $\alpha-2b$	- 醋硝香豆素 - 阿地白介素 - 苯巴比妥 - 齐多夫定 - 茶碱 - 活疫苗	- 增强抗凝作用 - 增加超敏反应风险 - 增加苯巴比妥血药浓度 - 增加血液毒性 - 可致茶碱中毒 - 增加活疫苗感染风险
泌尿系统用药		
呋塞米	- 多巴胺 - 非去极化肌松药 - 氯贝丁酯 - 降压药 - 两性霉素、氨基糖苷类 - 锂剂 - 抗组胺药 - 水合氯醛 - 碳酸氢钠 - 头孢噻啉、头孢噻吩、头孢乙腈 - 苯巴比妥类、麻醉药 - 洋地黄 - 阿司匹林 - 卡托普利 - 皮质激素、促皮质素、雌激素 - 非甾体类抗炎药 - 拟交感神经药物、抗惊厥药、丙磺舒 - 治痛风药、降血糖药、抗凝药、抗纤溶药 - 苯妥英钠 - 酒精 - 味精	- 利尿作用增强 - 可加强后者作用 - 两药作用均增强 - 可增强降压作用 - 增加肾毒性、耳毒性 - 增加肾毒性 - 增加耳毒性 - 可致出汗、面色潮红和血压升高 - 可致低氯性碱中毒 - 增加肾毒性 - 易致体位性低血压 - 易致心律失常 - 可使后者排泄减少 - 偶可致肾功能恶化 - 可减弱本药利尿作用 - 减弱利尿作用, 增加肾损害机会 - 利尿作用减弱 - 本药可降低这些药的疗效 - 可降低本药作用 50% - 可增强利尿降压作用 - 可协同排钾

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
布美他尼	同呋塞米	
氢氯噻嗪	- 降压药(ACEI、ARB、CCB等) - 多巴胺 - 单胺氧化酶抑制剂 - 阿替洛尔 - 溴丙胺太林 - 非去极化肌松剂 - 维生素D - 二氮嗪 - β -受体阻滞剂 - 锂剂 - 碳酸氢钠 - 金刚烷胺 - 酮色林 - 吩噻嗪类 - 苯巴比妥类、ACEI - 皮质激素、ACTH、雌激素、两性霉素B - 非甾体类抗炎药 - 阴离子交换树脂 - 拟交感胺类 - 氯磺丙脲 - 抗凝剂 - 降糖药 - 乌洛托品 - 抗痛风药 - 羟丁酸钠、利托君、洋地黄类、胺碘酮 - 甲氧苄啶 - 丙磺舒 - 氯化钠 - 酒精 - 食物 - 咸食	- 利尿、降压作用增强 - 利尿作用增强 - 降压作用增强 - 协同降压 - 增加本药吸收 - 可增强后者作用(因低钾) - 可升高血钙 - 可升高血糖 - 增加对血脂、尿酸和血糖的影响,降压作用增强 - 升高血锂浓度 - 增加低氯性碱中毒风险 - 可致肾毒性 - 可致室性心律失常 - 可致严重低血压或休克 - 可致低位性低血压 - 可减弱本药利尿作用,增加低钾风险 - 降低本药利尿作用,增加肾毒性,引起或加重痛风 - 可减少本药吸收 - 利尿作用减弱 - 可降低血钠浓度 - 减弱抗凝作用 - 减弱降糖作用 - 疗效降低 - 后者疗效降低,需加量 - 可致严重低钾,增加洋地黄毒性 - 易致低钠血症 - 可使后者作用减弱 - 可使利尿作用减弱 - 易致体位性低血压 - 增加本药吸收 - 拮抗本药降压利尿作用
螺内酯	- 多巴胺 - 降压药	- 增强本药利尿作用 - 可增强利尿、降压作用

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
螺内酯	- 含钾药物、库血、ACEI 类、ARB 类、环孢素	- 可致高钾血症
	- 地高辛	- 可致地高辛中毒
	- 氯化铵	- 可致代谢性酸中毒
	- 肾毒性药物	- 可增加肾毒性
	- 非甾体类抗炎药	- 可降低本药利尿作用, 增加肾毒性
	- 葡萄糖胰岛素液、碱剂、钠型降钾交换树脂	- 减少高钾血症
	- 皮质激素、ACTH	- 减弱本药利尿作用, 拮抗本药潴钾作用
	- 雌激素	- 减弱本药利尿作用
	- 甘珀酸钠、甘草类	- 减弱本药利尿作用
	- 拟交感神经药物	- 降低本药的降压作用
	- 噻嗪类利尿剂	- 增强利尿、抵消后者排钾作用
	- 阴离子交换树脂	- 可致高氯性代谢性酸中毒
	- 锂剂	- 加重锂中毒
	- 降糖药	- 使降糖作用减弱
	- 抗凝剂	- 减弱抗凝作用
	- 右丙氧芬	- 可致男性乳房女性化和皮疹
氨苯蝶啶	- 螺内酯	- 可致高钾
	- 噻嗪类及襻利尿剂	- 可致血尿酸升高
	- 降糖药	- 降糖作用减弱
	- β -受体阻滞剂	- 可增加对血脂、血糖、尿酸的影响
	- 完全胃肠道外营养	- 可致代谢性酸中毒
	- 锂剂	- 可使血锂升高
	- 洋地黄毒苷	- 可使后者生物转化增加, 疗效降低
	- 雷尼替丁	- 可减少本药在胃肠道吸收, 抑制其在肝脏代谢并降低肾清除率
	(余同螺内酯)	
阿米洛利	- 碘造影剂	- 增加急性肾功能不全危险
	- 抗精神病药	- 增加直立性低血压危险
	- 他克莫司	- 易发生致死性高钾血症
	- 螺内酯	- 易致高钾血症
	- 排钾利尿剂	- 在肾功能不全者仍有发生低钾或高钾可能
	(余同螺内酯)	

续表

附录

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
甘露醇	- 利尿剂、碳酸酐酶抑制剂 - 洋地黄 - 两性霉素 B - 秋水仙碱、顺铂、亚硝脲、丝裂霉素	- 增强利尿、降眼压作用 - 可增加洋地黄毒性(与低钾有关) - 可减轻后者的肾损害 - 可减轻这些药的毒性
盐酸黄酮哌酯	- 其他抗毒蕈碱作用药物(如金刚烷胺、抗组胺药、吩噻嗪类、三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂) - 拟交感神经药	- 可增强抗毒蕈碱作用 - 相互抑制
奥昔布宁	- 呋喃妥因 - 阿托品 - 西沙必利、氯米帕明 - 普鲁卡因	- 有协同作用 - 疗效和不良反应均增加 - 可降低后两者疗效 - 对窦房结有协同抗迷走神经作用
生殖系统用药		
非那雄胺	- ACEI、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、利尿剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、非甾体类抗炎药	- 合并使用不产生相互作用
普适泰(舍尼通)	尚不明确	
坦洛新	- 西咪替丁 - β -受体阻滞剂 - 食物	- 可增加本药的血药浓度 - 可增加低血压风险 - 可减少本药吸收,降低生物利用度
甲睾酮	- 华法林 - 环孢素 - 皮质激素 - 氨苄西林、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、扑米酮、利福平	- 可增加华法林疗效,使出血风险增加 - 可增加环孢素的不良反应 - 可加重水肿 - 本药疗效降低
丙酸睾酮	同甲睾酮	
苯丙酸诺龙	- 华法林 - 口服降糖药、胰岛素 - 皮质激素 - 有肝毒性药物	- 可增加抗凝活性 - 可增加降糖作用 - 水肿和痤疮增加 - 肝毒性增加
达那唑	- 华法林 - 胰岛素 - 环孢素	- 容易发生出血 - 容易对本药产生耐药性 - 可增加环孢素不良反应

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
达那唑	- 皮质激素 - 氨苄西林、卡马西平、苯巴比妥、 苯妥英钠、扑米酮、利福平	- 可加重水肿 - 可降低本药疗效
氟他胺	- 促性腺激素释放激素类似物(如 醋酸亮丙瑞林等) - 华法林	- 可增加疗效 - 可增加出血倾向
枸橼酸 西地那非	- 硝酸酯类 - 硝普钠 - CYP450 3A4 酶抑制药(如酮康 唑、伊曲康唑、红霉素、西咪替丁) - HIV 蛋白酶抑制剂(沙奎那韦、利 托那韦) - 襻利尿剂、保钾利尿剂、非选择性 β -受体阻滞剂 - CYP450 3A4 诱导药(利福平) - CYP450 2C9 抑制药(甲苯磺丁 脲、华法林) - CYP450 2D6 抑制剂(选择性5-羟 色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁 药)、噻嗪类利尿剂、ACEI、酒精 - 肝素 - 阿司匹林、抗酸剂 - 高脂饮食	- 可使血压极度下降,应禁止 合用 - 可增强硝普钠抗血小板聚 集作用 - 本药 AUC 升高,清除率降 低,因而作用增强 - 本药 C _{max} 和 AUC 增高,而 沙奎那韦和利托那韦的药 代动力学不受影响 - 可使本药活性代谢药物 N-去甲基西地那非的 AUC 分别增加 62% 和 102%,但不引起临床变化 - 可降低本药血药浓度 - 未见明显相互作用 - 无相互影响 - 出血时间延长有叠加 - 无影响 - 减少本药吸收速率
雌二醇	- 钙剂 - 三环类抗抑郁药 - 卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、 扑米酮、利福平 - 华法林 - 降压药 - 他莫昔芬	- 本药可增加钙剂吸收 - 增加不良反应,降低疗效 - 降低雌二醇疗效 - 可降低华法林疗效 - 可降低疗效 - 可降低疗效
尼尔雌醇	同雌二醇	
炔雌醇	- 维生素 C - 吸烟 (余同雌二醇)	- 可提高本药的生物利用度 - 可增加心血管不良反应
己烯雌酚	同雌二醇	

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
结合雌激素	同雌二醇	
黄体酮	- 苯巴比妥	- 可降低本药作用
炔诺酮	- 利福平、氯霉素、氨苄西林、苯巴比妥、苯妥英钠、扑米酮、甲丙氨酯、氯氮草、非那西丁、保泰松 - 维生素 C - 吸烟	- 可使本药失效, 避孕失败, 子宫内膜突破性出血增加 - 能增强避孕效果 - 并发心血管疾病增多(如心肌梗死)
米非司酮	- 酮康唑、伊曲康唑、红霉素 - 利福平、皮质激素、苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平 - 灰黄霉素、非甾体类抗炎药	- 可升高本药血药浓度 - 可降低本药血药浓度 - 不能合用
溴隐亭	- 氟哌啶醇、洛沙平、甲基多巴、甲氧氯普胺、吗茛酮、单胺氧化酶抑制剂(呋喃唑酮、丙卡巴肼、司来吉兰)、吩噻嗪类、H ₂ - 受体阻滞剂、利舍平、硫蒽等 - 左旋多巴 - 麦角生物碱 - 口服避孕药 - 酒精	- 可升高血清催乳素水平、干扰本药作用、剂量需调整 - 有协同作用 - 偶可使高血压加重 - 可致闭经或溢乳, 不宜同时用 - 可出现双硫仑样反应
尿促性素	- 醋酸戈那瑞林 - 氯米芬 - 绒毛促性腺激素	- 不宜合用 - 可减少本药用量 50%, 同时可降低卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生率 - 可促使排卵功能恢复, 但对原发性卵巢功能衰竭无效
神经系统用药		
苯妥英钠	- 抗凝药、磺胺类、西咪替丁、甲硝唑、氯霉素、克拉霉素、异烟肼、吡嗪酰胺、氟康唑、维生素 B ₆ 、保泰松、氯苯那敏、舍曲林、地昔帕明、奈法唑酮、氟伏沙明、维洛沙嗪、氟西汀、舒噻嗪、右旋哌甲酯、氯巴占、奥卡西平、甲琥胺、苯琥胺、萘咪酮、地尔硫草、硝苯地平、替尼酸、尼鲁米特	- 可降低本药代谢、从而增加本药的效果和毒性

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
苯妥英钠	<ul style="list-style-type: none"> - 皮质激素、ACTH、雌激素、口服避孕药、左甲状腺素、溴芬酸、芬太尼、安非拉酮、环孢素、白消安、紫杉醇、咪达唑仑、氯氮平、哌替啶、沙贝鲁唑、帕罗西丁、左旋多巴、卡马西平、拉莫三嗪、乙琥胺、洋地黄类、非洛地平、尼莫地平、维拉帕米、奎尼丁、美西律、阿托伐他汀、辛伐他汀、茚地那韦、地拉费啶、多西环素、甲苯达唑、吡喹酮、伊曲康唑、酮康唑 - 对乙酰氨基酚 - 博来霉素、卡铂、卡莫司汀、长春碱、氨茶碱、阿昔洛韦、抗酸剂 - 口服降糖药、胰岛素 - 叶酸 - 多巴胺 - 利多卡因、普萘洛尔 - 苯巴比妥、扑米酮、氯硝西泮、地西泮、环丙沙星、流感病毒疫苗、吩噻嗪类 - 丙戊酸、替尼达帕、氯贝丁酯 - 乙酰唑胺 - 胺碘酮、苯丙氨酯 - 抗精神病药、三环类抗抑郁药 - 多库溴铵、哌库溴铵 - 贝克拉胺 - 布洛芬、阿扎丙宗、卡培他滨、阿奇霉素 - 氟烷、单胺氧化酶抑制剂 - 顺铂、多柔比星、利福平、利托那韦、氯乙烯酸、二氮嗪、氯法齐明 - 多奈哌齐、呋塞米 - 加巴喷丁 	<ul style="list-style-type: none"> - 本药对肝微粒体酶的诱导作用,可使这些药的血药浓度降低,疗效也降低 - 可增加肝毒性 - 可减少本药吸收,从而降低本药生物利用度 - 本药可使血糖升高,合用需调整剂量 - 可降低本药的血药浓度 - 因儿茶酚胺耗竭,合用可致突发低血压和心动过缓 - 可增强心脏抑制作用 - 可改变本药血药浓度(升高或降低) - 有蛋白结合率竞争作用,从而可改变血药浓度 - 可增加钙和磷酸盐排泄 - 降低后者疗效,而本药毒性则增加 - 可诱导癫痫发作,中枢神经抑制更明显 - 对抗神经肌肉阻滞作用 - 可致白细胞减少 - 可增加本药的血药浓度 - 可增强本药毒性,甚至导致肝坏死 - 可降低本药的血药浓度 - 可使后两者疗效降低 - 可使本药毒性增加

续表

附录

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果	
苯妥英钠	- 美沙酮	- 可产生美沙酮戒断症状	
	- 月见草油	- 合用时, 因癫痫发作阈降低, 引起癫痫发作	
	- 酒精	- 长期饮酒可降低本药血药浓度和疗效, 但服药时大量饮酒则可增加血药浓度	
	- 味精	- 本药可加快味精吸收	
丙戊酸钠	- 全麻药、中枢神经抑制药	- 本药可增强后两者作用	
	- 西咪替丁、红霉素、克拉霉素、苯丙氨酯	- 可增加本药血药浓度	
	- 阿司匹林、双嘧达莫	- 可因减少血小板聚集而延长出血时间	
	- 齐多夫定	- 可增加后者毒性	
	- 华法林、肝素、溶栓剂	- 可使后三者作用增强, 增加出血风险	
	- 苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮、氯硝西泮、氯米帕明、拉莫三嗪	- 使这些药血药浓度增加, 易致中毒	
	- 卡马西平	- 两者血药浓度均下降(因肝酶诱导作用)	
	- 肝毒性药物	- 增加肝毒性	
	- 氟哌啶醇、洛沙平、马普替林、单胺氧化酶抑制剂、吩噻嗪类、噻吨类、三环类抗抑郁药	- 可增加中枢神经系统抑制, 降低惊厥阈	
	- 甲氟喹	- 可致癫痫发作	
	- 酒精	- 可增加本药镇静作用	
	丙戊酰胺	同丙戊酸钠	
	卡马西平	- 氯磺丙脲、氯贝丁酯、去氨加压素、赖氨加压素、垂体后叶素、加压素	- 可加强抗利尿作用
- 三环类抗抑郁药、洛沙平、马普替林、噻吨类、红霉素、竹桃霉素、异烟肼、维拉帕米、地尔硫草、右丙氧芬、氟西汀、西咪替丁、乙酰唑胺、达那唑、地昔帕明		- 可提高本药的药浓度, 引起毒性反应	
- 对乙酰氨基酚		- 引起肝毒性, 并使后者疗效降低	
- 腺苷		- 可增加心脏阻滞程度	
- 碳酸酐酶抑制剂		- 可增加骨质疏松危险	

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果	
卡马西平	- 锂剂、甲氧氯普胺、精神安定药 (氟哌啶醇、硫利达嗪)	- 增加中枢神经系统不良反应。锂还使本药的抗利尿作用减弱	
	- 华法林、雌激素、口服避孕药、环孢素、洋地黄类(地高辛除外)、多西环素、左甲状腺素、奎尼丁	- 可使这些药疗效降低	
	- 诺米芬新	- 可使后者血药浓度降低	
	- 利尿剂(呋塞米、氢氯噻嗪)	- 可致低钠	
	- 非去极化肌松剂	- 相互拮抗	
	- 单胺氧化酶抑制剂	- 合用可致高热、高血压危象、严重惊厥,甚至死亡。两药应用至少应间隔 14 天	
	- 酒精	- 本药可降低对乙醇的耐受性	
	- 葡萄柚汁	- 可使本药的药浓度峰值升高	
	奥卡西平	- 苯妥英钠	- 使后者血药浓度升高,毒性增加
		- 拉莫三嗪	- 使后者血药浓度降低,抗癫痫作用减弱
- 丙戊酸		- 可使本药血药浓度降低	
- 马炔雌醇、左炔诺孕酮、氨氯地平、非洛地平		- 可使这些药的生物利用度降低 28% ~ 32%	
- 激素类避孕药		- 可使后者失效	
- 酒精		- 可使本药镇静作用增强	
扑米酮	- 全麻药、具有中枢神经抑制作用的抗高血压药、其他中枢神经抑制剂、硫酸镁	- 可增加对中枢神经活动或呼吸的抑制	
	- 异烟肼、单胺氧化酶抑制药、丙戊酸	- 可使本药血药浓度升高,可致中毒	
	- 利福平、利福布丁	- 可使本药药效降低	
	- 维生素 C	- 本药可使之排泄增多	
	- 维生素 D	- 本药可使之代谢加快	
	- 维生素 B ₁₂ 、灰黄霉素	- 本药可减少其吸收,疗效降低	
	- 卡马西平	- 两药疗效降低	
	- 抗凝药、皮质激素、洋地黄类、多西环素、三环类抗抑郁药	- 因肝酶诱导作用,可使这些药疗效降低	
	- 垂体素	- 增加心律失常或冠脉供血不足的风险	

