

支气管扩张症的诊治现状与展望

李达仕 马为

【摘要】 支气管扩张症是由于支气管及周围组织反复发生慢性化脓性炎症所致支气管壁变形和持久的病理性扩张, 广义上的支气管扩张症是一种病理解剖学的状态。支气管扩张症为反复发生的慢性疾病, 可严重影响患者生活质量, 并对家庭乃至社会造成巨大经济负担。支气管扩张症并非罕见疾病, 但在我国却未引起足够重视, 目前仍缺乏相关临床数据。随着诊断技术的提高, 支气管扩张症的检出率明显提高, 但仍面临着病因及发病机制不明、流行病学滞后、缺乏有效治疗手段等一系列问题。为此, 该文对支气管扩张症的诊治进展作一综述, 意在引起临床医师对支气管扩张症的重视。

【关键词】 支气管扩张症; 流行病学; 检查方法; 治疗; 展望

Current status and future prospects for diagnosis and treatment of bronchiectasis disease Li Dashi, Ma Wei. *Geriatric Internal Medicine, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510100, China*

Corresponding author, Ma Wei

【Abstract】 Bronchiectasis disease refers to the bronchial wall deformation and enduring pathological dilation caused by recurrent chronic suppurative inflammation of the bronchus and surrounding tissues. Bronchiectasis is generally a kind of pathological anatomical state. It is a recurrent chronic disease which severely affects the quality of life of patients and generates enormous economic burden upon the family and even the society. Although bronchiectasis disease is not seldom encountered in China, clinical data relevant to this illness are still lacking. The diagnostic rate of bronchiectasis disease has been significantly increased due to the advancement of diagnostic technique. Nevertheless, multiple obstacles remain to be resolved, such as elusive etiology and pathogenesis, lack of epidemiological research, insufficiency of effective treatment, etc. This paper summarizes the research progress on the diagnosis and treatment of bronchiectasis disease, aiming to captivate widespread attention from clinicians towards bronchiectasis disease.

【Key words】 Bronchiectasis; Epidemiology; Examination method; Treatment; Prospect

支气管扩张症是由 Laennec 于 1819 年首次报道, 1950 年 Reid 将影像学和病理学检查相结合, 首次定义支气管扩张症, 即为支气管持久性扩张^[1]。

一、流行病学

长期以来, 我国因缺乏对支气管扩张症的认识, 流行病学缺乏大规模的临床数据。一项在北京、上海、广东、辽宁、天津、陕西、重庆等 7 个地区分别抽取 1 个城市街道作为调查点的研究, 对 40 岁以上的 14 337 人进行问卷调查以及肺功能检测, 结果表明有 1.2% 曾患支气管扩张症, 其中男

性为 1.5%, 女性为 1.1%, 男女性别间比较差异无统计学意义^[2]。文献报道, 美国成年人支气管扩张症的总体发病率为 52/100 000, 其中 18~34 岁人群的患病率为 4.2/100 000, 而 70 岁及以上人群的患病率为 272/100 000^[3]。香港 1998 年的统计学数据显示, 该地区支气管扩张症的患病率为 16.4/100 000^[4]。近年随着诊断方式的不断完善, 支气管扩张症在我国逐渐受到重视, 但国内流行病学资料仍滞后, 目前为止尚无确切数据显示支气管扩张症在我国普通人群中的发病率, 未来需进行更大规模的流行病学调查以明确该病在国内的发病

率。

二、病因学及发病机制

1. 病因学

了解流行病学资料的其中一个目的是寻找致病因素, 从而进一步预防或控制疾病。支气管扩张症的病因尚未完全阐明且病因谱庞大。一项关于我国支气管扩张症病因的研究发现, 病因不明和感染是支气管扩张症病因的主要成分, 分别占 51.0% 和

29.8%, 其中感染以结核和麻疹最多见。同时, 该研究显示原发性纤毛运动障碍(PCD)、变异性支气管肺曲霉病(ABPA)等疾病所导致的支气管扩张症所占比例分别仅为 2.9%、1.0%^[5]。另一项关于欧洲成人支气管扩张症病因的研究发现, PCD 和 ABAP 分别占 10%、8%, 提示支气管扩张症的病因组成可能存在种族差异性^[6]。有学者将已知病因归纳为下表^[7]。

