

· 讲 座 ·

反应性气道功能障碍综合征

Reactive airway dysfunction syndrome

刘 镜 愉

LIU Jing-yu

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083)

中图分类号: R562. 1 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X (2001) 04-0232-03

1 一般情况

反应性气道功能障碍综合征 (RADS), 1985 年首先由 Brooks 提出并命名^[1~3], 是由于接触高浓度腐蚀性气体、蒸气、烟雾后突然出现的一种哮喘, 而且反复发作持续较长时间。本病与以往典型的职业性哮喘 (OA) 不同, 其发病迅速, 与环境中接触高浓度刺激性气体有关, 缺少免疫或过敏的特征, 但具有哮喘的共同特征即气道高反应性, 因此认为是一种特殊类型的由刺激性气体所致哮喘, 也是职业性哮喘的一种特殊形式。

有人认为从严格意义上说 RADS 不属于 OA。这主要取决于对 OA 的不同定义, 在原有的定义中认为只有工作环境中接触职业性致敏物后所发生的气道狭窄才属于 OA 范畴。近期多数学者^[4~6]则认为作为职业性原因所引起的哮喘可有免疫性和非免疫性两类, 前者有潜伏期 (致敏期), 而后者由刺激性气体所致, 临床上无潜伏期, RADS 属于后者。

至于反复低剂量接触刺激性气体是否也可导致 RADS, 至今仍有争论。有人称之为“低剂量 RADS”, 是反复低剂量刺激所致哮喘, 它不适用于现今 RADS 的狭义的标准, 因此许多作者的观点认为这种慢性低剂量接触的哮喘病例, 有可能是患者原先存在气道高反应性或哮喘, 或是特应性体质的一种表现, 未必是一种独立的疾病^[3]。

2 流行病学

由于接触刺激性气体情况以及个体因素的不同, 特别是把握 RADS 诊断方面的标准不同, 在报道 RADS 的患病率方面有较大的差别。Blanc^[7]复习了 323 例刺激性气体吸入病例, 在连续性观察中发现仅有 20% 患者呼吸症状可持续 14 天, 很少人超过 2 个月。说明短时吸入刺激性气体后所致长期的哮喘症状并非十分常见, 同一作者^[8]对另一组 299 例刺激性气体吸入病例观察中发现: 接触后即刻存在症状者 262 例 (占 88%), 接触后 12~24 小时有症状者 130 例 (44%), 两周后有 8 例出现乙酰甲胆碱试验阳性, 3 个月后有 4 例仍存在气道高反应性, 说明遗留 RADS 的人数有限。Reily^[9]观察 Michigan 地区从 1989~1990 年因吸入化学烟雾中毒住院患者 329 例, 追踪观察 261 例

中有 61 例 (23.4%) 存在新出现的哮喘症状或工作中有胸闷、气短、哮喘等。Schwartz^[10]对一起意外接触高浓度氯气的 13 名工人进行随访 12 年, 显示出持久性气道阻塞及残气量减低的患病率增加, 其中有 5 例 (38%) 出现非特异性气道高反应性。Conrad^[11]报道一起在 N₂O₄ 泄漏事故中, 有 4 000 多人受害, 随诊 234 例患者, 按照标准, 共诊断有 6 例 (占 2.6%) 符合 RADS。综合多数报告, 认为 RADS 的患病率约为 2%~6% 左右^[5]。

Brooks^[11]报告 1975~1982 年的职业病门诊中约有 500 例与职业环境有关的哮喘, 其中有 30 例疑为 RADS (6%)。Tarlo^[5]统计加拿大多伦多区医院 1978~1987 年诊断的 59 例 OA 病例中, RADS 占 15%。RADS 的患病率与接触浓度有关, 接触高浓度刺激性气体者出现 RADS 的几率远大于低浓度接触者^[12]。

从 1985 年 Brooks 报告第 1 例 RADS 至 1994 年 10 年间, 国外主要文献中陆续报告约有 103 例, 分别由硫酸、盐酸、醋酸、二氧化硫、氯气、光气、氨气、失火烟雾、漂白剂、氟化物、过氧乙烯、TDI、甲醛、乙醚、丁二烯、二氯硅烷、焊烟、喷漆、地板密封胶等所致^[13]。

我国国内于 1987 年^[14]首先报告了 4 例由于过量吸入氯气、二氧化硫、硫酸、氟化氢后所致 RADS, 临床上有哮喘反复发作, 纤维支气管镜均证实存在不同程度的炎症、渗出、瘢痕及气道狭窄。但对数起有大批人群刺激性气体中毒重大事故的追踪观察中, 仅报有后遗症慢性支气管炎和肺功能损害, 而缺少 RADS 的报告。如 1979 年温州地区急性氯气中毒 635 例为期 11 年的随访观察中仅发现有 49.6% 的患者遗有慢性支气管炎, 10.9% 的患者有肺功能异常^[15]。吕淑秋等^[16]观察 323 例急性氨气中毒患者也仅报告遗有慢性咳嗽及肺纤维化, 分别为 5.6% 和 1.5%。1991 年江西上饶发生的急性一甲胺中毒事故, 在住院的 128 例中, 仅遗有慢阻肺、肺纤维化, 占 16%^[17]。出现以上情况可能是由于缺少对 RADS 的认识与注意的缘故。

