

· 综述 ·

支气管哮喘气道高反应的机制研究

陈慧 综述 程燕 张同圆 审校

(天津中医药大学第二附属医院儿科, 天津 300150)

[中图分类号] R562.2⁺5 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)09-0758-04

气道高反应 (airway hyperresponsiveness, AHR) 又称为支气管高反应性 (bronchial hyperresponsiveness, BHR), 是指哮喘患者对多种刺激物的反应性异常增高, 表现为异常敏感的气道在吸入各种物理性、化学性或药物等刺激性物质后, 较正常人的气道更易出现支气管平滑肌的收缩、黏液分泌增多及免疫炎性介质释放, 从而表现为气道阻力急速短暂或较长时间的上升、肺通气功能下降的一种特质^[1]。因此, AHR 被认为是支气管哮喘诊断的重要组成部分。通过流行病学研究已经得到证实: AHR 也广泛存在于无临床喘息症状的人中, 尤其是患有遗传性过敏症的人群中^[2]。AHR 的出现被认为是日后发展为哮喘的危险因素之一, 当然 AHR 也会出现在一些其他的疾病如: 病毒性呼吸道感染、肺囊性纤维化 (cystic fibrosis)、支气管扩张、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 等^[3]。尽管 AHR 的机制并未完全阐明, 但众多研究表明: 气道炎症、气道重塑、神经调节异常、细胞因子间的相互作用、气道平滑肌弹性负荷的改变等均与 AHR 相关^[4]; 而且这些因素间又存在着复杂的关联性, 所以目前对于 AHR 的产生机制尚未形成令人满意的说法。研究人员也正在通过对 AHR 的机制研究, 试图找到一些证据, 以求对哮喘能做到更加准确地诊断, 及时地监控治疗效果, 从而为临床决策提供帮助。

1 AHR 的测定

AHR 可以通过支气管激发试验 (bronchial challenge test, BCT) 检测, 支气管激发试验系用某种刺激, 使支气管平滑肌收缩, 再用肺功能作指标, 判定

支气管狭窄的程度, 从而测定其反应性。由于使用的激动剂不同而产生的结果也不尽相同^[5]。按激发试验的机制是否为直接引起气道平滑肌的收缩, 可分为直接激发试验和间接激发试验。组胺 (histamine) 和乙酰甲胆碱 (methacholine) 是直接引起气道平滑肌收缩的刺激剂, 而它们激发支气管收缩的作用机制又不完全相同。前者为具有生物活性的介质, 吸入后直接刺激支气管平滑肌收缩, 同时也刺激迷走神经末梢, 反射性地引起平滑肌收缩; 后者为胆碱能药物, 吸入后直接与平滑肌细胞上的乙酰胆碱受体结合而使平滑肌收缩。两者目前在临床上应用较广泛, 但仍有局限性。例如, 它们均不能区分运动性哮喘及其严重性, 不能准确判断激素的疗效, 也不能区分 AHR 与气道重塑等。间接激发试验可以进一步被分为化学药物激发, 如 5'-单磷酸腺苷作为激动剂, 它作用于肥大细胞, 使其释放收缩介质; 或使用某些过敏原如: 尘螨、花粉等。变应原激发试验风险较大, 目前儿科临床较少用。间接激发还可使用改变气道物理环境的方法如: 运动、冷空气、蒸馏水、高渗盐水 (潮气呼气法雾化吸入)、过度换气等, 这些因素可通过活化炎症细胞及神经细胞, 使其释放细胞介质或细胞因子, 从而引起继发性气道收缩。其中高渗盐水激发试验和蒸馏水激发试验的特异性和敏感性均佳, 安全可行, 已被广泛应用儿童哮喘的流行病学调查中^[6]。

激发试验的结果以吸入激动剂后影响气道反应, 一般以一秒用力呼气容积 (FEV1) 为检测指标。达到一定程度后的激动剂浓度 (PC) 或总的激动剂使用剂量 (PD) 为评价指标。根据预先设定的 FEV1 下降达到不同程度而测得的激发试验结果的阳性率也不同。以乙酰胆碱为激发剂, 如分别以 FEV1 下降 10%、15%、20% 设定为激发试验阳性, 那么, 人

[收稿日期] 2010-02-12; [修回日期] 2010-04-03
[基金项目] 天津市卫生局科技基金项目 (项目编号 09KZ117)。
[作者简介] 陈慧, 女, 博士, 副主任医师。