续表

附录

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
扑米酮	- 口服避孕药	- 后者疗效降低
	- 其他抗癫痫药	- 由于代谢变化而使癫痫发作形式改变
	- 甲酰四氢叶酸	- 可抵消本药的抗癫痫作用
	- 酒精	- 对中枢神经活动或呼吸的抑制增强
乙琥胺	- 碱性药物	- 本药排泄减慢, 血药浓度升高, 作用增强
	- 丙戊酸、利托那韦	- 可减慢本药代谢, 升高血药浓度和毒性
	- 苯妥英钠	- 可使后者血药浓度升高
	- 氟哌啶醇	- 可改变癫痫发作形式和频率
	- 三环类抗抑郁药、吩噻嗪类	- 抗惊厥药效降低
	- 卡马西平	- 两者血药浓度均降低
	- 酸性药(阿司匹林、吲哚美辛、青霉素、头孢菌素类)	- 本药代谢加快, 疗效降低
- 月见草油	- 增加癫痫发作	
氯硝西洋	- 中枢神经抑制药、阿片类、单胺氧化酶抑制药	- 中枢神经抑制作用增强
	- 三环类抗抑郁药	- 可增加中枢神经抑制作用, 大量时可降低惊厥阈值, 降低本药的抗惊厥效应
	- 西咪替丁	- 可降低本药清除率
	- 左旋多巴	- 可降低左旋多巴疗效
	- 卡马西平	- 两药的药浓度均降低
	- 地昔帕明	- 可降低后者的血药浓度
	- 丙戊酸	- 少数患者可出现失神持续状态
	- 扑米酮	- 可致癫痫发作形式改变
	- 氯氮平	- 可致心脏、呼吸骤停危险
	- 酒精	- 中枢神经抑制作用增强
拉莫三嗪	- 苯妥英钠、卡马西平	- 后两者血药浓度分别降低45%~54%
	- 丙戊酸钠	- 后者血药浓度降低, 本药的药浓度增加约40%
	- 对乙酰氨基酚	- 可加速本药排泄
	- 甲琥胺、奥卡西平、利托那韦	- 可降低本药的药浓度
	- 舍曲林	- 可抑制本药代谢, 使之毒性增强
硫酸镁	- 尿激酶	- 可使尿激酶疗效增强

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
硫酸镁	- 硝苯地平、非洛地平	- 降压作用及神经肌肉阻滞作用增强
	- 阿曲库铵	- 神经肌肉阻滞作用增强
	- 多克钙化醇	- 易致高血镁
	- 保钾利尿剂	- 易致高镁和高钾
	- 氯氮草、氯丙嗪、双香豆素、地高辛、异烟肼	- 本药可降低这些药的疗效
	- 拉贝洛尔	- 可致明显心动过缓
	- 甲芬那酸	- 可促进甲芬那酸吸收
	- 氨基糖苷类	- 可增加神经肌肉阻滞作用, 甚至可致呼吸抑制
	- 洋地黄	- 可致严重的心脏阻滞
	- 静脉钙剂	- 可拮抗本药抗抽搐疗效
	- 利托君(β -受体激动剂)	- 心血管毒性增大
	- 灰黄霉素	- 本药可致后者血药浓度降低
	- 活性炭	- 口服可减少毒物吸收, 并加速排泄
	- 氯化钡	- 可形成无毒的硫酸钡, 用于氯化钡中毒解毒
	- 土霉素、加替沙星、诺氟沙星	- 可形成不吸收性复合物, 降低后者血药浓度
	- 宫缩剂	- 本药可降低宫缩剂疗效
	- 奎尼丁	- 本药可减少奎尼丁经肾排泄, 增加奎尼丁的疗效和毒性
左旋多巴	- 卡比多巴	- 可减少本药用量 75%
	- 金刚烷胺、苯扎托品、丙环定、苯海索、制酸药、溴隐亭、甲氧氯普胺	- 本药疗效增强
	- 肾上腺受体激动剂	- 心律失常增加
	- 甲基多巴	- 抗帕金森作用增强, 但中枢神经毒性增加
	- 恩他卡朋	- 可增强本药疗效
	- 培高利特	- 帕金森病患者运动障碍的发生率增加
	- 单胺氧化酶抑制剂(如氯吉兰、呋喃唑酮、异丙烟肼、异卡波肼、丙卡巴肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、尼亚拉胺、帕吉林、苯乙肼等)	- 可致高血压危象, 禁止合用。如已使用, 应停用 2 ~ 4 周
	- 降压药	- 可加强降压作用

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
左旋多巴	<ul style="list-style-type: none"> - 司来吉兰 - 安非他酮、西沙必利 - 氟烷 - 苄地那韦 - 异烟肼 - 美哌隆、甲硫氨酸 - 可乐定 - 枸橼酸铁铵、铁剂、磷苯妥英、苯妥英、佐替平 - 三环类抗抑郁药(阿米替林、阿替沙平、氯米帕明、地昔帕明、度硫平、多塞平、丙咪嗪、氯苯咪嗪、去甲替林、普罗替林、曲米帕明) - 普罗瑞林 - 维生素 B₆ - 多巴丝肼 + 维生素 B₆、卡比多巴 + 维生素 B₆ - 维生素 C - 螺旋霉素 - 溴哌利多 - 苯二氮草类 - 乙内酰胺类抗惊厥药 - 氟哌利多、氟哌啶醇、洛沙平、罂粟碱、利培酮、吩噻嗪类、硫杂蒯类抗精神病药 - 萝芙木、卡法根 - 普拉克索 - 高蛋白饮食 	<ul style="list-style-type: none"> - 可致运动障碍、恶心、体位性低血压、精神紊乱及幻觉 - 不良反应增加 - 可致心律失常 - 可致严重运动障碍 - 可使帕金森病恶化, 血压增高 - 可拮抗本药的抗帕金森疗效 - 可降低本药疗效 - 可降低本药作用 - 可降低本药作用, 并可引起血压变化(升高或降低) - 后者疗效降低 - 可降低本药疗效 - 可增加本药疗效 - 可减少本药不良反应(恶心等) - 降低本药血药浓度和抗帕金森病疗效 - 两者作用均降低 - 可降低本药疗效 - 可降低本药疗效 - 可引起锥体外系症状, 可加重帕金森症状 - 可对抗本药疗效 - 可使本药峰浓度升高 - 可减少本药吸收
多巴丝肼	同左旋多巴	
卡比多巴 - 左旋多巴	同左旋多巴	
金刚烷胺	<ul style="list-style-type: none"> - 其他抗帕金森药、抗组胺药、吩噻嗪类、三环类 - 中枢神经系统兴奋药 	<ul style="list-style-type: none"> - 可增强抗胆碱作用, 需调整剂量 - 增强中枢神经兴奋作用, 严重者可致惊厥或心律失常

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
金刚烷胺	- 氨苯蝶啶	- 本药的血药浓度升高, 毒性增强
	- 颠茄	- 可产生过度抗胆碱作用
	- 复方磺胺甲噁唑	- 两者血药浓度均增加, 可增加中枢神经系统毒性
	- 槟榔	- 两者作用相互拮抗
	- 溴哌利多、卡法根、佐替平	- 降低本药疗效
	- 酒精	- 可加重中枢不良反应
	溴新斯的明	- 酯族局麻药
- 美维库铵		- 使后者神经肌肉阻滞作用延迟恢复
- 琥珀酰胆碱		- 增加神经肌肉阻滞作用
- 胍乙啶、美加明、味芬		- 可减弱本药的效应
- 普罗帕酮、奎尼丁、普鲁卡因胺		- 本药疗效减弱或抵消
- 乙醚、恩氟烷、异氟烷、甲氧氟烷、环丙烷		- 本药可降低这些吸入全麻药的肌松作用
- 阿托品		- 与本药有拮抗作用
- 其他胆碱酯酶抑制药(如地美溴铵、依可碘酯、异氟磷等)		- 避免合用, 以免过量
- 牛奶、食物		- 不良反应和药效均减弱
丁咯地尔		- 苯那普利、氨氯地平、地尔硫草、非洛地平、硝苯地平、尼莫地平、维拉帕米
阿米三嗪	- 茶碱	- 可诱导茶碱毒性
	- 硝苯地平	- 可降低本药疗效
	- 单胺氧化酶抑制药	- 避免合用
长春胺	- 伊曲康唑	- 增加本药的神经毒性和致麻痹性肠梗阻作用
	- 奎奴普汀/达福普汀	- 增加本药的毒性
尼莫地平	- 其他钙离子通道阻滞剂	- 增强疗效
	- 甲硫双喹脲	- 本药毒性增加
	- 西咪替丁、地拉夫定、安普那韦	- 本药血药浓度升高
	- β -受体阻滞剂	- 有协同降压作用
	- 非甾体类抗炎药、华法林	- 有增加出血危险
	- 芬太尼	- 可致严重低血压
	- 胺碘酮	- 可加重心动过缓

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
尼莫地平	- 奎奴普汀/达福普汀、沙奎那韦、丙戊酸 - 奎尼丁 - 圣约翰草、麻黄碱、苯妥英、苯巴比妥、卡马西平、扑米酮、利福平 - 食物 - 葡萄柚汁	- 毒性增加 - 可使本药代谢减慢,血药浓度增高 - 可使本药作用减弱,血药浓度降低 - 降低本药的生物利用度 - 增加本药的生物利用度
抗抑郁药		
帕罗西汀	- 安非他酮、西咪替丁、利托那韦、奎尼丁 - 右芬氟拉明、芬氟拉明、羟色氨酸、曲唑酮 - 右美沙芬 - 华法林、地高辛 - 中枢神经系统抑制药 - 卡马西平、美沙酮、茶碱、氟哌啶醇、阿米替林、阿莫沙平、氯米帕明、度硫平、多塞平、丙咪嗪、氯苯咪嗪、去甲替林、奋乃静、普罗替林、曲米帕明 - 哌克昔林、氯氮平、地昔帕明、氟卡尼 - 苯妥英、赛庚啶、磷苯妥英、苯巴比妥 - 单胺氧化酶抑制剂(氯吉兰、异丙烟肼、异卡波肼、吗氯贝胺、烟肼酰胺、帕吉林、苯乙肼、丙卡巴肼、司来吉兰、托洛沙酮、苯环丙胺、那拉曲坦、利扎曲坦、琥珀酸舒马坦、佐米曲坦) - 硫利达嗪、阿司咪唑 - 奈法唑酮、奥氮平、西布曲明、文拉法辛、碳酸锂、酪氨酸曲马朵 - 酒精	- 可增高本药的血药浓度 - 可因5-羟色胺作用相加而致5-羟色胺综合征 - 两者毒性均增加 - 本药可增加后两者疗效 - 可增强中枢抑制作用 - 本药可使这些药血药浓度升高,出现不良反应或毒性增加 - 本药抑制这些药代谢,使毒性增加 - 可使本药疗效下降 - 可致5-羟色胺综合征的危险 - 可致严重不良反应 - 可出现中枢神经系统毒性和5-羟色胺综合征 - 加强镇静作用
盐酸氟西汀	- 华法林、地高辛、苯妥英、口服降糖药 - 中枢神经抑制药 - 单胺氧化酶抑制剂(如呋喃唑酮、异烟肼、帕吉林、苯乙肼、丙卡巴肼、反苯环丙胺、碳酸锂、色氨酸)	- 可增强后者药效 - 可相互增强药效 - 可发生5-羟色胺综合征

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
盐酸氟西汀	- 酪氨酸 - 酒精	- 可出现激动、不安、胃肠反应 - 增强中枢抑制
舍曲林	- 阿莫沙平、氯米帕明、洛非帕明、丙咪嗪、地昔帕明、曲米帕明、度硫平、多塞平、普罗替林、阿米替林、奋乃静、去甲替林、单胺氧化酶抑制剂(如氯吉兰、马普兰、异丙烟肼、烟肼酰胺、苯乙肼、苯环丙胺、丙卡巴肼、吗氯贝胺、司来吉兰、托洛沙酮) - 阿普唑仑、氯氮平、多菲来德、氟卡尼、氟非那嗪、拉莫三嗪、普鲁帕酮、卡马西平、茶碱、磷苯妥英、苯妥英 - 右旋苯丙胺、芬氟拉明、羟色氨酸、西布曲明 - 阿司咪唑、特非那定 - 安非他酮、西咪替丁、利托那韦、红霉素 - 甲氧氯普胺 - 利福平 - 那拉曲坦、利扎曲坦、琥珀酸舒马坦、佐米曲坦 - 曲马朵 - 酒精 - 葡萄柚汁	- 可致这些药血药浓度升高, 导致中枢神经系统毒性或 5-羟色胺综合征 - 本药可使这些药的血药浓度升高, 产生毒性反应 - 可致 5-羟色胺综合征 - 本药可使其代谢受抑制而导致严重的心脏毒性(QT 延长, 尖端扭转型室速, 心跳骤停) - 可增加本药的血药浓度和毒性反应 - 可致锥体外系症状 - 可使本药失效 - 增加衰弱、反射亢进和共济失调的危险 - 可致癫痫和 5-羟色胺综合征 - 精神和运动技能损害加重 - 可使本药血药浓度升高
奋乃静	- 哌替啶 - 三环类抗抑郁药(如阿米替林、阿莫沙平、氯米帕明、地昔帕明、度硫平、多塞平、丙咪嗪、洛非帕明、去甲替林、普罗替林、曲米帕明)、普萘洛尔、苯妥英、单胺氧化酶抑制剂(如氯吉兰) - 锂剂 - 抗酸药、止泻药、抗胆碱药(颠茄、阿托品、苯扎托品、邻甲基苯海拉明、丙环定、盐酸苯海索)	- 可增强镇痛、镇静作用 - 本药可增加这些药的不良反应 - 可加重本药不良反应, 并降低药效 - 可减少或延缓本药吸收

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果	
奋乃静	- 双硫仑	- 可降低本药血药浓度	
	- 肾上腺素	- 可逆转肾上腺素作用而致严重低血压	
	- 苯丙胺、胍乙啶、抗惊厥药、左旋多巴	- 本药可降低其药效	
	- 曲马朵	- 可引起癫痫发作	
	- 司氟沙星、索他洛尔、匹莫齐特、左氧氟沙星、卤泛群、格帕沙星、西沙必利	- 可致严重心律失常	
	- 氟西汀、帕罗西汀、舍曲林	- 可致严重的急性帕金森综合征	
	- 槟榔	- 增加锥体外系不良反应	
地西洋	- 全麻药、镇痛药、单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药、可乐定、阿片类	- 可相互增效	
	- 丙泊酚	- 可延长本药镇静效应	
	- 安普那韦、利托那韦、大环内酯类抗生素、西咪替丁、双硫仑、依索莫拉唑、奥美拉唑、氟伏沙明、伊曲康唑、酮康唑、口服避孕药、丙戊酸、异烟肼	- 可使本药血药浓度升高, 导致过度镇静和呼吸抑制	
	- 酮洛芬、苯妥英、地高辛	- 本药可使这些药血药浓度升高	
	- 卡马西平	- 两者血药浓度均下降	
	- 雷尼替丁、利福平、利福布汀	- 可降低本药血药浓度	
	- 左旋多巴	- 可降低后者血药浓度	
	- 抗酸药	- 可延迟本药吸收	
	- 钙通道阻滞剂、芬太尼	- 可使血压下降加重	
	- 易成瘾药物	- 成瘾危险增加	
	- 扑米酮、普萘洛尔	- 可使癫痫发作类型和频率改变	
	- 茶碱	- 可逆转本药的镇静作用	
	- 丁丙诺啡	- 可致呼吸衰竭和心力衰竭	
	- 酒精	- 可增强本药的中枢抑制	
	- 吸烟	- 可加速本药代谢	
	- 咖啡因	- 干扰本药抗焦虑作用	
	- 葡萄柚汁、高脂饮食	- 可升高本药血药浓度	
	氟西洋	同地西洋	
	硝西洋	- 酮康唑、伊曲康唑	- 增加本药疗效和毒性

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
硝西洋	<ul style="list-style-type: none"> - 西咪替丁、西番莲、炔雌醇、依托孕烯、甲醚、炔诺酮、炔诺孕酮 - 丹参、厚朴、黄芩、羟丁酸钠 - 易成瘾药 - 全麻药、巴比妥类、镇痛药、中枢性骨骼肌松弛药、单胺氧化酶抑制药、三环类抗抑郁药、可乐定、水合氯醛、乙氯维诺 - 降压药、利尿剂 - 利福平、抗酸药 - 普萘洛尔 - 卡马西平 - 左旋多巴 - 酒精 - 咖啡因 	<ul style="list-style-type: none"> - 增加本药的血液浓度 - 可增加本药的中枢神经抑制作用 - 成瘾危险增加 - 可相互增效 - 可使降压作用增强 - 可降低本药的作用 - 可使癫痫发作类型和(或)频率改变 - 两者血药浓度均下降 - 可降低后者疗效 - 相互增效 - 可降低本药疗效
劳拉西洋	<ul style="list-style-type: none"> - 丙磺舒、丙戊酸 - 洛沙平、氯氮平 - 口服避孕药 - 乙胺嘧啶 - 酒精 - 烟草 	<ul style="list-style-type: none"> - 本药血药浓度升高,可致嗜睡 - 本药可增强其镇静作用,出现流涎和共济失调 - 可使本药疗效降低 - 可致肝毒性 - 可增强本药的中枢抑制作用 - 可降低本药的作用
三唑仑	<ul style="list-style-type: none"> - 全麻药、镇痛药、单胺氧化酶抑制药、三环类抗抑郁药 - 安普那韦、茚地那韦、尼非那韦、利托那韦、沙奎那韦、艾法韦仑、大环内酯类、孕激素、口服避孕药、氟康唑、伊曲康唑、西咪替丁、奥美拉唑、地拉费定、咪拉地尔、奈法唑酮、氟伏沙明、异烟肼 - 抗酸药 - 钙通道阻滞剂 - 易成瘾的药物 - 卡马西平 - 左旋多巴 	<ul style="list-style-type: none"> - 相互增效 - 可使本药浓度升高 - 可延迟本药吸收 - 可致低血压 - 成瘾危险性增加 - 本药疗效降低 - 本药可降低其疗效