表 1 支气管扩张症的病因

病 因	临床及病理
特发性	系统性评估排除其他病因
感染	细菌、分枝杆菌(结核和非结核分枝杆菌)、百日咳及病毒(麻疹、腺病毒等)
遗传疾病	囊性纤维化、PCD 及 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症($\alpha 1$ -AT)
吸入或胃肠反流	咽反射受损、胃肠蠕动功能受损、食管闭锁/痿、抽搐及唇腭裂
免疫缺陷	严重联合免疫缺陷病, Omenn's 综合征、低丙种球蛋白血症、IgE 升高的慢性肉芽肿性疾病、常见变异型免疫缺陷病、共济失调毛细血管扩张症、淋巴细胞缺乏症, Wiskott-Aldrich 综合征、HIV 感染及免疫抑制治疗(糖皮质激素、放射治疗、化学治疗药物、英夫利昔单抗、依那西普等)
结缔组织病	SLE、类风湿性关节炎及干燥综合征
炎症性肠病	溃疡性结肠炎、克罗恩病
机械性气道阻塞	气管腔内异物、气道狭窄、肿瘤、淋巴结肿大
其他	结节病、Ehler-Danlos 综合征、马凡综合征、黄甲综合征及 ABPA

2. 发病机制

支气管扩张症反复发生慢性炎症, 导致中性粒细胞的溶酶体释放多种蛋白酶, 如胶原酶、组织蛋白酶 G 和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)等, 其中 NE 是最主要的一种蛋白酶。当中性粒细胞释放出大量 NE 而超过局部蛋白酶抑制系统的抑制能力时, 即可损伤支气管纤毛以及上皮细胞, 从而造成支气管-肺组织的破坏^[8]。其主要致病机制为促进感染迁延、放大炎症反应、降解细胞外基质、抑制炎症细胞凋亡。另有报道, 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)共同调节着细胞外基质的降解和沉积, 在支气管扩张症的发病过程中起重要作用^[9]。MMP-9 在支气管壁表达越多, 其对基质的降解破坏能力就越强, TIMP-1 是 MMP-9 的天然抑制剂, 可与 MMP-9 催化中心的锌离子相结合, 起到干扰 MMP-9 催化活性的作用, 两者在正常情况下保持着一定的动态平衡^[10]。当两者失衡时, 可造成基质的破坏, 引起气道损伤, 如长期失衡将引起气道持续性的破坏, 出现不可逆的气道受损^[9]。因此, 慢性炎症和蛋白分解活动被认为是支气管扩张症的主要致病机

制。

三、诊断方法

目前, 我国对支气管扩张症的常规诊断手段包括胸部 X 线片、支气管造影、高分辨率 CT(HRCT)、支气管镜等检查。

1. 胸部 X 线片

虽然胸部 X 线片具有操作简便、经济等优势, 但由于 X 线片是一种重叠性影像, 诊断支气管扩张症时存在一定的缺陷^[10]。支气管扩张症的胸部 X 线片通常显示正常或仅见肺部纹理改变, 典型蜂窝状影、双轨征或袖口征等征象较为少见, 因此, 胸部 X 线片用于诊断支气管扩张症的特异性欠佳、漏诊率高, 临床价值有限^[11]。

2. 支气管造影

支气管造影是诊断支气管扩张症的金标准。研究表明, 支气管造影用于对部分支气管壁增厚合并轻度柱状支气管扩张的诊断时, 其诊断价值优于 HRCT。此外, 支气管造影还可对鉴别多囊肺或支气管囊状扩张提供重要依据^[12]。但造影时吸入支气管腔内的造影剂浓度不易控制, 可引起过敏反应, 且造影剂难以清除干净, 对肺功能造成较严重

损害^[13]。因此,目前支气管造影仅作为一种补充检查的方法。

3. HRCT

HRCT 采用了薄层和骨算法重建技术,提高了常规 CT 诊断支气管扩张症时的灵敏度,且保持较高的特异度^[14]。HRCT 在诊断支气管扩张症的方面,除了灵敏度、特异度较高,还具有以下优势:①操作简单,无痛苦;②可明显减少容积反应,使 HRCT 不仅能清楚显示叶段支气管,且亚肺段支气管的显示率亦可高达 50%~80%;③可明确显示支气管腔内的黏液嵌塞。HRCT 不仅有助支气管扩张症的早期诊断,同时对病因诊断也起到一定的提示作用^[15]。