群中 AHR 的阳性率分别为 55%、39%、26%。经统计学处理后发现,以 FEV1 下降 20% 作为阳性界定点时,在人群中呈单向正态分布趋势。故 Holt 等^[7]将支气管高反应定义为:使用小于 8 μmol 的组胺或乙酰胆碱激发支气管,可以产生 20% 以上的 FEV1 下降为激发试验阳性。然而 AHR 即使对同一个体而言,没有任何外界条件干预下,在不同时间测定的结果可能也是不同的。因此,很难给出一个普遍适用的 AHR 的正常值限定。

2 AHR 的临床意义

尽管临床上 AHR 的程度与哮喘发作的严重性有一定的相关性,但也发现有相当比例的无症状 AHR 人群存在(约占 15%)。而无症状的 AHR 可能是预测日后发展为哮喘的危险因素。而且 AHR 越严重,其日后在哮喘发作,或呼吸系统其他疾病的发病过程中,肺功能下降的程度就越为明显^[4]。文献报道在 COPD 的发病过程中 AHR 是一个死亡的危险因素^[8]。

以往对哮喘疗效的评估并未强调哮喘是否达到理想控制。2006 年全球哮喘防治倡议(GINA)提出:以哮喘控制为中心的治疗方案,强调采用包含所有重要终点指标的全面、复合指标的评估。近年的研究证明,不同指标达到最佳疗效的时间不同,如症状的控制较快,往往只需数天至数周,而 AHR 的改善缓慢,往往需要数年才达到最佳改善^[9]。因此,AHR 监测是评估哮喘疗效的重要方法,AHR 的最佳改善是哮喘完全控制并达到临床治愈的终极目标。间接激发试验对气道炎症造成的 AHR 有更好的相关性,对哮喘造成的 AHR 有更好的特异性。而使用乙酰胆碱的激发试验对哮喘患者的 AHR 有更好的敏感性^[10]。使用抗感染治疗后,在相同时间内间接激发试验改善更快;而组胺激发的 AHR 则需要几个月才能回复正常。因此,要就这些试验对哮喘疗效的预言价值进行比较,则需要事先对症状、呼气峰流速值、气道炎症等情况进行标准化规范^[10]。

为显示 AHR 的程度,对受试者均需描绘剂量-反应曲线(dose response curve)。即以刺激因子(组胺或乙酰甲胆碱)的剂量或浓度为横坐标,以 FEV1 下降的百分数为纵坐标,绘出反应曲线。与正常人反应曲线相比,随着哮喘严重性的增加,反应曲线斜率明显增高,表示哮喘患者气道反应性的增高。若反应曲线明显左移,甚至反应曲线平台消失,则表示气道的敏感性增高。Byrne 等^[11]研究表明,许多机

制会导致反应曲线形态的变化。如上皮细胞的损伤、气道神经调控异常、气道炎性介质的影响会导致气道敏感性增加。而气道平滑肌收缩、气管壁增厚以及弹性负荷的增加会导致气道反应性增高。

3 气道平滑肌与 AHR

哮喘患者 AHR 与气道平滑肌(airway smooth muscle)的增生有关,包括气道平滑肌细胞数量的增加以及细胞的肥大,且在早期哮喘儿童气道就可以观察到这样的病理改变^[12]。这些变化同样也会发生于肺囊性纤维化病人的气道,而这些病人也同样表现 AHR。实验证实哮喘患者气道平滑肌在组胺刺激下较正常人缩短更加明显。在支气管激发实验中,气道迅速收缩,而使用支扩剂后又迅速扩张,这表明 ASM 在哮喘的发病中变得异常活跃^[13]。在大量体外实验研究中,尽管观察到了气道平滑肌的增生,但是这并不能证明气道平滑肌产生的收缩力就增加^[14]。而且即使是关于收缩蛋白表达在哮喘患者身上是否有所增加也尚未形成定论^[15]。

有研究表明,哮喘患者异常的气道收缩可能是由于拮抗气道平滑肌收缩力量的下降所致。肺弹性回缩压通过肺泡传递给气道,以避免气道的过度收缩。在哮喘患者观察到了这种肺弹性回缩压的下降^[16]。哮喘发作时,在低肺容量的情况下,由于弹性负荷减小,使得气道进一步变得狭窄。在绵羊的离体气道上已经证明,低肺容量情况下会增加气道平滑肌产生的收缩张力^[17]。通过支气管成型技术,去除主支气管气道平滑肌后,动物模型的 AHR 得到明显改善。因此,无论是何机制在起作用,至少这一实验结果可以证明气道平滑肌与 AHR 之间的关系^[18]。