续表

附录

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
三唑仑	- 茶碱 - 酒精 - 烟草 - 咖啡因 - 葡萄柚汁	- 本药镇静作用可被茶碱逆转 - 可增强本药作用 - 可减弱本药作用 - 可能影响本药疗效 - 可增强本药疗效
艾司唑仑	- 扑米酮、普萘洛尔 (余同三唑仑)	- 可导致癫痫发作类型改变和(或)频率改变
马来酸咪达唑仑	同三唑仑	
阿普唑仑	- 地高辛 (余同三唑仑)	- 可增加地高辛浓度
氯氮草	- 当归 - 双硫仑 - 圣约翰草 - 华法林 - 缬草属植物 - 苯妥英钠 (余同三唑仑)	- 可抑制本药代谢,增强肌肉松弛作用 - 可增加本药血药浓度 - 可降低本药的生物利用度 - 本药可降低其抗凝作用 - 能增加(或降低)本药的生物学效应 - 本药可增加(或降低)其血药浓度
苯巴比妥	- 解热镇痛药 - 全麻药、中枢性抑制药、单胺氧化酶抑制药 - 右旋哌甲酯 - 皮质激素、洋地黄类、奎尼丁、利福喷丁、硫利达嗪、氟哌啶醇、氯丙嗪、环孢素、土霉素、多西环素、甲硝唑、米非司酮、三环类抗抑郁药、口服抗凝药、口服避孕药、雌激素、灰黄霉素、卡马西平、琥珀酰胺、环磷酰胺、苯妥英钠 - 苯妥英钠 - 甲酰四氢叶酸	- 可增强镇静作用 - 可相互增效 - 可抑制本药代谢,使血药浓度升高 - 本药可降低这些药的疗效 - 肝功有损害时,本药可升高苯妥英钠血药浓度 - 拮抗本药的作用

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
苯巴比妥	- 酒精	- 可增强中枢抑制作用,短期饮酒可增加本药的血药浓度,而长期饮酒反而降低本药的血药浓度
甲丙氨酯	- 全麻药、单胺氧化酶抑制药、镇静催眠药、抗惊厥药(如巴比妥类、苯二氮草类等) - 阿片类、卡立普多 - 水合氯醛、乙氯维诺、羟丁酸钠 - 戊四硝酯 - 酒精	- 作用相加,可出现中枢神经系统和呼吸系统抑制 - 可致呼吸抑制 - 呼吸中枢抑制作用相加 - 可使后者血药浓度升高 - 可致过度镇静
酒石酸唑吡坦	- 催眠药、抗焦虑药、麻醉止痛药、抗癫痫药、有镇静作用的抗组胺药 - 伊曲康唑、酮康唑、氟康唑、利托那韦 - 氯丙嗪、氟哌啶醇、丙米嗪 - 抗抑郁药(安非他酮、氟西汀、地昔帕明、舍曲林、文拉法辛等) - 利福平 - 酒精	- 可增强中枢抑制作用 - 可增加本药的血药浓度 - 可延长这些药的半衰期 - 可发生幻觉 - 可使本药血药浓度降低 - 可致过度镇静
氯美扎酮	- 阿司匹林、非那西丁、哌替啶 - 中枢神经系统抑制药 - 吩噻嗪类(如氯丙嗪)、单胺氧化酶抑制剂 - 酒精	- 可增强本药作用 - 可增强中枢抑制作用 - 不宜合用 - 中枢抑制增加
佐匹克隆	- 其他中枢抑制药 - 神经肌肉阻滞药(如筒箭毒碱及肌松药) - 红霉素、甲氧氯普胺、卡马西平 - 利福平、阿托品 - 酒精	- 可增加中枢抑制作用,也可增加戒断综合征的发生 - 镇静作用增强 - 可增加本药血药浓度 - 可降低本药血药浓度 - 可增强中枢抑制作用
镇痛药		
阿司匹林	- 甲氧氯普胺、尿酸化药 - 尿碱化药、抗酸药 - 氨基糖苷类抗生素、胰岛素、口服降糖药、抗凝药、溶栓药、其他抗血小板药、巴比妥类、苯妥英钠、锂剂、地高辛、甲氨蝶呤	- 可使本药血药浓度增高 - 可使本药血药浓度降低 - 可使这些药作用增强

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果	
阿司匹林	- 其他非甾体类抗炎药	- 后者生物利用度降低,但胃肠道不良反应,包括出血增加	
	- 对乙酰氨基酚	- 可致肾病变包括肾乳头坏死、肾癌或膀胱癌	
	- 丙磺舒、磺吡酮	- 后两者排尿酸作用减弱而本药的血药浓度升高	
	- 降压药、利尿剂	- 本药可降低后两者药效	
	- 西咪替丁、米索前列醇	- 保护或减轻本药所致的胃黏膜损伤	
	- 硫糖铝	- 防止胃黏膜损伤	
	- 酒精	- 增加出血不良反应	
	- 食物	- 吸收率降低,但吸收量不变	
	对乙酰氨基酚	- 华法林	- 增加出血危险
		- 二氟尼柳	- 增加本药血药浓度
- 非诺多泮、佐米曲普坦		- 本药可使其血药浓度上升	
- 美替拉酮、齐多夫定		- 可使本药毒性增加	
- 拉莫三嗪		- 可使拉莫三嗪疗效降低	
- 磺吡酮、异烟肼		- 肝毒性增加	
- 磷苯妥英、苯妥英		- 疗效下降,毒性增大	
- 卡马西平		- 可使本药血药浓度下降,肝毒性增加	
- 白消安		- 本药可使其血药浓度升高	
- 考来烯胺		- 可使本药疗效减弱	
- 替扎尼丁		- 可使本药达峰时间延迟	
- 氯霉素		- 本药可使其毒性增加	
- 抗酸药		- 可显著延缓本药的达峰时间	
- 炔雌醇		- 本药血药浓度降低,而炔雌醇的血药浓度则升高	
- 阿司匹林、其他水杨酸盐、非甾体类抗炎药		- 可增加肾毒性(包括肾乳头坏死,肾及膀胱肿瘤)	
- 酒精		- 肝毒性增加	
- 食物		- 可使其吸收减慢,血药浓度降低	
布洛芬		- 口服降糖药、地高辛	- 可增强后两者作用
		- 维拉帕米、硝苯地平、丙磺舒	- 可升高本药的血药浓度
		- 甲氨蝶呤、苯妥英	- 本药可增高其血药浓度

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
布洛芬	<ul style="list-style-type: none"> - 其他非甾体类抗炎药 - 肝素、华法林、抗血小板药 - 抗高血压药 - 呋塞米 - 对乙酰氨基酚 - 酒精 	<ul style="list-style-type: none"> - 增加胃肠不良反应 - 增加出血危险 - 可影响后者疗效 - 可减弱后者疗效 - 可增加肾毒性 - 可增加胃肠不良反应
吲哚美辛	<ul style="list-style-type: none"> - 锂盐 - 皮质激素、秋水仙碱、磺吡酮 - 氨苯蝶啶 - 双嘧达莫 - 抗酸药 (余同布洛芬) 	<ul style="list-style-type: none"> - 本药可使其血药浓度升高 - 可增加胃肠不良反应及出血危险性 - 可致肾功能损害 - 可致明显水潴留 - 可使本药吸收稍减慢
罗非昔布	<ul style="list-style-type: none"> - 锂剂、甲氨蝶呤 - 华法林 - 赖诺普利 - 利福平 - 利尿剂 - 抗酸剂 - 阿司匹林 - 西咪替丁 - 高脂饮食 	<ul style="list-style-type: none"> - 可增加后者毒性 - 可增加出血危险 - 可减弱降压疗效 - 可降低本药疗效 - 可减弱其降压疗效 - 可降低本药的血液浓度 - 可使胃肠出血增加 - 可增加本药的血液浓度 - 可使达峰时间延迟
塞来昔布	<ul style="list-style-type: none"> - 氟康唑 - 锂剂 - 抗酸药 - ACEI、利尿剂 - 阿司匹林 - 华法林 - 高脂食物 	<ul style="list-style-type: none"> - 可使本药血药浓度增高 - 可使锂中毒危险增加 - 可使本药血药浓度降低 - 本药可使降压、利尿作用减弱 - 可增加胃肠道出血危险 - 可增加出血风险 - 可使本药达峰时间延迟,但总吸收量增加
盐酸吗啡	<ul style="list-style-type: none"> - 筒箭毒碱 - 艾司洛尔 - 吩噻嗪类、镇静催眠药、三环类抗抑郁药、抗组胺药、巴比妥类、哌替啶、可待因、美沙酮、芬太尼 - 香荚兰醛类 	<ul style="list-style-type: none"> - 本药可增强其神经肌肉阻断作用 - 本药可使其血药浓度升高 - 可延长本药的呼吸抑制作用 - 本药可增强其抗凝作用

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
盐酸吗啡	- 氮芥、环磷酰胺、硫酸镁、二甲双胍、阿托品、降压药、利尿药	- 可增加不良反应的发生
	- 生长抑素、利福布汀、利福平	- 可降低本药疗效
	- 纳洛酮、烯丙吗啡	- 可拮抗本药作用
	- 美西律	- 本药可抑制并延迟其吸收
	- 曲伐沙星、利尿剂	- 本药能减弱其作用
	- 单胺氧化酶抑制剂、西咪替丁	- 可致严重不良反应
	- 纳曲酮、卡马西平	- 可出现阿片戒断症状
	- 头孢菌素、林可霉素、克林霉素、青霉素	- 可诱发假膜性肠炎
	- 酒精	- 镇静作用增强
	盐酸哌替啶	- 双香豆素、茚满二酮
- 抗高血压药、金刚烷胺、溴隐亭、左旋多巴、利多卡因、亚硝酸盐、普鲁卡因胺、奎尼丁		- 可致体位性低血压
- 全麻药、局麻药、吩噻嗪类、三环类抗抑郁药		- 呼吸抑制和(或)低血压更明显
- 阿托品		- 加重便秘,尿潴留
- 硫酸镁		- 加重中枢抑制(呼吸抑制和低血压)
- 单胺氧化酶抑制剂		- 可致严重不良反应
- 西咪替丁		- 可致意识混乱,定向障碍和气喘
- 酒精		- 可致严重嗜睡
美沙酮	- 氟伏沙明、氟康唑	- 可增加本药的血液浓度
	- 齐多夫定、甲己炔巴比妥	- 本药可增强其毒性
	- 去羟肌苷	- 本药可降低其生物利用度
	- 利福布汀、利福平、卡马西平、氯化铵	- 可降低本药的作用
	- 磷苯妥英、艾法韦仑、奈韦拉平、苯妥英、利托那韦	- 可降低本药的血液浓度,导致阿片戒断症状
	- 纳曲酮、利培酮、美替拉酮	- 易致阿片戒断症状
	- 女性避孕药	- 可致困倦无力
	- 酒精	- 中枢镇静作用增强
盐酸二氢埃托啡	- 中枢神经抑制药	- 有协同作用
	- 尼可刹米、洛贝林	- 可部分对抗本药的呼吸抑制作用
盐酸曲马朵	- 苯二氮草类、巴比妥类	- 有协同作用

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
盐酸曲马朵	- 奎尼丁、利托那韦	- 增加本药血药浓度和潜在的毒副作用(如呼吸抑制)
	- 地高辛	- 本药可增加其血药浓度
	- 苯海拉明	- 可增加中枢抑制作用
	- 华法林	- 可增加出血危险
	- 吩噻嗪类、丁酰苯类、抗精神病药、抗抑郁药	- 可增加癫痫发作危险
	- 卡马西平	- 可降低本药血药浓度,减弱镇痛作用
	- 纳洛酮	- 可消除本药镇痛作用
	- 单胺氧化酶抑制剂	- 可致严重不良反应,甚至死亡
	- 酒精	- 可致中枢过度抑制
	利多卡因	- 中枢神经抑制药、神经肌肉阻滞药、局麻药、全麻药
- 氨基糖苷类		- 可增强本药的神经阻滞作用
- 红霉素		- 可使本药代谢产物增加,而本药血浆浓度不受影响
- 氧化亚氮		- 本药可降低其麻醉阈值,导致氧化亚氮中毒(窒息)
- 其他抗心律失常药		- 抗心律失常作用和毒性均增强
- 抗惊厥药		- 可增强本药对心脏影响
- 西咪替丁		- 可减少本药清除,导致中毒(雷尼替丁无此作用)
- 安普那韦、奎奴普汀/达福普汀、利托那韦		- 毒性反应增加
- 阿布他明		- 发生心律失常危险增加
- 左醋美沙朵、多非利特		- 可增加心脏毒性
- 异丙肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺		- 可减弱本药的抗心律失常作用
- 氢麦角胺		- 可致血压极度升高(禁止合用)
- 舒络片		- 不能合用
电解质、酸碱平衡及营养药		
氯化钾	- ACEI, 环孢素, 肝素	- 可致高血钾
	- 抗胆碱能药、非甾体类抗炎药	- 可加重本药胃肠道刺激作用
	- 皮质激素、ACTH	- 可降低本药疗效

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
氯化钙	- 维生素 D、雌激素	- 可促进本药吸收
	- 钙通道阻滞剂	- 血钙可明显升高(维拉帕米等除外)
	- 噻嗪类利尿剂	- 易致高钙血症
	- 苯妥英、氟化物	- 两药吸收均减少
	- 含钙、镁药物	- 易致高钙、镁血症
	- 含钾药物	- 可致高钾,诱发心律失常
	- 肌松药	- 本药可使之减效
	- 降钙素	- 降钙作用减弱
	- 四环素	- 本药可影响四环素吸收
	- 硫酸镁(静脉)	- 形成硫酸钙沉淀,降低疗效
	- 酒精、烟草	- 减少钙吸收
	- 磷、草酸、纤维素、咖啡因	- 影响钙吸收
	碳酸氢钠	- 磺胺类
- 左旋多巴		- 可增加后者吸收
- 氨基糖苷类		- 可增加后者疗效
- 皮质激素、ACTH、雄激素		- 易致高钠血症和水肿
- 苯丙胺、奎尼丁、麻黄碱		- 减少这些药自肾排泄
- 排钾利尿剂		- 增加低氯性碱中毒危险
- 含钙药物		- 可致乳-碱综合征
- 华法林、西咪替丁、雷尼替丁、抗毒蕈碱药、四环素、口服铁剂		- 本药可减少其吸收
- 胃蛋白酶、维生素 C		- 本药可减弱这些药疗效
- 弱酸性药(苯巴比妥、水杨酸类)		- 增加肾排泄,降低这些药疗效
- 锂剂		- 增加锂排泄
- 乌洛托品		- 本药可降低其疗效
- 牛奶、奶制品		- 可致乳-碱综合征
维生素 A	- 口服避孕药	- 可增加维生素 A 血药浓度
	- 维生素 E	- 可促进维生素 A 吸收,增加肝脏贮存量,加速利用和降低毒性。但大量维生素 E 可耗尽维生素 A 在体内贮存
	- 口服新霉素、制酸药、阴离子交换树脂、矿物油、硫糖铝	- 可减少维生素 A 吸收
	- 香荚兰醛、茛菪满二酮	- 可致凝血酶原降低
维生素 B ₁	- 依地酸钙钠	- 可阻止本药降解(螯合作用)
	- 酒精	- 可阻止本药吸收

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
维生素 B ₂	- 吩噻嗪类、三环类抗抑郁药、丙磺舒 - 甲状腺素、泻药 - 甲氧氯普胺 - 酒精 - 食物	- 应增加本药剂量 - 减少本药吸收 - 减少本药吸收 - 减少本药吸收 - 增加本药吸收
维生素 B ₆	- 维生素 B ₁ 、B ₁₂ - 非甾体类抗炎药 - 秋水仙碱、环磷酰胺、氟哌啶醇、乌头碱、多潘立酮、铋剂 - 口服避孕药、雌激素 - 左旋多巴 - 氯霉素、乙硫异烟胺、盐酸胍屈嗪、免疫抑制剂(如肾上腺皮质激素、环磷酰胺、环孢素、异烟肼、青霉胺) - 环丝氨酸	- 增强外周神经疾病和脊髓疾病的止痛效果 - 增强后者止痛效果 - 减轻这些药的不良反应 - 可减弱本药作用 - 相互拮抗,但同时加用卡巴多巴则无影响 - 可拮抗本药,或增加本药的肾排泄率 - 可拮抗本药
维生素 B ₁₂	- 叶酸 - 氯霉素 - 氨基糖苷类、对氨基水杨酸类、抗惊厥药(如苯巴比妥、苯妥英钠、扑米酮)、秋水仙碱 - 考来烯胺、活性炭	- 有协同作用 - 可降低本药作用 - 可减少维生素 B ₁₂ 吸收 - 可吸附本药,减少其吸收
维生素 C	- 铁剂 - 皮质激素 - 二巯丙醇 - 四环素、氯化铵、氨茶碱、磺胺类、水杨酸类(如阿司匹林) - 抗精神病药(如氟哌啶醇) - 巴比妥类、扑米酮 - 纤维素磷酸钠 - 双硫仑 - 甲萘醌、碘剂、含铁、铜等制剂 - 肝素、香荚兰醛类 - 磺胺类、钙剂 - 红霉素、庆大霉素	- 本药可使铁吸收明显增加 - 本药可使激素作用增强 - 可增加后者解毒作用 - 可增加本药排泄,本药可加快阿司匹林吸收,并预防阿司匹林引起的胃黏膜损伤 - 本药可增强其作用 - 可增加本药排泄 - 可促使本药代谢 - 可干扰双硫仑对酒精作用 - 可与本药产生氧化还原反应而失效 - 可缩短凝血酶原时间 - 可促使在肾内形成结晶 - 抗菌效果下降