4. 支气管镜检查

支气管扩张症无需常规行支气管镜检查,病变局限者可行支气管镜检查排除异物阻塞的可能性,或当 HRCT 提示非典型分枝杆菌感染而痰培养阴性时,或痰培养阴性以及治疗效果欠佳时,可经支气管镜获取标本。

5. 肺功能检查

2012 年中国成人支气管扩张症专家共识中,建议所有支气管扩张症患者行肺通气功能检查,如 FEV₁、FVC、呼气峰流速等,且至少每年检查 1 次,有免疫功能缺陷或 PCD 者每年应至少复查 4 次。支气管扩张症患者的肺功能检查结果以阻塞性通气功能障碍较为多见(>80%)^[16]。其主要表现为 FEV₁/FVC 和 FEV₁ 下降,FVC 可轻度降低或正常,FVC 如降低常提示气道黏液堵塞所致的呼气时气道闭陷或者合并肺炎;至后期时管壁受损明显,肺顺应性下降时就会出现不同程度的肺弥散功能下降^[17]。

四、治疗目的与方式

支气管扩张症的病程长且复杂,临床表现多样,轻重程度不一,治疗方案需视具体情况而定。Rademacher 等^[18]认为,支气管扩张症急性期的治疗目标应包括:①治疗原发病;②改善黏膜纤毛清除分泌物功能;③治疗感染等。内科治疗虽可控制绝大部分患者临床症状,但达不到根治效果,外科手术治疗终末期患者疗效确切,尤其是对内科治疗无效的大咯血患者,手术治疗往往是唯一有效的方法^[19]。

1. 病因治疗

2010 年英国胸科协会在关于非囊性纤维化(CF)支气管扩张症的诊疗指南中,强调了对支气

管扩张症的病因诊断,指出只有把握疾病的本质才可进行针对性治疗^[20]。如应对所有支气管扩张症患者血清 Ig 进行初筛,一旦诊断为免疫缺陷造成的支气管扩张症,应予以免疫替代治疗,可起到预防或减缓疾病进展的作用。研究显示,支气管扩张症患者因反复发生慢性炎症而具有较高的 Ig 水平,83% 的支气管扩张症患者 Ig 水平高于正常者 2 个单位^[21]。ABPA 常伴有支气管扩张症,此病属于对曲霉的超敏反应,予口服泼尼松治疗,视临床效果逐渐减量,联合服用抗真菌药伊曲康唑,可减少糖皮质激素的用量。此外,类风湿关节炎、炎症性肠病、鸟复合型分枝杆菌感染所导致的支气管扩张症,针对原发病的治疗也甚为重要。但目前我国开展的病因研究较少,亟待规范病因诊断的流程。

2. 改善黏膜纤毛分泌物的清除功能

治疗目的是提高气道表面的湿化程度,常用方法为吸入高渗性药物,如雾化吸入高张盐水或甘露醇等。高张盐是一种离子物质。已有多项研究表明,高张盐水和等渗盐水均有助非 CF 支气管扩张症的治疗,可明显改善肺功能,但加强呼吸频率后无明显改善。Bilton 等^[22]进行的一项 III 期临床试验对 324 例 CF 支气管扩张症患者进行了为期 26 周的每日 2 次 400 mg 甘露醇吸入治疗,结果表明患者的 FEV₁ 在早期(6 周)即可得到改善且疗效维持长达 52 周,同时急性加重的比例也明显下降。

3. 抗感染治疗

支气管扩张症患者反复住院,病原菌随之发生改变。北京安贞医院对 2007 年 7 月至 2011 年 7 月在该院住院的 212 例支气管扩张症患者痰致病菌培养及药物敏感试验结果进行回顾性分析,结果显示革兰阴性菌感染率明显高于革兰阳性菌,其中革兰阴性菌以铜绿假单胞菌最为常见,革兰阳性杆菌主要为金黄色葡萄球菌^[23]。大部分革兰阴性菌对头孢吡辛钠、头孢曲松钠、头孢噻肟钠、左氧氟沙星、氨曲南、氯霉素耐药率高,超过 70%;对含 β-内酰胺酶抑制剂的复合抗生素、氨基糖苷类、碳青霉烯类等的敏感性较高。2014 年中国 CHINET 细菌耐药性监测提示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对氨苄西林、青霉素、头孢噻吩、大环内酯类、喹诺酮类、氨基糖苷类已全部耐药,但尚未发现耐万古霉素菌株^[24]。