4 气道重塑与 AHR

气道重塑(airway remodelling)被定义为由于气道慢性炎症,导致气道反复损伤和异常修复的结果。表现为气道壁在组织和结构上的变化。哮喘气道重塑表现为气道上皮增厚、杯状细胞分泌增加、基底膜增厚、细胞外基质(胶原)沉积、弹性纤维增生、气道平滑肌增生肥大以及血管增生^[19]。目前,有许多关于气道重塑与 AHR 之间关系的研究,在病理模型上已经证实气道血管层、基质层以及整个气管壁的增厚与气道反应性增高具有相关性^[20]。然而,也有研

究得出相左的结果,认为管壁增厚导致气管僵硬,会妨碍 ASM 收缩能力^[21]。通过对伴有气道梗阻的哮喘病人的气道增厚与气道对乙酰胆碱的反应之间的关系研究,证明气道重塑与 AHR 的关系可能取决于气道重塑的严重程度,即气道重塑是否影响了基础肺功能。相关研究尚需在具有正常肺功能的研究对象上得到进一步的证实^[22]。

5 气道炎症与 AHR

目前研究证明许多细胞炎性因子与哮喘相关^[23]。诱导痰液中主要以嗜酸细胞、中性粒细胞为主。呼出一氧化氮含量(eNO)与诱导痰液中及气道组织活检中的嗜酸细胞均具有相关性,而且 eNO 与气道对乙酰胆碱激发的 AHR 也具有密切相关性。外周血中嗜酸性粒细胞活性与 AHR 间的关系也已被证明^[24]。使用 IL-5 单克隆抗体虽然明显减少了痰液中的嗜酸细胞,但不能完全抑制 AHR,因此嗜酸细胞与 AHR 之间的关系就更加引起关注。此外肥大细胞也是炎性介质如组胺、前列腺素 D2 (prostaglandin D2) 及白三烯(cysteinyl leukotrienes)等的主要来源,这些炎性介质的出现也与 AHR 相关^[25]。尽管有些哮喘患者的痰液中表现为中性粒细胞为主,但其与 AHR 之间的关系目前尚不明确。AHR 还与 CD3⁺、CD4⁺细胞的增加呈正相关,与 CD8⁺细胞增加呈负相关。但是也有研究者认为痰液中或组织活检中的炎性细胞与气道对乙酰胆碱反应性没有关系。这可能由于研究对象疾病严重程度、表现类型、治疗用药及激发剂使用等不同而造成的^[26]。

6 通气不均匀性及气道闭塞与 AHR

通气不均匀性和气道闭塞与气道重塑、ASM 异常有关,同样也参与 AHR 的形成。Downie 等^[24]学者已就 AHR 与气道炎症及通气不均匀性间的关系,对哮喘病人进行了临床研究。研究以 eNO 作为气道炎症的指标;以多次氮廓清试验反应通气均匀性。研究结果显示,哮喘患者经过 3 个月大剂量激素吸入治疗后,虽然气道炎症明显改善,但是通气不均匀性与 AHR 的相关性持续存在。他们认为通气不均匀性得到改善可能是哮喘治疗并得到长期控制的一个目标。因此有理由认为,通气不均匀性是气道炎症得到改善后,AHR 的一个决定因素。

AHR 是哮喘的一个基本病理改变,了解其发生

机制对揭示疾病病因,指导临床治疗具有重要的意义。因为传统的支气管激发试验不仅费时,而且有一定风险。又因患者需多次测定肺功能,这对某些患者完成操作有一定困难。通气均匀性试验的价值已受到众多学者的关注,使用多次氮廓清试验或更常用的单次氮呼出试验的Ⅲ相斜率以反映通气分布均匀性来判断哮喘临床病情稳定性也受到许多临床工作者的认同。今后,将通气均匀性试验实际用于临床哮喘诊治可能是下一步探索的重点。

[参 考 文 献]