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
维生素 C	- 铁铵 - 高锰酸钾 - 铬盐(六价) - 砷(五价)	- 可增加尿铁排出 - 可使高锰酸钾失效 - 可使之还原成三价铬盐而解毒 - 可使之还原为毒性较大的三价砷,并增加砷致癌的危险性
维生素 D ₃	- 镁 - 噻嗪类 - 洋地黄类 - 含磷药物 - 降钙素 - 巴比妥类 - 阴离子交换树脂、矿物油、硫糖铝	- 可致高镁血症 - 可致高钙血症 - 易诱发心律失常 - 易诱发高磷血症 - 可抵消降钙素疗效 - 可抵消本药疗效 - 可减少本药吸收
维生素 E	- 维生素 A - 氢氧化铝、阴离子交换树脂、矿物油、硫糖铝 - 香荚兰醛类 - 雌激素	- 本药可促进维生素 A 吸收、利用和肝脏贮存,并降低维生素 A 中毒的可能性,但过量可减少维生素 A 的贮存 - 减少本药吸收 - 可致低凝血酶原血症 - 可致血栓性静脉炎
烟酸	- 树脂类或贝特类 - 胍乙啶 - 异烟肼 - 他汀类	- 可提高降脂疗效 - 可增强扩血管作用,并可致体位性低血压 - 可致烟酸缺乏 - 有协同降脂作用,但有潜在的横纹肌溶解危险
葡萄糖酸锌	- 四环素、青霉素、多价磷酸盐	- 不宜同时服用
碳酸钙	- 氧化镁 - 噻嗪类 - 维生素 D、避孕药、雌激素 - 含铝抗酸盐 - 硝苯地平 - 苯妥英钠、四环素 - 含钾药物 - 酒精、吸烟 - 牛奶 - 咖啡因	- 可减少暖气、便秘等不良反应 - 易发生高钙血症 - 可增加钙吸收 - 可增加铝的吸收 - 血钙可明显升高 - 两者吸收均减少 - 应注意心律失常发生 - 可减少钙吸收 - 偶可发生乳-碱综合征 - 可抑制钙吸收
骨化三醇	同维生素 D ₃	
骨化二醇	同维生素 D ₃	

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
阿法骨化醇	同维生素 D ₃	
帕米膦酸二钠	- 抗酸药、导泻剂 - 氨基糖苷类 - 食物(尤其是牛奶等高钙食品)	- 可影响本药吸收 - 可诱发低钙血症 - 可降低本药吸收率
阿仑膦酸钠	- 雷尼替丁 - 钙剂 - 抗酸药 - 水杨酸类(如阿司匹林、贝诺酯、水杨酸胆碱、水杨酸镁、水杨酸钠、美拉沙嗪、奥沙拉嗪等) - 咖啡、橘子汁 - 食物(特别是牛奶等含钙高的食物)	- 可使本药的生物利用度增加 - 可使本药的吸收减少 - 可影响本药吸收 - 可增加对胃肠道的影响 - 可使本药的生物利用度明显降低 - 可降低本药的吸收率
抗寄生虫药		
阿苯达唑	- 西咪替丁、地塞米松、吡嗪酮 - 茶碱 - 高脂饮食	- 可增加不良反应 - 可致茶碱毒性反应 - 可增加本药生物利用度
甲苯达唑	- 西咪替丁 - 卡马西平、磷苯妥英、苯妥英钠 - 高脂饮食	- 可增高本药血药水平 - 可加速本药代谢,降低本药疗效 - 可促进本药吸收
左旋咪唑	- 噻嘧啶 - 噻苯咪唑 - 枸橼酸乙胺嗪 - 氟尿嘧啶 - 华法林 - 四氯化碳、四氯乙烯	- 治钩虫有协同作用 - 可用于治疗肠道线虫混合感染 - 可用于治疗丝虫感染 - 增加肝毒性 - 增加出血危险 - 可增加毒性
哌嗪	- 硫氯酚、左旋咪唑 - 恩波维胺 - 吩噻嗪类 - 噻嘧啶 - 氯丙嗪 - 亚硝酸盐	- 有协同作用 - 有助于治疗蛔、蛲虫混合感染 - 两者毒性增加 - 相互拮抗 - 可致抽搐 - 可产生致癌物质
乙胺嗪	- 卡巴肿	- 可增强对成虫的杀灭作用
环丙嘧啶	- 哌嗪	- 相互拮抗,不宜合用

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果	
奎宁	- 尿液碱化药、西咪替丁	- 可使本药血药浓度和毒性均增加	
	- 奎尼丁	- 金鸡纳反应增加	
	- 布克力嗪、赛克力嗪、美克利嗪、吩噻嗪类、噻吨类、曲美苄胺	- 可致耳鸣、眩晕	
	- 强心苷	- 可使强心苷血药浓度升高, 易发生中毒反应	
	- 降糖药	- 可致严重低血糖	
	- 肌肉松弛药	- 可致呼吸抑制	
	- 维生素 K	- 可增加本药吸收	
	- 硝苯地平	- 游离的本药浓度增加	
	- 氟卡尼	- 可使氟卡尼代谢减少	
	- 利福平	- 可降低本药血药浓度和疗效	
	- 抗酸药	- 可减少本药吸收	
	- 抗凝药	- 抗凝作用增强	
	氯喹	- 甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素	- 有协同作用
		- 青蒿素	- 有协同抗疟作用
- 伯氨喹		- 部分可致严重心血管不良反应	
- 吡喹酮		- 有协同作用, 毒性也增加	
- 骨髓抑制药(抗肿瘤药、氯霉素)		- 骨髓抑制加重	
- 洋地黄		- 可致心脏阻滞	
- 苯丙胺、甲状腺素、链霉素		- 可加重本药不良反应	
- 甲硝唑		- 可致急性肌张力障碍	
- 氯丙嗪		- 可加重肝损害	
- 肝素		- 可增加出血机会	
- 青霉胺		- 有拮抗作用	
- 金属制剂、保泰松		- 易致药物皮炎	
- 氨基糖苷类		- 不宜合用	
- 氯胍		- 可增加口腔溃疡发生	
- 甲氯喹		- 增加惊厥危险	
- 西咪替丁		- 可增高本药血药浓度	
- 氯化铵、抗酸药、白陶土		- 可降低本药血药浓度	
- 氨苄西林		- 本药可减少其吸收	
- 酒精、咖啡		- 可加重本药的毒性	
羟氯喹		- 西咪替丁	- 可增加本药的血液浓度
		- 地高辛、美托洛尔	- 本药可增加其血液浓度

续表

药物	有相互作用的药物	相互作用及结果
羟氯喹	- 金硫葡糖 - 抗酸药	- 增加血液恶病质危险 - 可减少本药吸收
伯氨喹	- 氯喹 - 米帕林、氯胍 - 金硫葡糖	- 有协同作用,但毒性增加 - 可使本药血药浓度升高 - 可致血液异常发生增加
青蒿素	- 伯氨喹 - 甲氧苄啶	- 有协同作用 - 有增效作用
其他类药		
纳洛酮	- 美索比妥 - 卡托普利、可乐定	- 阻止阿片戒断症状急性发作 - 拮抗卡托普利降压作用

(柯元南 吴文静)

附录二 口服药物与进食时间指南

(未标明者进食或空腹服用均可)(排列按拼音)

药物	进食时服用	空腹服用
阿卡波糖	+	
阿莫西林	+	
阿奇霉素		+
阿司咪唑		+
阿司匹林	+	
阿维	+	
氨苯蝶啶	+	
氨苄西林		+
氨基苯甲酸	+	
氨甲酰甲胆碱		+
胺碘酮	+	
奥沙拉嗪	+	
巴氨西林		+
巴氯芬		+
苯葱醇	+	
苯丁酸氮芥		+
苯那普利		+
比哌立登	+	
吡罗昔康	+	
吡嗪酰胺	+	
苜丝肼		+
别嘌醇	+	
丙磺舒	+	
丙戊酸钠	+	
丙氧鸟苷	+	
伯氨喹	+	
布洛芬	+	
茶碱胆碱	+	
单硝酸异山梨酯		+
度硫平	+	
多潘立酮		+
多西环素	+	
二甲双胍	+	
非洛地平		+
非西拉敏	+	
酚酞	+	
夫西地酸钠	+	

续表

药物	进食时服用	空腹服用
呋喃妥因	+	
氟胞嘧啶	+	
氟伏沙明	+	
氟氯西林		+
氟哌啶醇	+	
氟氢可的松	+	
福辛普利	+	
格列本脲	+	
格列美脲	+	
格列齐特	+	
枸橼酸钠		+
吉非罗齐		+
蒿甲醚	+	
红霉素		+
华法林		+
环丙沙星		+
环丙孕酮	+	
磺胺甲噁唑		+
磺胺异噁唑		+
灰黄霉素	+	
己酮可可碱	+	
加兰他敏	+	
甲吡丙酮	+	
甲芬那酸	+	
甲氟喹宁	+	
甲羟孕酮	+	
甲硝唑	+	
甲氧氨酸	+	
甲氧苄啶	+	
金刚烷胺	+	
金诺芬	+	
胍屈嗪	+	
卡巴拉汀	+	
卡马西平	+	
卡麦角林	+	
卡培他滨	+	
卡托普利		+
卡维地洛	+	
考来烯胺		+
可的松	+	

续表

附录

药物	进食时服用	空腹服用
克林霉素	+	
奎尼丁	+	
拉贝洛尔	+	
兰索拉唑		+
锂	+	
利福平		+
利托那韦	+	
林可霉素		+
硫糖铝		+
硫唑嘌呤	+	
柳氮磺胺吡啶	+	
六甲蜜胺	+	
氯法齐明	+	
氯胍	+	
氯雷他定	+	
氯霉素		+
氯噻酮	+	
氯唑西林		+
罗红霉素		+
螺内酯	+	
洛伐他汀	+	
洛拉卡比		+
洛美沙星		+
洛莫司汀		+
洛匹那韦	+	
吗氯贝胺	+	
美洛昔康	+	
美西麦角	+	
米诺环素	+	
米索前列醇	+	
灭吐灵		+
奈非那韦	+	
萘啶酸		+
萘夫西林		+
萘普生	+	
诺氟沙星		+

续表

药物	进食时服用	空腹服用
欧车前	+	
帕罗西汀	+	
哌甲酯		+
泼尼松	+	
泼尼松龙	+	
普罗帕酮		+
齐多夫定		+
羟氯喹	+	
青霉胺		+
青霉素 G		+
青霉素 V		+
氢氯噻嗪	+	
秋水仙碱	+	
曲唑酮	+	
去羟肌苷		+
去氧肾上腺素	+	
噻氯匹定	+	
三乙酰竹桃霉素		+
沙奎那韦	+	
十一酸睾酮	+	
双环维林		+
双氯芬酸	+	
双氯青霉素		+
司来吉兰	+	
四环素		+
羟苄西林		+
索他洛尔		+
他克林		+
碳酸氢钠		+
替莫唑胺		+
替硝唑	+	
铁		+
酮康唑	+	
酮洛芬	+	
头孢丙肟	+	
头孢呋辛	+	
维拉帕米	+	
维生素 A	+	
维生素 K ₄	+	
西咪替丁	+	

续表

附录

药物	进食时服用	空腹服用
西沙必利		+
腺苷蛋氨酸		+
硝酸异山梨酯		+
新霉素	+	
溴西洋		+
溴隐亭	+	
亚叶酸钙		+
氧氟沙星		+
伊马替尼	+	
依诺沙星		+
依替膦酸盐		+
乙胺丁醇	+	
乙酰唑胺	+	
异维甲酸	+	
异烟肼		+
扎鲁司特		+
扎西他宾		+
镇痛新	+	
足叶乙苷		+
左旋多巴		+
唑吡坦		+

(柯元南 吴文静)

附录三 经肝细胞色素 P450 酶代谢的药物、 酶抑制剂和酶诱导剂

CYP1A2	
药物	氯氮平、环苯扎林、丙咪嗪、美西律、萘普生、他克林(Tacrine)、茶碱
抑制剂	西咪替丁、环丙沙星、克拉霉素、氟伏沙明、噻氯匹定
诱导剂	卡马西平、利福平、烟草
CYP2C9	
药物	塞来昔布、双氯芬酸、氟伐他汀、布洛芬、厄贝沙坦、氯沙坦、萘普生、苯妥英、吡罗昔康、他莫昔芬、托塞米、华法林
抑制剂	胺碘酮、异烟肼、氟康唑、噻氯匹定、Voriconazole
诱导剂	Bosentan、苯巴比妥、利福平、司可巴比妥
CYP2C19	
药物	阿米替林、氯米帕明、环磷酰胺、兰索拉唑、奥美拉唑、喷妥拉唑、苯妥英
抑制剂	氟西汀、氟伏沙明、酮康唑、兰索拉唑、奥美拉唑、噻氯匹定、Voriconazole
诱导剂	Bosentan、卡马西平、利福平
CYP2D6	
药物	Almotriptan、阿米替林、Cevimeline、氯米帕明、可待因、Desipramine、右美沙芬、氟卡尼、氟哌啶醇、丙咪嗪、美托洛尔、美西律、昂丹司琼、帕罗西汀、普罗帕酮、利培酮、他莫昔芬、硫利达嗪、噻吗洛尔、曲马朵、文法拉辛
抑制剂	胺碘酮、氯苯那敏、西咪替丁、氯米帕明、氟西汀、氟哌啶醇、美沙酮、帕罗西汀、奎尼丁、利托那韦
CYP3A4	
药物	Almotriptan、阿普唑仑、氨氯地平、阿托伐他汀、丁丙诺啡、丁螺环酮、卡马西平、Cevimeline、环孢素、地西洋、地尔硫草、双异丙吡胺、麦角胺、非洛地平、芬太尼、茚地那韦、洛伐他汀、美沙酮、米非司酮、那格列奈、硝苯地平、尼索地平、尼群地平、Pimozide、奎尼丁、瑞格列奈、利托那韦、沙奎那韦、西地那非、辛伐他汀、西罗莫司、他克莫司、他莫昔芬、曲唑酮、三唑仑、维拉帕米、Zonisamide
抑制剂	胺碘酮、西咪替丁、克拉霉素、地尔硫草、红霉素、葡萄柚汁、伊曲康唑、酮康唑、Nefazodone、蛋白酶抑制剂、Quinu-dalfo、维拉帕米
诱导剂	Bosentan、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福布汀、利福平、圣约翰草

(柯元南 吴文静)

附录四 有相互禁忌的药物

药物	有禁忌的药物
阿普唑仑	伊曲康唑、酮康唑
Bosentan	环孢素、格列本脲
卡马西平	MAOI(单胺氧化酶抑制剂)
西沙必利	所有可致 QT 间期延长的药物
西酞普兰	MAOI
克拉霉素	西沙必利、Pimozide、特非那定
Delavirdine	所有通过 CYP 3A4 代谢的药物
右哌甲酯	MAOI
右美沙芬	MAOI
多非利特	西咪替丁、氢氯噻嗪、酮康唑、甲地孕酮、Prochlorperazine、甲氧苄啶、维拉帕米
艾法韦仑	阿司咪唑、西沙必利、麦角胺衍生物
依普利农(Eplerenone)	CYP 3A4 抑制剂、保钾利尿剂、钾补充剂
红霉素	阿司咪唑、西沙必利、Pimozide、特非那定
氟康唑	特非那定
氟西汀	单性氧化酶抑制剂、硫利达嗪
氟伏沙明	阿司咪唑、西沙必利、Pimozide、特非那定、硫利达嗪
伊曲康唑	阿普唑仑、阿司咪唑、西沙必利、多非利特、洛伐他汀、咪达唑仑、Pimozide、奎尼丁、辛伐他汀、三唑仑
酮康唑	阿普唑仑、阿司咪唑、西沙必利、多非利特、特非那定、三唑仑
哌甲酯	单性氧化酶抑制剂、阿司咪唑、卡马西平、西沙必利、Pimozide、特非那定、三唑仑
帕罗西汀	MAOI、硫利达嗪
Phenelzine(MAOI)	Atomoxetine、哌替啶、丁螺环酮、氟西汀、Guanethidine
Proguanil	Aurothioglucose
蛋白酶抑制剂	经 CYP 3A4 代谢的药物
舍曲林	单性氧化酶抑制剂、Pimozide
西地那非	硝酸酯类
Tranylcypromine(MAOI)	Atomoxetine、三环类抗抑郁药、SSRI(选择性 5-羟色胺摄取抑制剂)、哌替啶、右美沙芬、丁螺环酮、抗高血压药、利尿剂、抗组胺药、Bupropion、抗帕金森病药物
Voriconazole	阿司咪唑、卡马西平、巴比妥类、西沙必利、麦角碱类、Pimozide、奎尼丁、利福布汀、利福平、西罗莫司、特非那定

(柯元南 吴文静)