4. 咯血

支气管扩张症患者的大部分咯血病情可以控制,但大咯血仍可危及生命,需及时救治。内科止

血治疗药物甚多,目前脑垂体后叶素因其止血起效快、作用强等优点,广泛用于支气管扩张症咯血的治疗,但该药缩血管作用较强和可引起多种不良反应,又限制了其在临床上的使用^[25]。为解决这一难题,有学者在应用垂体后叶素的基础上加用扩血管药物酚妥拉明,可加强止血作用,同时可减少垂体后叶素引起头痛、头晕、胸闷等不良反应的发生^[26]。两者合用尤其适用于合并冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压病、肺动脉高血压等基础疾病的老年性支气管扩张症伴咯血的患者。文献报道,垂体后叶素联合酚妥拉明治疗支气管扩张症咯血的总有效率为 91.3%,明显高于单用垂体后叶素的 73.9%,而两者联合使用的不良反应发生率(4.3%)低于仅用垂体后叶素的不良反应发生率(34.8%)^[27]。

5. 手术治疗

药物治疗只能缓解支气管扩张症患者的临床症状,而手术切除是唯一有望达到根治的方法^[28]。支气管扩张症的手术适应证有:①诊断明确,内科治疗无效,症状反复发作;②急性大咯血;③病变部位较局限,切除病肺后余下组织可基本维持肺功能;④全身状况可耐受手术者^[29]。手术切除范围应是受累肺组织,且切除后能最大限度地保留肺功能。对病变局限的一叶、二叶或者单侧肺,患者如能耐受手术,可考虑一次性切除病变肺组织,对双侧、多叶、多段病变,应依据术前肺功能情况先切除病变较重的一侧肺组织,待全身状况改善后行二期手术^[30]。病情严重的 CF 支气管扩张症患者可以考虑行肺移植,但需满足以下条件:FEV₁ < 30% 以及进入 ICU 的患者或者每年加重次数多于 3 次者,或反复发生气胸的患者。目前肺移植的 5 年生存率可达到 55%~60%^[31]。

五、展望

随着诊疗技术的不断完善,支气管扩张症的预后已明显提高,但在我国对支气管扩张症基本病因的评估、胸部物理治疗、支气管扩张症患者如何进行自我管理、医师如何指导患者进行有效的康复治疗、大环内酯类的非抗菌作用、抗菌药物是否可作为维持治疗以及稳定期是否可通过雾化吸入的方式应用抗菌药物等问题仍未解决,这都需要科研及临床医师持续的关注以及不断的探索。

参 考 文 献

[1] Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose

K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*, 2008, 9 (11): 1617-1622.