3 病理

一般性支气管哮喘的呼吸系统病理改变, 主要表现在广泛的柱状上皮细胞损害、脱落, 杯状细胞增生; 支气管到细支气管管腔粘液栓形成, 粘液栓由粘液、炎症渗出液、蛋白和细胞成分特别是上皮细胞、嗜酸性白细胞构成; 基底膜增厚; 上皮粘液腺增大, 活化的嗜酸性白细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞增多, 小血管扩张、充血和水肿, 平滑肌肥大和数

收稿日期: 2001-07-01

作者简介: 刘镜愉, 男, 教授, 资深职业病专家。

© 1994-2019 China Academic Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

量增加, 支气管管壁增厚等改变^[18]。

与上述对比, 在所见的 RADS 病理报告中, 具有一般性哮喘的基本改变, 某些方面有其特点, 但所报结果并非完全一致。这可能与各作者观察病例的疾病性质、程度以及观察时间不同有关。Brooks^[11]在最初的原始报告中, 发现患者的支气管和细支气管有非特异性气道炎症, 但强调主要为淋巴细胞和浆细胞, 并无嗜酸性白细胞浸润, 也无基底膜增厚和平滑肌肥大。多数观察^[9]均有与上相似的改变, 如明显的上皮损害甚至剥脱, 粘膜下慢性炎症、纤维化, 但活性嗜酸性白细胞和 T 淋巴细胞浸润并不像一般过敏性哮喘那样明显, 说明了过敏机制在本病中并不明显。但 Chang-yeung^[20]所报告的 3 例刺激性气体哮喘中却发现明显的嗜酸性白细胞和单核细胞浸润, 只是 T 淋巴细胞远低于一般变应性哮喘; 此外尚发现有支气管上皮剥脱和基底膜增厚。由此注意到一般刺激性气体所致哮喘和 RADS 在病理方面可能与一般的变应性哮喘有所不同, 其特点尚有待进一步深入观察。

4 发病机制

刺激性气体所致气道上皮损害是本病的关键性的起动因子, 并由此引起的气道神经原性炎症是导致 RADS 的主要发病机制。

高浓度刺激性气体损害破坏了呼吸道上皮, 使其防御功能降低, 血管渗出增加, 粘液腺分泌增加, 支气管壁炎症浸润, 炎症细胞释放炎症介质; 上皮神经末梢裸露与激活并通过轴反射使释放神经肽如神经激肽 A (NKA)、神经激肽 B (NKB)、血管活性肠肽 (VIP)、一氧化氮 (NO)、P 物质 (SP)、降钙素基因相关肽 (CGRP) 等, 同时由于有神经肽链内切酶 (NEP) 活力降低所致炎症调节障碍等诸多因素所导致的神经原性炎症^[21]。

神经肽 SP、NKA、NKB、CGRP 均存在于无髓鞘的感觉神经纤维中 (C 纤维), 故称为感觉性神经肽。其主要作用为使气道平滑肌收缩, 血管扩张, 微血管通透性增加, 促进气道粘膜下腺体分泌增加。此外尚可对免疫细胞产生作用, 如 SP 能促使 T 淋巴细胞增殖, 嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞等活化。

各种刺激性气体 (SO₂、NO₂、Cl₂、NH₃、HF、O₃ 等) 所致气道损伤如上皮剥脱、坏死、腐蚀, 炎症细胞浸润活化, 特别是嗜酸及嗜中性细胞分泌蛋白酶和主要碱性蛋白 (MBP)、嗜酸白细胞阳离子蛋白 (ECP), 又加重了上皮的剥落破坏, 使上皮下的感觉神经末梢裸露与敏感化, 从而使感觉神经肽过度释放, 这不但可发生神经原性炎症, 而且由于大量介质释放, 血管渗出增加, 使刺激物易于进入刺激性受体; 更由于继发的上皮再生, 导致气道受体阈的改变, 以上诸多因素导致产生气道高反应性^[22]。

5 诊断标准

1985 年 Brooks^[11]提出的 RADS 诊断标准主要的内容如下

- (1) 原先无呼吸道疾病主诉;
 - (2) 在一次事件/事故特殊接触后出现症状;
 - (3) 这种接触指吸入非常高浓度的刺激性的气体、烟雾或蒸气;
 - (4) 症状发生于接触后 24 小时内并且持续至少 3 个月;
 - (5) 症状符合哮喘, 有咳嗽、哮喘和呼吸困难为主的表现;
 - (6) 肺功能试验可表现气流阻塞;
 - (7) 乙酰甲胆碱激发试验阳性;
 - (8) 要除外其他肺部疾病。
- 在以后的论文^[23]中 Brooks 又对以上标准进行了补充, 即:
- (1) 出现的症状需即刻的医疗处置;
 - (2) 无特异质倾向;
 - (3) 支气管活体标本示粘膜损害、炎症, 但无嗜酸性白细胞浸润。