附录五 常用静脉输液指南

药物	用法
阿昔单抗	生理盐水稀释。负荷剂量 0.25mg/kg(不稀释)1 分钟内静脉注射。维持浓度 7.5mg/250ml 生理盐水 (= 0.03mg/ml)。滴注速度:0.125 μ g/(kg·min)(最大速度 10 μ g/min)持续 12 小时
替罗非班	生理盐水稀释。配制浓度:12.5mg/250ml 生理盐水 (= 0.05mg/ml)。负荷剂量 0.4 μ g/(kg·min),30 分钟,维持滴注:0.1 μ g/(kg·min)维持 72 小时。如果肌酐清除率 <30ml/h,剂量应减半
氨茶碱	右旋糖酐或生理盐水稀释。浓度:800mg/500ml (=1.6mg/ml)。初始剂量 5mg/kg 滴注 20 分钟。滴注速度:0.2~0.6mg/(kg·h)
胺碘酮	右旋糖酐稀释。负荷剂量:150mg,10 分钟静脉注射(可以重复),然后以 1mg/min 速度静滴 6 小时。维持浓度 450mg/250ml (= 1.8mg/ml)。滴注速度:0.5mg/min (0.5mg/min = 17ml/h)
氨力农	以生理盐水稀释(避光),浓度:200mg/100ml = 2mg/ml。初始剂量:0.75mg/kg 2 分钟内静脉注射。滴注速度:开始 5 μ g/(kg·min),逐渐加至 15 μ g/(kg·min)
比伐卢定(水蛭素)	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:250mg/50ml (= 5mg/ml)。负荷剂量:0.75mg/kg 弹丸注射,滴注速度:1.75mg/(kg·h),可根据 ACT 逐渐增加。如果肌酐清除率 <60ml/min,应减少剂量
地尔硫草	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:125mg/125ml (= 1mg/ml)。初始剂量:0.25mg/kg(20mg)弹丸注射,必要时继以 0.35mg/kg(25mg)。滴注速度:5~15mg/h,根据情况逐渐调整
多巴酚丁胺	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:250mg/250ml (= 1000 μ g/ml)。滴注速度:开始 3 μ g/(kg·min),可逐渐调整至 20 μ g/(kg·min),例如:70kg 患者,以 3 μ g/(kg·min)速度滴注,滴速为 13ml/h
多巴胺	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:800mg/500ml (= 1600 μ g/ml)。滴注速度:开始 3 μ g/(kg·min),以后根据情况调整滴速,例如:70kg 患者,以 3 μ g/(kg·min)速度滴注,滴速为 8ml/h
肾上腺素	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:5mg/500ml (= 10 μ g/ml)。滴注速度开始 1~4 μ g/min,以后可根据情况调整(1 μ g/min = 6ml/h)
依替巴肽	不必稀释。负荷剂量:180 μ g/kg iv。冠脉介入时,于初始剂量后 10 分钟可重复一剂。维持浓度:75mg/100ml (= 750 μ g/ml)。滴速:2 μ g/(kg·min)维持 72 小时。如果血肌酐 2~4mg/dl,剂量应减半,如果血肌酐 >4mg/dl,应避免使用本品

药物	用法
艾司洛尔	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:2.5g/250ml(=10mg/ml)。初始剂量:500 μ g/kg iv 1分钟内。滴注速度:开始50 μ g/(kg·min)(70kg患者相当于21ml/h)
肝素	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:25000U/250ml(=100U/ml)。初始剂量:60~80U/kg,滴注速度:开始14~18U/(kg·h),以后根据情况调整
依布利特	不稀释,或以生理盐水或右旋糖酐稀释。剂量:1mg(体重<60kg,相当于0.01mg/kg) iv,10分钟内。10分钟后根据情况可重复。浓度:未稀释,1mg/10ml,稀释,1mg/50ml(相当于0.02mg/ml)
Lepirudin	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:100mg/250ml(=0.4mg/ml)。负荷剂量:0.4mg/kg(如肌酐清除率<60ml/min则剂量减半)。维持剂量:0.15mg/(kg·h)(肾功能不全者剂量应减少),PT时间应为正常的2.0~2.5倍
利多卡因	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:2g/500ml(4mg/ml)。滴速:1~4mg/min(1mg/min=15ml/h)
米力农	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:40mg/200ml(0.2mg/ml)。滴速:0.375~0.750 μ g/(kg·min)(2mg/h=10ml/h)
尼卡地平	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:25mg/250ml(=0.1mg/ml)。滴速2~15mg/h
硝酸甘油	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:50mg/250ml(=200 μ g/ml)。滴速:开始10 μ g/min(=3ml/h),以后根据情况调整
硝普钠	以右旋糖酐稀释,浓度:50mg/250ml(=200 μ g/ml)。滴速:开始0.25 μ g/(kg·min)(10 μ g/min=3ml/hr),以后根据情况调整
去甲肾上腺素	以右旋糖酐稀释,浓度:8mg/250ml(=32 μ g/ml)。滴速:开始2 μ g/min(4ml/h)以后根据情况调整
去氧肾上腺素	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:10mg/250ml(=40 μ g/ml)。滴速:开始10 μ g/min(=15ml/h),以后根据情况调整
普鲁卡因胺	以生理盐水或右旋糖酐稀释,浓度:2g/500ml(=4mg/ml)。负荷剂量:17mg/kg,滴速1~4mg/min(1mg/min=15ml/h)

(柯元南 吴文静)

附录六 肾功能不全时药物剂量调整

药物	代谢途径	调整剂量间隔(h)或相当于正常剂量%			血透或腹透后应否补充剂量
		>50ml/min GFR	10~50ml/min GFR	<10ml/min GFR	
镇痛药—非甾体类抗炎药					
对乙酰氨基酚	肝	4	6	8	HD
阿司匹林	肝、肾	4	4~6	避免	HD
塞来昔布	肝	无	无	无	无
双氯芬酸	肝	无	无	无	无
布洛芬	肝	无	无	无	无
吲哚美辛	肝、肾	无	无	无	无
酮洛芬	肝	无	无	无	无
酮洛酸氨丁三醇(肌注)	肝、肾	无	无	50%	无
美洛昔康	肝	无	—	避免	无
萘丁美酮	肝	无	无	无	无
萘普生	肝	无	无	无	无
奥沙普秦	肝	无	无	无	无
吡罗昔康	肝	无	无	无	无
罗非昔布	肝	无	无	无	无
舒林酸	肝、肾	无	无	50%	无
曲马朵	肝、肾	无	12	12	无
镇痛药—阿片类					
可待因	肝	无	75%	50%	无
哌替啶	肝	无	75%	50%	无
吗啡	肝	无	75%	50%	无
抗心律失常药					
胺碘酮	肝	无	无	无	无
溴苄胺	肾、肝	无	25%~50%	避免	?
地高辛	肾	24	36	48	无
双异丙吡胺	肾、肝	75%	15%~50%	10%~25%	HD
氟卡尼	肾、肝	无	50%	50%	无
利多卡因	肝、肾	无	无	无	无
美西律	肝、肾	无	无	50%~75%	HD
莫雷西嗪	肝	无	无	50%~75%	无
普鲁卡因胺	肾、肝	4%	6%~12%	12%~24%	HD
普罗帕酮	肝	无	无	50%~75%	无
奎尼丁	肝、肾	无	无	无	HD、PD
索他洛尔	肾	无	30%	15%	无

续表

药物	代谢途径	调整剂量间隔(h)或相当于正常剂量%			血透或腹透后 应否补充剂量
		>50ml/min GFR	10~50ml/min GFR	<10ml/min GFR	
托卡胺	肾、肝	无	无	50%	HD
抗菌抗病毒药					
氨基糖苷类					
阿米卡星	肾	8~12	12	>24	HD、PD
庆大霉素	肾	8~12	12	>24	HD、PD
妥布霉素	肾	8~12	12	>24	HD、PD
抗分枝杆菌类					
氯法齐明	肝	无	无	无	无
Cycloserine	肾	12	12~24	24	无
乙胺丁醇	肾	24	24~36	48	HD、PD
Ethionamide	肝	无	无	50%	无
异烟肼	肝、肾	无	无	无	HD、PD
匹嗪酰胺	肝、肾	无	无	50%	HD、PD
利福布汀	肝	无	无	无	无
利福平	肝	无	无	无	?
头孢菌素类					
头孢羟氨苄	肾	12	12~24	24~48	HD
头孢唑林	肾	8	12	24~48	HD
头孢地尼	肾	12	24	48	HD
头孢吡肟	肾	12	16~24	24~48	HD
头孢克肟	肾	12~24	75%	50%	无
Cefonicid	肾	无	50%	25%	无
头孢哌酮	肝	无	无	无	无
头孢噻肟	肾、肝	6~8	8~12	24	HD
Cefotetan	肾	12	24	24	HD、PD
头孢西丁	肾	8	8~12	24~48	HD
头孢泊肟	肾	12	16	24~48	HD
头孢丙烯	肾	12	16	24	HD
头孢他啶	肾	8~12	24~48	48	HD
头孢布烯	肾	24	50%	25%	HD
头孢唑肟	肾	8~12	12~24	24	HD
头孢曲松	肾、肝	无	无	24	无
头孢呋辛	肾	8	8~12	24	HD
头孢氨苄	肾	8	12	12	HD、PD
头孢噻吩	肾	6	6~8	12	HD、PD
头孢拉定	肾	6	50% q6h	25% q6h	HD、PD
Loracarbef	肾	12	50%	3~5d	HD

续表

药物	代谢途径	调整剂量间隔(h)或相当于正常剂量%			血透或腹透后应否补充剂量
		>50ml/min GFR	10~50ml/min GFR	<10ml/min GFR	
青霉素类					
阿莫西林 - 克拉维酸	肾、肝	8	8~12	12~24	HD
氨苄青霉素	肾、肝	6	6~12	12~24	HD
氨苄青霉素/舒巴坦	肾、肝	6~8	12	24	HD
羧苄青霉素	肾、肝	8~12	12~24	24~48	HD、PD
双氯唑西林	肾、肝	无	无	无	无
美洛西林	肾、肝	4~6	6~8	8~12	HD
苯唑西林	肾、肝	无	无	无	无
青霉素 G	肾、肝	无	75%	25%~50%	HD
哌拉西林	肾	4~6	6~8	12	HD
哌拉西林/他唑巴坦	肾、肝	6	8	12	HD
替卡西林	肾	8	8~12	24	HD
替卡西林/克拉维酸	肾、肝	3.1g q4h	2g q6~8h	2g q12h	HD
喹诺酮类					
环丙沙星	肾	无	12~24	24	无
依诺沙星	肾	无	50%	50% q24h	无
加替沙星	肾	无	50%	50%	HD、PD
左氧氟沙星	肾	8~12	24	48	无
洛美沙星	肾	无	75%	50%	无
莫西沙星	肝	无	无	无	无
诺氟沙星	肾	无	12~24	避免	无
氧氟沙星	肾	无	12~24	24	无
其他抗生素					
阿奇霉素	肝	无	无	无	无
氨基糖苷	肾	无	50%~75%	25%	HD、PD
氯霉素	肾、肝	无	无	无	无
克拉霉素	肾、肝	无	75%	50%	无
克林霉素	肝	无	无	无	无
Dirithromycin	肝	无	无	无	无
多西环素	肾、肝	无	无	无	无
Ertapenem	肾、肝	无	50%	?	HD
红霉素	肝	无	无	无	无
亚胺培南	肾	无	50%	25%	HD

续表

附录

药物	代谢途径	调整剂量间隔(h)或相当于正常剂量%			血透或腹透后应否补充剂量
		>50ml/min GFR	10~50ml/min GFR	<10ml/min GFR	
Linezolid	肝、肾	无	无	无	HD
美罗培南	肾	无	50% q12h	50% q24h	HD
甲硝唑	肾、肝	无	无	50%	HD
喷他脒	?	无	无	24~48	无
Quinuprostin/ dalfopristin	肝	无	无	无	无
磺胺甲噁唑	肾、肝	12	18	24	HD
四环素	肾、肝	12	12~18	18~24	无
甲氧苄啶	肾、肝	12	18	24	HD
万古霉素(iv)	肾	6~12	24~48	48~96	无
抗真菌药					
两性霉素 B	无	24	24	24~36	无
Caspofungin	肝	24	24	24	无
氟康唑	肾、肝	无	50%	25%	HD
氟胞嘧啶	肾	6	24	24~48	HD、PD
伊曲康唑	肝、肾	无	无	50%	无
酮康唑	肝	无	无	无	无
咪康唑	肝	无	无	无	无
特比萘芬	肾、肝	无	?	?	?
抗病毒药					
阿巴卡韦	肝	无	无	无	?
阿昔洛韦(iv)	肾	6	24	48	HD
阿昔洛韦(po)	肾	无	12~24	24	HD
金刚烷胺	肾	12~24	24~72	72~168	无
Amprenavir	肝	无	无	无	?
Cidofovir	肾	无	避免	避免	?
Delavirdine	肝	无	?	?	?
去羟肌苷	肾	12	24	48	无
艾法韦仑	肝	无	无	无	?
泛昔洛韦	肾	8	12~24	48	HD
膦甲酸	肾	25mg/kg q8h	15mg/kg q8h	6mg/kg q8h	HD
更昔洛韦	肾	12	24	24	HD
茚地那韦	肝、肾	8	?	?	?
拉米夫定	肾	12	24	33% q24h	?
Lopinavir/利托那韦	肝	—	—	—	—

续表

药物	代谢途径	调整剂量间隔(h)或相当于正常剂量%			血透或腹透后应否补充剂量
		>50ml/min GFR	10~50ml/min GFR	<10ml/min GFR	
Nelfinavir	肝	无	无	无	?
奈韦拉平	肝	无	?	?	?
Rimantadine	肝	无	无	50%	?
利托那韦	肝	无	无	无	?
沙喹那韦	肝	无	无	无	?
司坦夫定	肝、肾	无	50% q12~24h	?	?
伐昔洛韦	肾	8	12~24	50% q24h	HD
Zacitabine	肾	8	12	24	?
齐多夫定	肝	无	无	无	HD
抗凝药					
抗凝血酶类					
Argatroban	肝	无	无	无	无
比伐卢定	肝、肾	—	—	—	?
达肝素	肾	无	?	?	无
伊诺肝素	肾	无	?	?	无
那屈肝素	肾	无		避免	—
肝素	肝	无	无	无	无
Lepirudin	肾	无	15%~50%	避免	?
Tinzparin	肾	无	?	避免	无
华法林	肝	无	无	无	无
血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂					
阿昔单抗	—	无	无	无	无
伊替巴肽	肾	无	50%	避免	避免
替罗非班	肾	无	50%	50%	无
(如 Clcr <30)					
心血管药物					
ACEI					
苯那普利	肝、肾	无	75%	50%	无
卡托普利	肾、肝	无	无	50%	HD
依那普利	肾	无	75%	50%	HD
福辛普利	肝	无	无	无	无
赖诺普利	肾	无	50%	25%	HD
Moexipril	肾、肝	无	50%	50%	?

续表

药物	代谢途径	调整剂量间隔(h)或相当于正常剂量%			血透或腹透后应否补充剂量
		>50ml/min GFR	10-50ml/min GFR	<10ml/min GFR	
培朵普利	肾、肝	无	50%	25%	HD
奎那普利	肝、肾	无	75%	50%	无
雷米普利	肾、肝	无	50%	50%	HD
群多普利	肾、肝	无	50%	避免	无
ARB类					
坎地沙坦	肝、肾	无	50%	50%	无
Eprosartan	肝	无	无	无	?
厄贝沙坦	肝	无	无	无	无
氯沙坦	肝	无	无	无	无
替米沙坦	肝	无	无	无	无
缬沙坦	肝、肾	无	无	无	无
<u>β受体阻滞剂</u>					
Acebutolol	肾、肝	无	50%	25%	无
阿替洛尔	肾	无	50%	25%	HD
倍他洛尔	肝、肾	无	无	50%	无
比索洛尔	肝、肾	无	50%	25%	无
卡替洛尔	肾	24	48	72	?
拉贝洛尔	肝	无	无	无	无
美托洛尔	肝	无	无	无	HD
Nadolol	肾	无	50%	25%	HD
喷布洛尔	肝	无	无	无	无
Pindolol	肝、肾	无	无	无	?
普萘洛尔	肝	无	无	无	无
索他洛尔	肾	无	24~48	?	?
噻吗洛尔	肝	无	无	无	无
卡维地洛	肝	无	无	无	无
<u>钙通道阻滞剂</u>					
氨氯地平	肝	无	无	无	无
地尔硫草	肝	无	无	无	无
非洛地平	肝	无	无	无	无
伊斯拉地平	肝	无	无	无	无
尼卡地平	肝	无	无	无	无
硝苯地平	肝	无	无	无	无
维拉帕米	肝	无	无	50%~75%	无
<u>利尿剂</u>					
乙酰唑胺	肾	6	12	避免	—
布美他尼	肾、肝	无	无	无	—

附录

续表

药物	代谢途径	调整剂量间隔(h)或相当于正常剂量%			血透或腹透后应否补充剂量
		>50ml/min GFR	10~50ml/min GFR	<10ml/min GFR	
呋塞米	肾	无	无	无	—
吲达帕胺	肝	无	无	无	—
Metolazone	肾	无	无	无	—
螺内酯	肾	6~12	12~24	避免	—
噻嗪类	肾	无	无	避免	—
托塞米	肝、肾	无	无	无	—
其他抗高血压药物					
可乐定	肾	无	无	无	无
多沙唑嗪	肝	无	无	无	无
胍屈嗪(po)	肝	8	8	8~16	无
甲基多巴	肾、肝	8	8~12	12~24	HD、PD
米诺地尔	肝	无	无	无	HD
硝普钠	肝、肾	无	无	无	无
哌唑嗪	肝、肾	无	无	无	无
特拉唑嗪	肾	无	无	无	无
中枢神经系统药物					
抗抑郁药					
阿米替林	肝	无	无	无	无
多塞平	肝	无	无	无	无
氟西汀	肝	无	无	无	无
丙米嗪	肝	无	无	无	无
Nortriptyline	肝	无	无	无	无
帕罗西汀	肝	无	无	无	无
舍曲林	肝	无	无	无	无
曲唑酮	肝	无	无	无	无
文拉法辛	肝	无	75%	50%	无
抗惊厥药					
卡马西平	肝、肾	无	无	75%	无
乙琥胺	肝、肾	无	无	75%	HD
奥卡西平	肝、肾	无	无	无	无
苯巴比妥	肝、肾	无	无	12~16	无
苯妥英	肝	无	无	无	无
扑米酮	肝、肾	8	8~12	12~24	HD
丙戊酸	肝	无	无	75%	无
Zonisamide	肝、肾	无	避免	避免	?
镇静剂					
阿普唑仑	肝	无	无	无	无

续表

药物	代谢途径	调整剂量间隔(h)或相当于正常剂量%			血透或腹透后应否补充剂量
		>50ml/min GFR	10~50ml/min GFR	<10ml/min GFR	
氯氮草	肝	无	无	50%	无
地西洋	肝	无	无	无	无
氟西洋	肝	无	无	无	无
劳拉西洋	肝	无	无	无	无
咪达唑仑	肝	无	无	50%	无
替马西洋	肝	无	无	无	无
Zaleplon	肝	无	无	?	无
唑吡坦 (Zolpidem)	肝	无	无	无	无
其他精神药物					
Aripiprazole	肝	无	无	无	无
丁螺环酮	肝、肾	无	无	25%~50%	HD
氯丙嗪	肝	无	无	无	无
西酞普兰	肝	无	无	避免	?
氟哌啶醇	肝	无	无	无	无
锂剂	肾	无	50%~75%	25%~50%	HD、PD
米氮平	肝	无	?	?	?
齐拉西酮	肝	无	无	无	无
其他					
抗糖尿病药					
阿卡波糖	胃肠道	无	避免	避免	无
Acetohexamide	肝	12~24	避免	避免	无
Chlorpropamide	?	24~36	避免	避免	无
格列美脲	肝、肾	无	无	无	无
格列吡嗪	肝、肾	无	无	无	无
格列本脲	肝、肾	无	避免	避免	无
二甲双胍	肾	避免	避免	避免	无
那格列奈	肝	无	无	无	一
吡格列酮	肝	无	无	无	无
瑞格列奈	肝	无	无	无	无
罗格列酮	肝	无	无	无	无
Tolazamide	肝	无	无	无	无
Tolbutamide	肝	无	无	无	无
抗组胺药					
Azatadine	肝	无	无	无	无
西替利嗪	肝、肾	无	50%	50%	?
Fexofenadine	肝、肾	无	24	24	?