- [2] 周玉民, 王辰, 姚婉贞, 陈萍, 康健, 黄绍光, 陈宝元, 王长征, 倪殿涛. 我国 7 省市城区 40 岁及以上居民支气管扩张症的患病情况及危险因素调查, *中华内科杂志*, 2013, 52 (5): 379-382.
- [3] Derek W, John E, Gerry O, Gregory T. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulmon Med*, 2005, 12 (4): 205-209.
- [4] Tsang KW, Lam SK, Lam WK, Karlberg J, Wong BC, Hu WH, Yew WW, Ip MS. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in active bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158 (4): 1047-1051.
- [5] 田欣伦, 吴翔, 徐凯峰, 李雪, 李果珍, 朱元珩. 成人支气管扩张患者的病因及临床特点分析. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12 (6): 576-580.
- [6] Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*, 2007, 101 (6): 1163-1170.
- [7] 李晓云, 刘双. 支气管扩张病因的研究进展. *心肺血管杂志*, 2014, 33 (1): 124-126.
- [8] 金前, 张影清, 李国平, 许先荣, 周颖. MMP-9 及 TIMP-1 在支气管扩张症患者气道中的表达. *医学研究杂志*, 2012, 41 (2): 64-68.
- [9] 蔡仁萍, 吕红霞, 时海洋, 王亚楠, 潘倩倩. 不同类型支气管扩张症痰中基质金属蛋白酶-9 及其抑制剂-1 的表达. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2015, 9 (19): 3527-3531.
- [10] 张海青. X 线平片、CT 及多层螺旋 CT 诊断支气管扩张症的对比分析, *临床肺科杂志*, 2012, 17 (2): 236-237.
- [11] 付朝军, 李广华, 岳才忠. 支气管扩张症的 X 线平片、CT 和 HRCT 对照分析. *齐齐哈尔医学院学报*, 2008, 29 (15): 1844-1845.
- [12] 赵泽钢, 谢汝明, 昌岩, 周新华. 支气管扩张症碘造影与 HRCT 诊断比较 (附 26 例对照研究). *中国防痨杂志*, 2011, 33 (4): 238-242.
- [13] 熊志安, 蒲红. 支气管扩张症的影像诊断. *四川医学*, 2011, 32 (9): 1477-1478.
- [14] 潘存国. 支气管扩张症的 X 线影像学相关对照分析. *现代临床医学*, 2011, 37 (3): 207-208.
- [15] Cantin L, Bankier AA, Eisenberg RL. Bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193 (3): W158-W171.
- [16] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识 (2012 版). *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2012, 5 (5): 20-30.
- [17] 秦茵茵, 吴国锋, 张超亮, 陈苓. 支气管扩张症肺功能变化与高分辨率 CT 评分的关系. *临床荟萃*, 2012, 27 (11): 939-942.
- [18] Rademacher J, Welte T. Bronchiectasis-diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2011, 108 (48): 809-815.

- [19] 黄维江, 廖志敏, 胡磊, 郑威, 庞一雄. 支气管扩张症的外科治疗 56 例分析. 临床肺科杂志, 2012, 17 (12): 2196-2198.
- [20] Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*, 2010, 65 (Suppl 1): i1-i58.
- [21] Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Non-CF Bronchiectasis Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*, 2010, 65 (7): 577.
- [22] Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, Jaques A, Charlton B; CF301 Study Investigators. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J*, 2011, 38 (5): 1071-1080.
- [23] 王新霞, 刘双, 杨京华, 朱光发. 支气管扩张患者痰培养检出菌及药敏结果分析. 心肺血管病杂志, 2012, 31 (4): 448-451.
- [24] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 蒋晓飞, 徐英春, 张小江, 张朝霞, 季萍, 谢轶, 康梅, 王传清, 王爱敏, 徐元宏, 沈继录, 孙自镛, 陈中举, 倪语星, 孙景勇, 褚云卓, 田素飞, 胡志东, 李金, 俞云松, 林洁, 单斌, 杜艳, 韩艳秋, 郭素芳, 魏莲花, 吴玲, 张泓, 孔菁, 胡云建, 艾效曼, 卓超, 苏丹虹. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测. 中国感染与化学治疗杂志, 2015, 15 (5): 401-410.
- [25] 李林东. 垂体后叶素联合酚妥拉明治疗支气管扩大咯血的疗效观察. 中国医药指南, 2013, 11 (35): 55-56.
- [26] 伍黎明. 酚妥拉明联合垂体后叶素治疗大咯血 34 例临床分析. 海南医学, 2009, 20 (7): 235-236.
- [27] 戚玉清. 垂体后叶素联合酚妥拉明治疗支气管扩张咯血的临床疗效分析. 吉林医学, 2013, 34 (6): 1080.
- [28] 李英卓, 范崇熙, 李小飞, 韩勇, 程庆书. 支气管扩张症诊断与治疗. 河北医药, 2011, 33 (17): 2608-2609.
- [29] Eren S, Esme H, Avci A. Risk factors affecting outcome and morbidity in the surgical management of bronchiectasis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134 (2): 392-398.
- [30] Zhang P, Jiang G, Ding J, Zhou X, Gao W. Surgical treatment of bronchiectasis: a retrospective analysis of 790 patients. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90 (1): 246-250.
- [31] Weiss ES, Allen JG, Meguid RA, Patel ND, Merlo CA, Orens JB, Baumgartner WA, Conte JV, Shah AS. The impact of center volume on survival in lung transplantation; an analysis of more than 10 000 cases. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88 (4): 1062-1070.

(收稿日期: 2017-02-23)

(本文编辑: 林燕薇)