- [1] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitz-Gerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention:GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1):143-178.
- [2] Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: Isaac phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys[J]. Lancet, 2006, 368(9537):733-743.
- [3] Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: Sapaldia Cohort Study[J]. Thorax, 2006, 61(8):671-677.
- [4] Harmanci K, Bakirtas A, Turkas I. Factors affecting bronchial hyperreactivity in asthmatic children[J]. J Asthma, 2008, 45(9):730-734.
- [5] Pallasaho P, Ronmark E, Haahtela T, Sovijarvi AR, Lundback B. Degree and clinical relevance of sensitization to common allergens among adults: a population study in Helsinki, Finland[J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(4):503-509.
- [6] 曹铃. 支气管激发试验用于诊断儿童哮喘的评价[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(4):251-254.
- [7] Holt PG, Thomas WR. Sensitization to airborne environmental allergens: unresolved issues[J]. Nat Immunol, 2005, 6(10):957-960.
- [8] Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study[J]. Lancet, 2000, 356(9238):1313-1317.
- [9] National Heart, Lung and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI Workshop Report, 2006:61-63.
- [10] Van Den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. Pc(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than pc(20) methacholine[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7):1546-1550.
- [11] Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt?[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(2):181-192.
- [12] Regamey N, Ochs M, Hilliard TN, Muhlfeld C, Cornish N, Fleming L. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(8):837-843.
- [13] Ghata S, Nimmagadda D, Xu X, O'Rourke ST. Large-conductance, calcium-activated potassium channels; structural and func-

tional implications [J]. Pharmacol Ther, 2006, 110 (1) : 103-116.

[14] Zhou L, Li J, Goldsmith AM, Newcomb DC, Giannola DM, Vosk RG, et al. Human bronchial smooth muscle cell lines show a hypertrophic phenotype typical of sever asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 169 (6) : 703-711.

[15] Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167 (10) : 1360-1368.

[16] Brown NJ, Salome CM, Berend N, Thorpe CW, King GG. Airway distensibility in asthmatic and healthy adults measured by forced oscillation technique [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176 (2) : 129-137.

[17] McClean M, Matheson MJ, McKay K, Johnson PRA, Rynell AC, Ammit AJ, et al. Low lung volume alters contractile properties of airway smooth muscle in sheep [J]. Eur Respir J, 2003, 22 (1) : 50-56.

[18] Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173 (9) : 965-969.

[19] Jeffery PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary diseases [J]. Proc Am Thorac Soc, 2004, 1 (3) : 176-183.

[20] Kasahara K, Shiba K, Ozawa T, Okuda K, Adachi M. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma [J]. Thorax, 2002, 57 (3) : 242-246.

[21] Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Mishima M. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168 (8) : 983-988.

[22] McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? [J]. J Appl Physiol, 2003, 95 (1) : 426-434.

[23] Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172 (5) : 559-565.

[24] Downie SR, Salome CM, Verbanck S, Thompson BR, Berend N, King GG. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation [J]. Thorax, 2007, 62 (8) : 684-689.

[25] Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (22) : 1699-1705.

[26] Halvor S, Devendra K. Naturally occurring and Inducible t-regulatory cells modulating immune response in allergic asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180 (3) : 211-225.

(本文编辑:王庆红)

读者 · 作者 · 编者

本刊英文摘要的写作要求

本刊是美国国立图书馆 MEDLINE 收录期刊,对英文摘要的质量要求较高,现将本刊关于英文摘要的撰写提出几点要求:①英文摘要的内容应与中文摘要基本一致。②采用第三人称撰写,内容包括“目的”“方法”“结果”和“结论”四部分。“目的”中需有简要的研究背景介绍,不可简单重复题名中已有的信息;“方法”中必须交代研究对象、分组情况及采用的研究方法;“结果”中重要的阳性结果要提供具体数据及统计学值;“结论”要基于本研究“结果”得出,并与“目的”相呼应。③文字表达应简明、准确、具体,语法准确、严密,符合英文表达习惯。④尽量少用缩略语,需要时,必须在首次出现时写出其全称,且尽量使用国际上常用的缩写形式,如“Helicobacter pylori”(幽门螺杆菌)应该缩写为“H. pylori”,而不是“HP”。⑤英文摘要还应包括英文文题、全部作者姓名(汉语拼音)、第一作者单位名称、单位所在城市、邮政编码及通信作者的 Email 地址。⑥英文摘要撰写后,作者应仔细核校,请有关专家审校并指导修改。

中国当代儿科杂志编辑部
2010 年 8 月 2 日