续表

药物	代谢途径	调整剂量间隔(h)或相当于正常剂量%			血透或腹透后应否补充剂量
		>50ml/min GFR	10~50ml/min GFR	<10ml/min GFR	
氯雷他啶	肝	无	48	48	无
降脂药					
考来烯胺	无	无	无	无	无
贝特类	肝	6~12	12~24	24~48	无
Colesevelam	肝	无	无	无	无
氟伐他汀	肝	无	无	?	无
吉非贝齐	肾、肝	无	50%	25%	无
洛伐他汀	肝	无	无	无	无
普伐他汀	肾、肝	无	无	50%	无
辛伐他汀	肝	无	无	50%	无
胃肠药物					
西咪替丁	肾	6	8	12	无
艾索美拉唑	肝	无	无	无	无
法莫替丁	肾、肝	无	无	50%	?
美沙拉嗪	肝	无	无	?	无
甲氧氯普胺	肾、肝	无	75%	50%	?
米索前列醇	肾	无	无	无	无
尼扎替丁	肝	无	24	48	无
奥美拉唑	肝	无	无	无	?
喷妥拉唑	肝	无	无	无	无
雷贝拉唑	肝	无	无	无	无
雷尼替丁	肾	无	18~24	24	HD
糖皮质激素	肝	无	无	无	无
硝酸酯	肝	无	无	无	无
己酮可可碱	肝	无	无	无	无
Risedronate	肾	无	避免	避免	?
特布他林	肝、肾	无	50%	避免	?
茶碱	肝	无	无	无	HD、PD
噻氯匹定	肝	无	无	无	?
Tiludronate	肾	无	避免	避免	?

注:HD—血液透析;PD—腹膜透析。

(柯元南 吴文静)

附录七 可致心电图 QT 间期延长的药物

金刚烷胺、胺碘酮、三氧化二砷、Bepridil、Chloral hydrate、氯丙嗪、西沙必利、克拉霉素、双异丙吡胺、多非利特、Dolasetron、多潘立酮、氟哌利多、红霉素、非尔氨酯、氟卡尼、膦甲酸钠、磷苯妥英、加替沙星、格拉司琼、Halofantrine、氟哌啶醇、伊布利特、吲达帕胺、伊斯拉地平、Levomethadyl、锂剂、Mesoridazine、美沙酮、莫西沙星、那拉曲坦、尼卡地平、奥曲肽、昂丹司琼、喷他咪、Pimozide、普鲁卡因胺、奎硫平、奎尼丁、利培酮、沙美特罗、索他洛尔、司氟沙星、舒马普坦、他克莫司、他莫昔芬、Telithromycin、硫利达嗪、替扎尼定、文拉法辛、齐拉西酮、佐米曲普坦

(柯元南 吴文静)

附录八 血液气体分析正常参考值

项目	参考值
pH	7.35 ~ 7.45 (平均 7.40)
PaCO ₂ (CO ₂ 分压)	4.7 ~ 6.0 kPa (35 ~ 45 mmHg)
PaO ₂ (O ₂ 分压)	10.64 ~ 13.3 kPa (80 ~ 100 mmHg)
BE (碱剩余)	± 3 mmol/L
AB (实际碳酸氢)	22 ~ 27 mmol/L
SB (标准碳酸氢)	22 ~ 27 mmol/L
SaO ₂ (血氧饱和度)	96%

(柯元南 吴文静)

附录九 心腔内压力和血管阻力正常参考值

压力	平均(mmHg)	范围(mmHg)
右心房		
a 波	6	2 ~ 7
v 波	5	2 ~ 7
平均	3	1 ~ 5
右心室		
收缩峰值	25	15 ~ 30
舒张末期	4	1 ~ 7
肺动脉		
收缩峰值	25	15 ~ 30
舒张末期	9	4 ~ 12
平均	15	9 ~ 19
肺毛细血管楔压		
平均	9	4 ~ 12
左心房		
a 波	10	4 ~ 16
v 波	12	6 ~ 21
平均	8	2 ~ 12
左心室		
收缩峰值	130	90 ~ < 140
舒张末期	8	5 ~ 12
中心主动脉		
收缩峰值	130	90 ~ < 140
舒张末期	70	60 ~ < 90
平均	85	70 ~ 105
血管阻力		
	平均($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$)	范围($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$)
体循环血管阻力	1100	700 ~ 1600
肺总阻力	200	100 ~ 300
肺血管阻力	70	20 ~ 130
心脏容积及心脏功能		
		范围
CI[$\text{L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$]		2.5 ~ 4.0
SVI(ml/m^2)		35 ~ 70
LVEF(%)		67 ± 8
LVEDVI(ml/m^2)		70 ± 20
LVESVI(ml/m^2)		24 ± 10

(柯元南 吴文静)

附录十 腹部器官正常值(超声检测)

器官	正常值
肝脏	左叶 前后径 4.1 ~ 7.4cm 上下径 4.0 ~ 8.3cm 右叶斜径 10 ~ 14.4cm 右叶前后径 < 14cm 门静脉主干 11.5cm ± 1.3cm 肝静脉 8.7cm ± 0.5cm
胆囊	长径 < 8cm 前后径 < 4cm 壁厚 < 0.3cm 胆总管 < 0.8cm 肝总管 < 0.5cm 肝内胆管 < 0.4cm
胰腺	厚度 头 1.4 ~ 2.0cm 体 0.7 ~ 1.2cm 尾 0.7 ~ 1.2cm 胰管 0.2 ~ 0.3cm
脾脏	厚径 男 3.1cm ± 0.6cm 女 2.9cm ± 0.5cm 长径 男 5.3cm ± 1.4cm 女 5.1cm ± 1.4cm
肾脏	长径 男 10.6cm ± 0.6cm 女 10.4cm ± 0.6cm 宽径 男 5.6cm ± 0.5cm 女 5.4cm ± 0.4cm
输尿管	< 0.5cm
前列腺	宽径 4.1cm ± 0.6cm 长 7 ~ 8cm
子宫	宽 4 ~ 5cm 前后径 2 ~ 3cm
卵巢	体积 3cm × 2cm × 2cm

(王 英)

附录十一 成人心电图正常参考值

时限 (s)	P	P-R			QRS	Q-T		
	0.11	0.12 ~ 0.20				0.06 ~ 0.10 Q < 0.04 VAT V ₁ <	0.4 ± 0.05	
心率 < 70		80	100	120	> 130		心率 80	90
P-R		0.2	0.19	0.18	0.17	0.16	0.03	V ₅ < 0.05
电压 (mV)	肢导 < 0.25 胸导 < 0.2	R	Q		ST	T		
		I、II、III 每个 > 0.5 I + II + III > 1.5 aVR < 0.5 aVL < 1.2 aVF < 2.0 V ₁ < 1.0 V ₅ < 2.5	V ₅ < R/4 aVL < R/3 aVR、Q > R I、II < R/4	肢导下降 < 0.05 上升 < 0.1 胸导 V ₅ 下降 < 0.05 V ₁ 、V ₃ 上升 < 0.3	T 应 > R/10 或 0.1mV T _{V1} < 0.4mV			

(柯元南 吴文静)

附录十二 超声心动图正常参考值

心脏结构正常 参考值(cm)	儿童	成人	心脏运动功能 正常参考值	
主动脉根部前后径	1.8~2.2	2.5~3.5	主动脉根部收缩期运动幅度	10mm
左房前后径	2.0~2.4	2.7~3.7	主动脉瓣收缩期开放幅度	16~26mm
左房径/主动脉根部径	1.1~1.4	0.87~1.11	二尖瓣前瓣 EF 斜率	80~200mm/s
左房左右径	2.4~3.0	3.3~4.5	二尖瓣 E 峰至室间隔距离	2~7mm
左房上下径	2.8~3.6	3.8~5.2	肺动脉瓣 a 波幅度	2~7mm
右房左右径	2.4~3.0	3.2~4.5	右室游离壁运动幅度	7~10mm
右房上下径	3.2~4.5	3.6~5.0	右室游离壁收缩期增厚率	30%~38%
主肺动脉	1.4~1.9	2.4~3.0	室间隔收缩运动幅度	5~11mm
右肺动脉内径	0.5~1.2	1.0~1.7	室间隔收缩期增厚率	27%~70%
左肺动脉内径	0.5~1.2	1.0~1.6	左室后壁收缩运动幅度	9~15mm
左室前后径	2.6~4.4	3.9~5.5	左室后壁收缩期增厚率	25%~80%
左室左右径	3.2~3.9	4.2~5.5	左室射血分数	50%~80%
左室长轴径	4.6~5.8	7.0~8.5	左室短轴缩短率	28%~41%
右室前后径	0.6~1.8	1.2~2.5	左室射血前期/左室射血期	<0.42
右室左右径	2.4~3.2	3.2~4.4	每搏量	60~130ml
右室长轴径	3.7~5.0	5.5~7.8	心输出量	4~7L/min
舒张期室间隔厚度	0.5~0.8	0.8~1.1	心脏指数	3~3.5L/ (min·m ²)
收缩期室间隔厚度	0.8~1.1	1.4~1.6	二尖瓣口 E/A	1.1~1.5
舒张期左室后壁厚度	0.5~0.7	0.8~1.1		
收缩期左室后壁厚度	0.8~1.1	1.4~1.6		
成人脉冲多普勒正常参考值	儿童		成人	
	平均值	范围	平均值	范围
二尖瓣口血流(m/s)	1.00	0.80~1.30	0.86	0.55~1.20
三尖瓣口血流(m/s)	0.60	0.50~0.95	0.56	0.30~0.80
肺动脉瓣口血流(m/s)	0.90	0.70~1.10	0.75	0.60~0.90
左室流出道血流(m/s)	1.00	0.70~1.20	0.90	0.70~1.10
主动脉瓣口血流(m/s)	1.50	1.20~1.80	1.35	1.00~1.70

(李爱莉)

附录十三 美国 FDA 关于妊娠期安全用药安全性分级

FDA 妊娠安全性分级标准

A 级:在有对照组的 研究中,在妊娠 3 个月的 妇女未见到对胎 儿危害的迹象(并在对其后的 6 个月也没有造成危害的证据),可能对胎 儿的影响甚微。

B 级:在动物生殖性研究中(并未进行孕妇的对照研究)未见到对胎 儿的影响。在动物生殖性研究中表现有副作用,这些副作用并未在 妊娠 3 个月的 妇女得到证实(也没有对其后的 6 个月造成危害的 证据)。

C 级:在动物的研究证明它有胎 儿的副作用(致畸或杀死胚胎),但 未在对对照组的 妇女进行研究或没有 在妇女和动物并行地进行研究。本 类药物只有在权衡了对孕妇的好处 大于对胎 儿的危害之后,方可应用。

D 级:有胎 儿造成危害的明确证据。尽管有危害性,但孕妇用药后有绝对好处,必须使用(例如孕妇受到死亡威胁或患有严重疾病),如 改用其他药物,虽然安全但无效。

X 级:在动物和人体研究中表明,它可使胎 儿异常,或根据经验认为 在人、或者在人及动物是有危害性的。孕妇应用这类药物显然是无益 的。本类药物禁用于妊娠或将妊娠的患者。

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
1. 抗感染用药			
(1) 抗生素			
青霉素 G	B	普鲁卡因青霉素	B
青霉素 V 钾	B	阿莫西林	B
氟氯西林	慎用	苯唑西林	B
氯唑西林	B	氨苄西林	B
巴氨西林	B	哌拉西林	B
美洛西林	B	磺苄西林	不明确
羧苄西林	B	头孢氨苄	B
头孢拉定	B		
头孢羟氨苄	B	头孢噻吩钠	B
头孢唑林	B	头孢替唑钠	权衡利弊、慎用
头孢西尼	B	头孢克洛	B
头孢丙烯	B	头孢替安	权衡利弊、慎用
头孢西丁	B	头孢美唑	B

续表

附录

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
头孢呋辛	B	头孢孟多	B
头孢地尼	B	头孢他啶	B
头孢唑肟	B	头孢克肟	B
头孢布烯	B	头孢地嗪	禁用
头孢哌酮	不明确	头孢曲松	B
头孢噻肟	B	头孢匹胺	权衡利弊、慎用
头孢他美酯	权衡利弊、慎用	头孢特仑匹酯	权衡利弊、慎用
头孢泊肟	B	头孢托仑匹酯	B
头孢克定	不明确	头孢吡肟	B
头孢匹罗	权衡利弊、慎用	头孢米诺	权衡利弊、慎用
美罗培南	B	亚胺培南西司他丁	C
氨曲南	B	哌拉西林他唑巴坦	B
哌拉西林舒巴坦	权衡利弊、慎用	阿莫西林克拉维酸	B
阿莫西林舒巴坦	权衡利弊、慎用	氨苄西林舒巴坦	B
头孢哌酮舒巴坦	B	庆大霉素	D
链霉素	D	卡那霉素	D
大观霉素	B	奈替米星	D
妥布霉素	D	小诺米星	慎用
阿米卡星	D	新霉素	D
依替米星	权衡利弊、慎用	金霉素	D
四环素	D	土霉素	D
米诺环素	D	红霉素	B
多西环素	D	乳糖酸红霉素	B
琥乙红霉素	B	麦迪霉素	慎用
依托红霉素	B	罗红霉素	慎用
阿奇霉素	B	交沙霉素	权衡利弊、慎用
克拉霉素	C	氯霉素	C
乙酰螺旋霉素	C	万古霉素	C
甲砒霉素	D	替考拉宁	权衡利弊、慎用
去甲万古霉素	权衡利弊、慎用	克林霉素	B
林可霉素	B	多黏霉素	B
黏霉素	B	新生霉素	C
磷霉素	B	磺胺嘧啶	妊娠早期 B、晚期 D
利福昔明	权衡利弊、慎用	磺胺嘧啶锌	D
磺胺嘧啶银	B	磺胺甲噁唑	C
磺胺异噁唑	C	吡哌酸	D
复方磺胺甲噁唑	C	氧氟沙星	C
环丙沙星	C	诺氟沙星	C
左氧氟沙星	C		

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
莫西沙星	C	加替沙星	C
甲硝唑	B	替硝唑	C
奥硝唑	慎用	呋喃妥因	B
呋喃唑酮	C		
(2) 抗真菌药			
克霉唑	B	咪康唑	C
酮康唑	C	氟康唑	C
伊曲康唑	C	两性霉素 B	B
制霉菌素	C	氟胞嘧啶	C
特比奈芬	B		
(3) 抗病毒药			
阿昔洛韦	权衡利弊、慎用	伐昔洛韦	B
更昔洛韦	C	喷昔洛韦	B
泛昔洛韦	B	阿糖腺苷	C
曲金刚胺	不明确	拉米夫定	C
齐多夫定	C	司坦夫定	C
艾法韦仑	D	奈韦拉平	C
恩夫韦地	B	茚地那韦	C
安普那韦	C	利托那韦	B
洛匹那韦	C	沙奎那韦	B
奈非那韦	B	阿巴卡韦	C
阿巴卡韦双夫定	C	去羟肌苷	B
扎西他滨	C	恩曲他滨	B
地拉韦定	C	利巴韦林	X
膦甲酸钠	C	阿德福韦	C
西多福韦	C	奥司他韦	C
扎那米韦	C	恩替卡韦	C
帕利佐单抗	C	金刚乙胺	权衡利弊、慎用
人乳头瘤病毒疫苗	不明确		
(4) 抗结核药			
异烟肼	C	丙硫异烟胺	禁用
帕司烟肼	权衡利弊、慎用	利福平	C
利福布汀	B	利福喷汀	C
吡嗪酰胺	C	乙胺丁醇	B
对氨基水杨酸	C	环丝氨酸	C
(5) 抗麻风药			
氯法齐明	C	沙利度胺	X
氨苯砜	C		
(6) 其他			

续表

附录

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
小檗碱	慎用	鱼腥草素	不明确
2. 抗寄生虫药			
阿苯达唑	C	甲苯达唑	C
左旋咪唑	C	哌嗪	B
乙胺嗪	禁用	硫氯芬	禁用
氯硝柳胺	B	噻嘧啶	C
伊维菌素	C	吡喹酮	B
三氯苯达唑	不明确	三苯双脒	不明确
奎宁	X	氯喹	C
羟氯喹	C	哌喹	慎用
伯氨喹	C	青蒿素	慎用
青蒿琥酯	慎用	蒿甲醚	慎用
乙胺嘧啶	C	双碘喹啉	不明确
葡萄糖酸锑钠	不明确	喷他脒	C
赛克硝唑	禁用	硝唑尼特	慎用
3. 心血管系统用药			
(1) 强心药			
地高辛	C	毒毛花苷 K	C
去乙酰	C	氨力农	C
毛花苷			
米力农	C		
(2) 抗心律失常药			
普罗帕酮	C	美西律	C
普鲁卡因胺	C	硫酸奎尼丁	C
双氢奎尼丁	不明确	莫雷西嗪	B
艾司洛尔	C	腺苷	C
胺碘酮	D	索他洛尔	B
阿普林定	禁用	安他唑啉	C
(3) 降血压			
哌唑嗪	C	多沙唑嗪	C 或 B
酚妥拉明	C	托拉唑啉	C
乌拉地尔	禁用	普萘洛尔	C
阿替洛尔	D	美托洛尔	C
噻吗洛尔	C	比索洛尔	C
奈必洛尔	不明确	拉贝洛尔	C
阿罗洛尔	禁用	卡维地洛	C
卡托普利	早期 C、中晚期 D	依那普利	早期 C、中晚期 D
咪达普利	禁用	喹那普利	早期 C、中晚期 D
贝那普利	早期 C、中晚期 D	西拉普利	D
雷米普利	早期 C、中晚期 D	赖诺普利	早期 C、中晚期 D

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
培哚普利	早期 C、中晚期 D	福辛普利	早期 C、中晚期 D
厄贝沙坦	早期 C、中晚期 D	氯沙坦	早期 C、中晚期 D
缬沙坦	早期 C、中晚期 D	替米沙坦	早期 C、中晚期 D
坎地沙坦	早期 C、中晚期 D	奥美沙坦	早期 C、中晚期 D
依普罗沙坦	早期 C、中晚期 D	硝普钠	C
胍屈嗪	C	米诺地尔	C
地巴唑	不明确	二氮嗪	C
可乐定	C	甲基多巴	B
莫索尼定	禁用	利舍平	C
吲达帕胺	B 或 D		
(3) 抗心绞痛药			
硝酸甘油	C	硝酸异山梨酯	C
单硝酸异山梨酯	C	曲匹地尔	慎用
曲美他嗪	禁用		
(4) 钙拮抗药			
硝苯地平	C	尼群地平	慎用
氨氯地平	C	乐卡地平	C
尼卡地平	C	尼索地平	C
非洛地平	C	西尼地平	禁用
巴尼地平	禁用	拉西地平	慎用
维拉帕米	C	地尔硫草	C
(5) 抗休克血管活性药			
肾上腺素	C	去甲肾上腺素	C
去氧肾上腺素	C	多巴酚丁胺	C
酚苄明	C	多巴胺	C
(6) 调血脂药			
洛伐他汀	X	辛伐他汀	X
普伐他汀	X	氟伐他汀	X
阿托伐他汀	X	瑞苏伐他汀	X
非诺贝特	C	吉非贝齐	C
阿昔莫司	禁用	泛硫乙胺	慎用
弹性酶	不明确	ω 3 - 脂肪酸	不明确
依折麦布	C	考来烯胺	C
苯扎贝特	禁用	匹伐他汀	禁用
(7) 周围血管扩张药			
己酮可可碱	C	氟桂利嗪	禁用
桂哌齐特	禁用	前列地尔	B
桂利嗪	禁用		
(8) 其他心血管系统用药			

续表

附录

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
阿司匹林	C(晚期 D)	三磷腺苷	不明确
环磷腺苷	不明确	磷酸肌酸	不明确
七叶皂苷钠	禁用	辅酶 Q10	慎用
胰激肽原酶	不明确	米多君	禁用
阿魏酸钠	不明确	二磷酸果糖	不明确
4. 消化系统用药			
(1) 抗酸药			
氢氧化铝	B	铝碳酸镁	B
复方木香铝镁	禁用	磷酸铝	不明确
海藻酸铝镁	不明确		
(2) 抑制胃酸分泌药			
西咪替丁	B	法莫替丁	B
雷尼替丁	B	奥美拉唑	C
兰索拉唑	B	潘托拉唑	B
埃索美拉唑	B		
(3) 胆碱受体阻断药			
哌仑西平	禁用		
(4) 胃黏膜保护药			
果胶铋	C	复方铝酸铋	禁用
枸橼酸铋钾	禁用	碱式硝酸铋	不明确
次水杨酸铋	D		
(5) 前列腺素衍生物			
米索前列醇	X		
(6) 其他胃黏膜保护药			
硫糖铝	B	甘草锌	不明确
瑞巴派特	慎用	替普瑞酮	慎用
吉法酯	慎用	伊索拉定	慎用
(7) 胃动力药			
莫沙必利	禁用	伊托必利	慎用
多潘立酮	禁用		
(8) 胃肠解痉药			
阿托品	C	山莨菪碱	慎用
丁溴东莨菪碱	不明确	格隆溴铵	B
匹维溴铵	禁用	屈他维林	禁用
阿尔维林	慎用	美贝维林	慎用
曲美布丁	慎用		
(9) 止吐药			
甲氧氯普胺	B		
(10) 催吐药			

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
阿扑吗啡	C		
(11) 泻药			
硫酸钠	禁用	比沙可啶	B
多库酯钠	C	聚卡波非钙	B
(12) 止泻药			
多维乳酸菌	不明确	蒙脱石	B
洛哌丁胺	B	复方地芬诺酯	C
消旋卡多曲	慎用		
(13) 助消化药			
乳酶生	B	乳酸菌素	不明确
胰酶	C		
(14) 肝病辅助药			
氨酪酸	不明确	谷氨酸	不明确
谷胱甘肽	不明确	鸟氨酸门冬氨酸	不明确
腺苷蛋氨酸	B	精氨酸	B
联苯双酯	禁用	肌苷	慎用
甘草酸二铵	禁用	齐墩果酸	不明确
核糖核酸	不明确	乳果糖	B
多烯磷脂酰胆碱	不明确	促肝细胞生长素	可以用
硫普罗宁	C	苦参素	禁用
(15) 利胆药			
熊去氧胆酸	B	曲匹布通	禁用
茵三硫	慎用	牛磺酸	无资料
丁醚二醇	不明确	苯丙醇	慎用
羟甲烟胺	慎用	亮菌甲素	不明确
(16) 食欲抑制药、减肥药			
奥利司他	B	西布曲明	C
芬氟拉明	C		
(17) 其他			
谷氨酰胺	慎用	双歧杆菌	不明确
双歧三联活菌	不明确	生长抑素	禁用
L-谷氨酰胺奥磺酸钠	不明确	柳氮磺胺吡啶	B
巴柳氨钠	B	特利加压素	禁用
美沙拉嗪	B	乌司他丁	慎用
甲磺酸萘莫司他	慎用	替加色罗	B
丙谷胺	不明确	奥沙拉嗪	C
伐普肽	不明确		
5. 呼吸系统药			
(1) 祛痰药			

续表

附录

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
氯化铵	C	溴己锌	慎用
厄多司坦	不明确	糜蛋白酶	不明确
脱氧核糖核酸酶	不明确	稀化黏素	慎用
愈创甘油醚	C	盐酸氨溴索	早期不用、 中晚期慎用
乙酰半胱氨酸	B	氨溴特罗	早期慎用
(2) 镇咳药			
磷酸可待因	C、长期大剂量 D	双氢可待因	B、大剂量 D
右美沙芬	C	磷酸苯丙哌林	慎用
喷托维林	禁用	依普拉酮	不明确
氯哌斯汀	禁用	复方福尔可定	慎用
(3) 平喘药			
茶碱	C	氨茶碱	慎用
多索茶碱	慎用	二羟丙茶碱	C
甘氨茶碱钠	慎用	异丙托溴铵	B
布地奈德 - 福莫特罗	慎用	异丙肾上腺素	C
沙丁胺醇	C	班布特罗	B
丙卡特罗	慎用	非诺特罗	B
福莫特罗	C	妥洛特罗	慎用
克伦特罗	不明确	沙美特罗	C
特布他林	B	氯丙那林	慎用
丙酸倍氯米松	C	布地奈德	口服 C、鼻喷 C、 吸入 B
丙酸氟替卡松	C	色甘酸钠	B
扎鲁司特	B	普仑司特	慎用
曲尼司特	禁用	塞曲司特	禁用
孟鲁司特	B	奈多罗米	B
齐留通	C	泊拉坦	不明确
马来酸氯苯那敏 - 酸 伪麻黄碱	慎用		
6. 神经系统药			
(1) 中枢神经兴奋药			
甲氯酚酯	不明确	尼可刹米	不明确
洛贝林	不明确	贝美格	不明确
二甲弗林	禁用	多沙普仑	B
安钠加	禁用		
(2) 抗癫痫药			
苯安固钠	D	丙戊酸钠	D
丙戊酰胺	D	卡马西平	D

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
奥卡西平	C	扑米酮	D
乙琥胺	C	氨己烯酸	禁用
氯硝西洋	D	噻加宾	C
托吡酯	C	拉莫三嗪	C
加巴喷丁	C	非尔氨酯	C
左乙拉西坦	C	硫酸镁	C
普瑞巴林	不明确	唑尼沙胺	C
(3) 抗震颤麻痹			
左旋多巴	C	多巴丝肼	禁用
卡比多巴 - 左旋多巴	C	苯海索	C
培高利特	B	丙环定	C
金刚烷胺	C	司来吉兰	C
吡贝地尔	不明确	苯扎托品	C
罗匹尼罗	C	恩他卡朋	C
雷沙吉兰	不明确	普拉克索	C
(4) 自主神经系统药			
溴新斯的明	C	甲硫酸新斯的明	C
溴吡斯的明	C	依酚氯胺	C
氢溴酸加兰他敏	B	安贝氯铵	C
(5) 脑循环与促智药			
丁咯地尔	慎用	吡硫醇	慎用
卡巴拉汀	B	吡拉西坦	禁用
复方阿米三嗪	禁用	茴拉西坦	慎用
石杉碱甲	慎用	双氢麦角毒碱	禁用
尼莫地平	C	倍他司汀	慎用
多奈哌齐	C	曲克芦丁	不明确
丁苯酞	不明确	尼麦角林	禁用
尼克占替诺	禁用	维生素 E 烟酸酯	不明确
藻酸双酯钠	不明确	茶呋胺	慎用
三磷酸胞苷二钠	禁用	美金刚	B
依达拉奉	禁用	甲钴胺	不明确
谷维素	不明确	胞磷胆碱	慎用
细胞色素 C	不明确	醋谷胺	不明确
巴氯芬	不明确	地芬尼多	慎用
乙哌立松	慎用	利鲁唑	C
替扎尼定	C	环苯扎林	B
硫辛酸	禁用	干扰素 $\beta - 1b$	C
(6) 治疗精神病药			
氯丙嗪	C	奋乃静	C

续表

附录



药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
氟奋乃静	C	哌泊噻嗪	C
三氟拉嗪	C	硫利达嗪	C
氟哌噻吨	C	氯哌噻吨	禁用
氟哌噻吨美利曲辛	慎用	氯普噻吨	C
替沃噻吨	C	珠氯噻醇	C
癸酸氟哌啶醇	C	氟哌利多	C
氟哌啶醇	C	五氟利多	慎用
舒必利	慎用	左舒必利	不明确
硫必利	禁用	舒托必利	禁用
奈莫必利	慎用	氯氮平	B
奥氮平	C	奎硫平	C
利培酮	C	佐替平	禁用
齐拉西酮	C/慎用	氨磺必利	禁用
阿立哌唑	C		
(7) 抗抑郁药			
帕罗西汀	C	丙咪嗪	D
阿米替林	C	多塞平	C
氯米帕明	C	舍曲林	C
氟西汀	C	氟伏沙明	C
西酞普兰	C	米氮平	禁用
米安色林	不明确	曲唑酮	C
吗氯贝胺	不明确	阿莫沙平	C
马普替林	B	瑞波西汀	禁用
文法拉辛	C	噻奈普汀	禁用
米那普仑	慎用	托莫西汀	C
安非他酮	B	度洛西汀	C
圣约翰草	C	去甲替林	D
(8) 抗躁狂药			
碳酸锂	D	地西洋	D
氟西洋	X	硝西洋	慎用
溴西洋	慎用	夸西洋	X
替马西洋	X	劳拉西洋	D
奥沙西洋	D	艾司唑仑	X
氯普唑仑	禁用	咪达唑仑	D
溴替唑仑	禁用	阿普唑仑	D
氯氮草	D	苯巴比妥	D
司可巴比妥	D	异戊巴比妥	D
苯巴氨酯	D	甲丙氨酯	D
氯美噻唑	慎用	唑吡坦	B

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
丁螺环酮	B	佐匹克隆	慎用
坦度螺酮	不明确	氯草酸	D
氯巴占	D		
(9)精神兴奋药			
苯丙胺	禁用	哌甲酯	C
7. 肿瘤用药			
(1)影响核酸合成药			
氟尿嘧啶	X	氟尿苷	D
卡莫氟	禁用	去氮氟尿苷	禁用
替加氟	禁用	卡培他滨	D
吉西他滨	D	巯嘌呤	D
羟基脲	D	阿糖胞苷	D
甲氨蝶呤	X	氟达拉滨	D
雷替曲噻	禁用	培美曲噻	D
氯法拉滨	D	氯氧喹	不明确
(2)调节体内激素平衡药物			
氨鲁米特	D	福美坦	禁用
依西美坦	D	阿那曲唑	D
来曲唑	D	他莫昔芬	D
(3)干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物			
多柔比星	D	阿柔比星	禁用
表柔比星	D	伊达比星	D
吡柔比星	禁用	米托蒽醌	D
柔红霉素	D	放线菌素 D	D
安吡啶	禁用	吡蒽醌	不明确
(4)抑制蛋白质合成与功能药物			
门冬酰胺酶	禁用	培门冬酶	C
高三尖杉酯碱	慎用		
(5)影响微管蛋白药物			
长春碱	D	长春新碱	D
长春地辛	D	紫杉醇	D
多西他赛	D	蛋白结合紫杉醇	D
长春瑞滨	D		
(6)拓扑异构酶 I 抑制药			
羟喜树碱	慎用	拓扑替康	D
伊立替康	D	喷司他丁	D
(7)拓扑异构酶 II 抑制药			
依托泊苷	D	替尼泊苷	D
(8)抗信号转导药			

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
吉非替尼	D	伊马替尼	D
厄洛替尼	不明确		
(9) 烷化剂类			
氮芥	禁用	苯丁酸氮芥	D
美法仑	D	环磷酰胺	D
异环磷酰胺	D	雌莫司汀	D
卡莫司汀	D	洛莫司汀	D
尼莫司汀	禁用	福莫司汀	D
司莫司汀	禁用	塞替派	D
白消安	禁用	达卡巴嗪	C
替莫唑胺	D		
(10) 破坏 DNA 的抗生素			
博来霉素	D	平阳霉素	不明确
丝裂霉素	禁用		
(11) 破坏 DNA 的铂类			
顺铂	D	卡铂	D
洛铂	禁用	奥沙利铂	禁用
奈达铂	禁用		
(12) 抗肿瘤抗体			
利妥昔单抗	C	曲妥珠单抗	B
波替单抗	D	西妥昔单抗	C
(13) 其他抗肿瘤药			
丙卡巴肼	D	三氧化二砷	D
六甲蜜胺	D		
(14) 抗肿瘤辅助药			
美司钠	B	昂丹司琼	B
格拉司琼	B	雷莫司琼	慎用
托烷司琼	禁用	阿瑞吡坦	B
大麻隆	禁用	阿立必利	不明确
帕洛诺司琼	B	香菇多糖	不明确
右雷佐生	C	帕米磷酸二钠	D
氯屈膦酸二钠	禁用	伊班膦酸	C
唑来膦酸	D	纳米碳	不明确
阿扎司琼	慎用	依法普昔	不明确
帕立非明	C		
8. 血液系统用药			
(1) 抗贫血药			
硫酸亚铁	不明确	富马酸亚铁	不明确
琥珀酸亚铁	不明确	葡萄糖酸亚铁	不明确

附录

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
乳酸亚铁	不明确	维铁	不明确
腺苷钴胺	不明确	叶酸	A
叶酸 >0.8mg	C	阿法依泊汀	C
(2) 促白细胞药			
利血生	不明确	鲨肝醇	不明确
辅酶 A	不明确	非格司亭	C
莫拉司亭	禁用	腺嘌呤	慎用
(3) 促凝血药			
维生素 K ₁	C	甲萘氢醌	早中期 C、晚期 X
甲萘醌亚硫酸氢钠	早中期 C、晚期 X	氨甲环酸	慎用
氨甲苯酸	不明确	氨基己酸	C
凝血酶	慎用	凝血酶原复合物	慎用
蛇毒凝血酶	禁用	鱼精蛋白	C
人凝血因子 VIII	不明确	酚磺乙胺	不明确
卡巴克络	不明确	抑肽酶	B
(4) 抗凝血药			
肝素钠	C	肝素钙	慎用
依诺肝素	B	那屈肝素钙	不明确
达肝素钠	B	华法林	X
双香豆乙酯	禁用	蚓激酶	慎用
葡激酶	禁用	重组水蛭素	B
阿加曲班	B	比伐卢丁	B
(5) 纤维蛋白溶解药			
尿激酶	B	链激酶	C
降纤酶	慎用	阿替普酶	C
东菱精纯抗栓酶	慎用	瑞替谱酶	C
(6) 抗血小板药			
贝前列素	慎用	伊洛前列素	禁用
依前列醇	B	双嘧达莫	B
西洛他唑	C	奥扎格雷钠	慎用
噻氯匹定	B	沙格雷酯	禁用
氯吡格雷	B	依替非巴肽	B
替罗非班	B	阿那格雷	C
中分子羟乙基淀粉	C	低分子羟乙基淀粉	C
人血白蛋白	C	右旋糖酐 40	禁用
右旋糖酐 70	C	琥珀酰明胶	慎用
聚明胶肽	慎用		
(7) 促血小板增生药			
重组人白细胞介素 11	C		

续表

附录

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
9. 免疫系统药			
(1) 抗变态反应药			
氯苯那敏	B	苯海拉明	B
氯马斯汀	C	异丙嗪	C
美唑他嗪	慎用	氯雷他定	B
复方氯雷他定	慎用	地氯雷他定	C
西替利嗪	B	去氯羟嗪	禁用
曲普利啶	C	阿伐斯汀	B
阿司咪唑	C	特非那定	C
依巴斯汀	慎用	赛庚啶	B
咪唑斯汀	慎用	奥洛他定	C
左卡巴斯汀	C	氮萘斯汀	C
非索非那定	C	茶苯海明	慎用
左西替利嗪	B	依匹斯汀	C
(2) 其他抗变态反应药			
酮替酚	C	吡嘧司特	C
青霉胺	D	环孢素	C
西罗莫司	C	他克莫司	C
硫唑嘌呤	禁用	咪唑立宾	禁用
抗胸腺细胞球蛋白	C	抗人淋巴细胞免疫 球蛋白	禁用
抗 Tac 单抗	C	来氟米特	X
吗替麦考酚酯	C	雷公藤总苷	禁用
奥马佐单抗	B	巴利昔单抗	B
咪喹莫特	C	胸腺肽 α_1	慎用
基因工程干扰素 $\alpha - 2a$	C	基因工程干扰素 $\alpha - 1b$	慎用
基因工程干扰素 $\alpha - 2b$	C	基因工程干扰素 γ	C
基因工程干扰素 $\beta - 1a$	C	聚乙二醇干扰素 $\alpha - 2a$	C
胸腺肽	慎用	胸腺喷丁	慎用
阿地白介素	慎用	人免疫球蛋白	慎用
甘露聚糖肽	不明确	匹多莫德	禁用
转移因子	不明确	抗乙肝免疫核糖核酸	不明确
乌苯美司	不明确	细菌溶解产物	不明确
卡介菌多糖核酸	不明确		

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
(3)其他免疫系统药			
英利西单抗	B	依那西普	B
10. 内分泌系统药物			
(1)肾上腺皮质激素			
氢化可的松	D	地塞米松	C
醋酸可的松	D	泼尼松	B
泼尼松龙	B	甲泼尼龙	D
倍他米松	C	复方倍他米松	慎用
氟米龙	不明确	曲安西龙	C
去氧皮质酮	减少剂量		
(2)垂体激素及相关药物			
促皮质素	C	重组人生长激素	C 或 B
戈舍瑞林	D	亮丙瑞林	X
曲普瑞林	禁用	戈那瑞林	B
奥曲肽	B	醋酸兰瑞肽	禁用
(3)抗糖尿病药物			
胰岛素	B	人正规胰岛素	B
50-50 混合人胰岛素	B	70-30 混合人胰岛素	B
精蛋白锌胰岛素	B	门冬胰岛素	C
甘精胰岛素	C	格列本脲	C
格列齐特	禁用	格列吡嗪	C
格列喹酮	禁用	格列美脲	C
妥拉磺脲	C	醋酸己脲	C
二甲双胍	B	阿卡波糖	B
伏格列波糖	慎用	罗格列酮	C
吡格列酮	C	瑞格列奈	C
那格列奈	C	米格列醇	B
依帕司他	慎用		
(4)甲状腺用药			
左甲状腺素钠	A	促甲状腺素	C
碘化钾	禁用	碘酸钾	慎用
卵磷脂络合碘	禁用	甲硫咪唑	D
卡比马唑	D	丙硫氧嘧啶	D
(5)抗痛风药			
秋水仙碱	C	别嘌醇	C
丙磺舒	B	苯溴马隆	禁用
奥昔嘌醇	不明确		
(6)其他内分泌系统药			
高血糖素	B	阿克他利	禁用

续表

附录

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
贝卡普莱明	C	苯丁酸钠	C
11. 泌尿系统用药物			
(1) 利尿药			
呋塞米	C	阿佐塞米	慎用
托拉塞米	B	布美他尼	C
依地尼酸	B	氢氯噻嗪	B 或 D
甲氯噻嗪	B 或 D	苄噻嗪	C 或 D
泊利噻嗪	D	贝美噻嗪	禁用
螺内酯	C	氨苯蝶啶	B
阿米洛利	B		
(2) 脱水药			
甘露醇	C	甘油果糖	禁用
(3) 其他泌尿系统药物			
加压素	B 或 C	去氨加压素	B
醋羟胺酸	X	非那吡啶	B
黄酮哌酯	B	奥昔布宁	B
美托拉宗	B	托特罗定	C
达非那新	C	索利那新	C
12. 生殖系统药			
(1) 男性生殖系统药			
甲睾酮	X	丙酸睾酮	禁用
十一酸睾酮	禁用	苯丙酸诺龙	禁用
达那唑	X	司坦唑醇	X
醋酸环丙孕酮	禁用	比卡鲁胺	X
氟他胺	D	依立雄胺	禁用
普适泰	不明确	坦洛新	B
特拉唑嗪	C	阿夫唑嗪	B
非那雄胺	X		
治疗性功能障碍药			
西地那非	B	伐地那非	B
(2) 女性生殖系统药			
雌二醇	X	戊酸雌二醇 - 醋酸 环丙孕酮	禁用
普罗雌烯	禁用	雌三醇	禁用
尼尔雌醇	禁用	炔雌醇	禁用
炔雌醚	X	己烯雌酚	X
结合雌激素	X	托瑞米芬	D
替勃龙	禁用	氯米芬	禁用
黄体酮	X	炔诺酮	X

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
左炔诺孕酮	X	甲羟孕酮	X
甲地孕酮	D/X	己酸羟孕酮	D
地屈孕酮	禁用	米非司酮	禁用
烯丙雌醇	禁用	孕三烯酮	禁用
去氧孕烯 - 炔雌醇	禁用	壬苯醇醚	C
垂体后叶素	不明确	缩宫素	不明确
依沙吖啶	不明确	普拉睾酮	禁用
甲麦角新碱	C	卡前列甲酯	禁用
卡前列素	C	地诺前列酮	C
利托君	B	溴隐亭	B
绒促性素	X	尿促性素	X
聚甲酚磺醛	禁用	雷诺昔芬	X
重组人促黄体激素	X	雷尼酸锶	不明确
13. 镇痛药			
(1) 解热镇痛药			
醋氯芬酸	禁用	复方阿司匹林	禁用
卡巴匹林	禁用	赖氨酸阿司匹林	禁用
对乙酰氨基酚	B	阿咖酚	禁用
酚麻美敏	慎用	氨酚待因	C
贝诺酯	禁用	布洛芬	B、晚期 D
萘普生	B、晚期 D	奥沙普秦	C(国内禁用)
非诺洛芬钙	B、晚期 D	氟比洛芬	B
洛索洛芬	不明确	普拉洛芬	不明确
酮洛芬	B、晚期禁用	氯诺昔康	禁用
非普拉宗	不明确	吡咯昔康	早中期 B、晚期 D
依托度酸	C	氯芬那酸	不明确
吲哚美辛	B/D(国内禁用)	金诺芬	C
阿西美辛	禁用	萘丁美酮	C
舒林酸	早中期 B、晚期 D	依托芬那酯	禁用
双氯酚酸钠	C(国内禁用)	酮洛酸氨丁三醇	C
锌布	不明确	双氯芬酸钠米索前列醇	X
美洛昔康	C	对氨基水杨酸	禁用
罗非昔布	C	美息伪麻	慎用
贝敏伪麻	禁用	保泰松	C、晚期 D
芬布芬	禁用	氨酚拉明	慎用
塞来昔布	C、晚期禁用	美罗昔康	早中期 B, 晚期 D
(2) 麻醉性镇痛药			
吗啡	C、长期大量 D	哌替啶	C、长期大量 D

续表

附录

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
美沙酮	B、长期大量 D	右吗拉胺	禁用
羟考酮	B、长期大量 D	二氢埃托啡	不明确
丁丙诺啡	C	布桂嗪	不明确
丙氧氨芬	C、长期 D	喷他佐辛	B、长期大量 D
氢溴酸依地佐辛	不明确	布托啡诺	C、长期大量 D
(3) 抗偏头痛药			
氢麦角胺	X	酒石酸麦角胺	X
麦角胺咖啡因	X	舒马普坦	C
佐米曲普坦	C	那拉曲坦	C
利扎曲普坦	C	苯噻啶	禁用
(4) 其他镇痛药			
氯唑沙宗	C	曲马朵	C
氨基葡萄糖	早期禁用	氟吡汀	禁用
四氢帕马丁	慎用	阿司待因	慎用
14. 麻醉用药			
氟烷	C	地氟烷	B
恩氟烷	B	异氟烷	C
七氟烷	B	氧化亚氮	短期安全
羟丁酸钠	B	硫喷妥钠	C
氯胺酮	慎用	丙泊酚	B(用于中早期妊娠)
依托咪酯	C	普鲁卡因	C
利多卡因	B 或 C	丁卡因	C
布比卡因	C	奥布卡因	不明确
甲哌卡因	C	丙美卡因	C
罗哌卡因	B	利丙双卡因	B 或 C
苯佐卡因	C	左布比卡因	B
琥珀胆碱	C	阿库氯铵	不明确
阿曲库铵	C	罗库溴铵	不明确
泮库溴铵	C	哌库溴铵	C
戈拉碘铵	不明确	维库溴铵	C
苯磺酸顺阿曲库铵	B	芬太尼	C
阿芬太尼	C	舒芬太尼	C
瑞芬太尼	C	右美托咪定	C
15. 电解质、酸碱平衡机营养药			
氯化钾	C	磷酸钠	不明确
磷酸钾	不明确	甘油磷酸钠	不明确
复合磷酸氢钾	不明确	门冬氨酸钾镁	不明确
考尼伐坦	不明确	碳酸氢钠	C
乳酸钠	慎用	乳酸钠山梨醇	慎用

续表

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
氨基酸型肠内营养剂	不明确	整蛋白型肠内营养剂	不明确
短肽性肠内营养剂	不明确	复方 α 酮酸	不明确
谷氨酰胺	C	复方氨基酸(18AA)	C
复方氨基酸(18F)	不明确	复方氨基酸 (18AA-1)	不明确
复方氨基酸(18B)	不明确	复方氨基酸 (18AA-N)	不明确
复方氨基酸(18AA-V)	不明确	复方氨基酸 (17AA-1)	不明确
复方氨基酸(17AA-H)	不明确	复方氨基酸 (15AA)	不明确
复方氨基酸(14AA)	不明确	复方氨基酸(3AA)	不明确
中、长链脂肪乳	C	长链脂肪乳	C
丙氨酰谷氨酰胺	不明确	ω -3 鱼油脂肪乳	不明确
维生素 A	A、大量 X	维生素 B ₁	A、大量 C
维生素 B ₂	A、大量 C	维生素 B ₆	A、大量 C
维生素 B ₁₂	C	维生素 C	C
维生素 D ₃	C	维生素 E	A
复方水溶性维生素	不明确	复方脂溶性维生素	不明确
葡萄糖酸锌	A	氨基酸螯合钙	不明确
多种微量元素	A	碳酸钙	不明确
碳酸钙-维生素 D ₃	不明确	骨化三醇	C
阿法骨化醇	不明确	依替膦酸二钠	C
阿仑膦酸钠	C	利塞膦酸钠	C
降钙素	C	氯化钙	无不良影响报告
葡萄糖酸钙	无不良影响报告	乳酸钙	无不良影响报告
氟磷酸谷酰胺-葡萄糖酸钙-枸橼酸钙	禁用	依普黄酮	不明确
特立帕肽	C		
16. 皮肤科用药			
红霉素-过氧苯甲酰	C	过氧苯甲酰	C
莫匹罗星	B	益康唑	不明确
联苯苄唑	不明确	二硫化硒	C
阿莫罗芬	禁用	布替奈芬	B
环吡酮胺	B	氟轻松	C
卤米松	慎用	复方卤米松	不明确
糠酸莫米松	C	丙酸氯倍他索	C
曲安奈德	C	哈西奈德	C
维 A 酸	D	异维 A 酸	X

续表

附录

药物	FDA 妊娠 安全性分级	药物	FDA 妊娠 安全性分级
维胺酯	禁用	阿达帕林	C
阿维 A 酯	X	阿维 A	X
他卡西醇	不明确	他扎罗汀	X
卡泊三醇	C	地蒽酚	C
甲氧沙林	C 或 D	间苯二酚	不明确
克罗米通	C	鬼臼毒素	C
尿囊素	不明确	氟酚那酸丁酯	禁用
苯西卤铵	不明确		
17. 眼科用药			
复方妥布霉素	C	磺胺醋酰	C
酞丁安	禁用	羟苄唑	不明确
毛果芸香碱	C	卡巴胆碱	C
倍他洛尔	C	卡替洛尔	C
乙酰唑胺	C	地匹福林	B
溴莫尼定	B	阿可乐定	C
美替洛尔	C	拉坦前列素	C
曲伏前列素	C	托吡卡胺	C
玻璃酸钠	不明确	普罗碘铵	不明确
羟苯磺酸钙	禁用	吡诺克辛	不明确
氨碘肽	不明确	法可林	不明确
复方樟柳碱	不明确	洛度沙胺	B
哌加他尼	B		
18. 耳鼻喉、口腔用药			
氯己定	B 或 C	西地碘	禁用
碘甘油	不明确	溶菌酶	不明确
地喹氯胺	不明确	羟甲唑啉	C
赛洛唑啉	C		
19. 其他用药			
人乙肝免疫球蛋白	C	人破伤风免疫球蛋白	C
人狂犬病免疫球蛋白	C	碘解磷定	不明确
氯解磷定	不明确	乙酰胺	不明确
二巯丁二钠	不明确	氟马西尼	C
纳洛酮	C	硫代硫酸钠	C
依地酸钙钠	B	巯乙胺	C
去铁胺	C	亚叶酸钙	C
亚甲蓝	C	苯扎氯胺	不明确
荧光素钠	C	纳曲酮	C、慎用
左卡尼汀	C	二巯丙醇	C
喷替酸钙三钠	C	喷替酸锌钠	B
钆磷维塞	不明确		

附录十四 M型超声心动图参考值

	性别	范围(mm)	平均值(mm)	标准差(mm)
主动脉内径	男	23 ~ 36	27.14	2.62
	女	21 ~ 29	26.19	1.92
主动脉开放幅度		16 ~ 26	19	
右肺动脉	男	14 ~ 18	15.7	0.9
	女	13 ~ 17	14.6	1.1
左心房	男	19 ~ 33	26.77	2.96
	女	21 ~ 30	27.31	2.33
右心房	男	6.83 ~ 28.3	14.00	
	女	5.5 ~ 21.2	13.38	4.0
左室流出道	男	21 ~ 38	28.57	4.13
	女	21 ~ 32	27.20	3.28
右室流出道	男	21 ~ 33	28.87	2.41
	女	23 ~ 32	28.15	2.24
室间隔厚度	男	9.3 ~ 10.4	9.85	0.3
	女	6.9 ~ 11.7	9.32	1.2
室间隔振幅	男	8 ~ 10	7.3	1.9
	女	5 ~ 15	8.5	3.5
右心室 内径	男	10 ~ 20	16.46	3.43
	女	10 ~ 20	15.64	3.40
右心室 前壁	男	4.0 ~ 5.5	4.4	0.4
	女	3.0 ~ 5.5	4.1	0.6
右心室 内径(舒张末)	男	45 ~ 55	49.1	9.8
	女	35 ~ 50	42.3	4.2
右心室 厚度(舒张末)	男	8 ~ 12	9.07	1.05
	女	7 ~ 11	9.00	1.06
左心室 内径(收缩末)	男	25 ~ 37	28.6	5.2
	女	20 ~ 35	28.8	5.4
左心室 厚度(收缩末)	男	11 ~ 19	14.36	2.09
	女	10 ~ 17	12.26	1.76
左心室 搏动幅度	男	14 ~ 18	15.7	0.9
	女	13 ~ 17	14.6	1.1

(李爱莉 吴文静)

附录十五 激素正常值

			转换因子	国际单位
ACTH		9 ~ 52pg/ml	1	9 ~ 52ng/L
Androstenedione		60 ~ 300ng/dl	0.0349	2.1 ~ 10.5mol/L (5.9 ~ 14.5)
calcitonin		<100ng/L	0.29	<29pmol/L
cortisol		8AM 5 ~ 25μg/dl	0.028	<0.25mol/L
C-peptide		0.5 ~ 3.0ng/ml	33.3	20 ~ 47nmol/L
Stimulated		1.5 ~ 9.0ng/ml		
DHEA		160 ~ 700ng/dl	0.0347	5.6 ~ 24.3mol/L (4.6 ~ 13.4)
(Dehydroepi-an- drosterone)				
DHEA-S	M	1990 ~ 3340μg/L	0.0026	5.2 ~ 8.7μmol/L
	F	820 ~ 3380μg/L	0.0026	2.1 ~ 8.7μmol/L
estradiol	M			(4.6 ~ 15.4)
		10 ~ 60ng/L	3.67	37 ~ 220pmol/L
	F	<400ng/L	0.0037	<1.45nmol/L
	F	Basal		
		20 ~ 60ng/L		
Ovulatory surge		>200ng/L		
	M	<50ng/L		
GH		<5ng/ml		<5μg/L
5-hydroxyin- doleacetic		Urine <6mg/dl	5.2	<31.2μmol/L
Acid				
Insulin		5 ~ 25mIU/L	7.175	35 ~ 180pmol/L
IGF - 1	M	130 ~ 400ng/ml		130 ~ 400mg/L
	F	160 ~ 510ng/ml		160 ~ 510mg/L
LH	M	<13mIU/ml		
FSH	M	<13mIU/ml		
osteocalcin		1.6 ~ 9.2ng/ml		1.6 ~ 9.2mg/L
PTH	Intact	1.6 ~ 6.8pmol/L, 15 ~ 65pg/ml		1.6 ~ 6.8pmol/L
prolactin	Mid	18 ~ 120pmol/L		18 ~ 120pmol/L
	M	1.9 ~ 11.7μg/L	44.4	84 ~ 520pmol/L
	F	2.2 ~ 19.2μg/L		90 ~ 850pmol/L
		(台大 <20μg/L)		
Testosterone	M	300 ~ 1000ng/dl	0.0347	10.4 ~ 34.7nmol/L
	F	20 ~ 80ng/dl		0.68 ~ 2.78nmol/L

续表

	转换因子	国际单位
	(Male 3 ~ 12ng/ml; Female < 1 ng/ml)	
Thyroglobulin	< 60 μg/L	1
TSH	0.5 ~ 4.5 mIU/L	1