以上的标准内容大体被人们所接受, 1995 年美国胸科医生学会所提出的标准与上列内容大致相同^[4], 但在使用标准方面的尺度则有差异。有人认为诊断需具备活体标本检查材料, 但也有人认为做到这点较为困难。有些标准则与上述内容有较大出入, 如将标准中的“一次”接触删掉; 或将接触物加入刺激性/腐蚀性粉尘; 或将症状持续时间至少 3 个月删掉等。这在疾病的诊断上造成一定的混乱, 有可能使某些多次、低剂量接触病例或接触后短期内存在哮喘的病例纳入了诊断范畴。

总之, 目前在 RADS 的诊断上缺少一个较为客观的“金标准”, 与一般过敏性 OA 不同, 用特异性的支气管激发试验、皮肤试验或体外试验作为客观诊断指征均不可能; 因此, 标准中依靠接触史、既往病史以及临床主诉的内容多, 同时对接触刺激性致喘物缺少有关种类及剂量方面的严格规定, 给正确的诊断带来一定困难。

6 处理与预后

对 RADS 的处理原则与一般哮喘并无太大的差异。但由于其非致敏性, 使用一般抗炎治疗 (糖皮质激素、抗过敏药物) 效果不及一般过敏性哮喘。Gautrin^[24]对 15 例 RADS 和 30 例一般 OA 进行对比治疗观察, 他们均吸入乙胺丁醇或加用肾上腺皮质激素, 治疗后 FEV_{1.0} 增加 20% 者 RADS 与一般 OA 分别占 13% 和 40%, 作者认为 RADS 患者对吸入 β_2 肾上腺能药物的反应性明显低于一般支气管哮喘患者, 同时认为 RADS 的恢复能力远较一般 OA 要差, 这种差别是由于 RADS 有更为明显的病理改变所致。有人^[25]提出在疾病的第 1~3 个月内使用异丙托品 (ipratropium) 并辅以上肾上腺皮质激素吸入治疗效果较好。Lemiere^[26]连续随访观察 1 例因氯气中毒所致 RADS 5 个月, 期间使用皮质激素吸入治疗, 观察其支气管病理及 PC₂₀ 变化。发现吸入皮质激素时, 其气道上皮再生, 炎细胞浸润及气道高反应性有明显改进, 而停用时有恶化, 说明吸入皮质激素对治疗 RADS 有效。

RADS 的长期预后尚无一致的见解, 一般认为这种患者往

往有持续性呼吸道刺激症状及气道高反应性可持续一至数年。

Demeter^[27] 追踪观察 11 例 RADS 为时 2 年, 在临床症状方面有 18% 的人好转, 27% 稳定, 55% 恶化。Malo^[28] 观察 71 例高浓度氯气接触者为时 3 个月, 18、24、36 个月后进行评价, 发现 57% 的人有气道高反应性。

此外, RADS 不同与一般过敏性哮喘, 再接触低浓度刺激性物质时的易感性较差, 因此有人认为如果再接触的浓度低于激发的阈浓度, 该种患者治愈后可以返回原工作岗位。

7 结语

RADS 是由于接触高浓度腐蚀性气体、蒸气、烟雾后突然出现的一种哮喘, 它具有哮喘的共同特征即气道高反应性, 无潜伏期, 是职业性哮喘的一种特殊形式。刺激性气体所致气道上皮损害是本病的关键性的起动因子, 并由此引起的气道神经原性炎症是导致 RADS 的主要发病机制。临床诊断主要有赖于接触史及症状体征, 缺少更多的客观证据, 因此诊断标准掌握上不尽一致。我国国内刺激性气体中毒事故不少, 但对本病的报告与经验不多, 尚需在今后的工作中引起注意。

参考文献:

- [1] Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS); persistent asthma syndrome after high level irritant exposure [J]. *Chest*, 1985, 88: 376-384.
- [2] Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome [J]. *J Occup Med*, 1985, 27: 473-476.
- [3] Bardana EJ. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): guidelines for diagnosis and treatment and insight into likely prognosis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999, 83 (Pt2): 583-586.
- [4] Chan Yeung M. Assessment of asthma in the workplace [J]. *Chest*, 1995, 108: 1084-1117.
- [5] Tarlo SM, Broder I. Irritant induced occupational asthma [J]. *Chest*, 1989, 96: 297.
- [6] Alberts WM, Do Pico GA. Reactive airways dysfunction syndrome [J]. *Chest*, 1996, 109: 1619.
- [7] Blanc PD, Galbo M, Hiatt P, et al. Morbidity following acute irritant inhalation in a population based study [J]. *JAMA* 1991, 266: 664-669.
- [8] Blanc PD, Gallbo M, Hiatt P, et al. Symptoms, lung function, and airway responsiveness following irritant inhalation [J]. *Chest*, 1993, 103: 1699-1705.
- [9] Reily MJ, Rosenman KD. Use of hospital discharge data for surveillance of chemical related respiratory disease [J]. *Arch Environ Health*, 1995, 50: 26-30.
- [10] Schwartz DA, Smith DD, Lakshminarayan S. The pulmonary sequelae

associated with accidental inhalation of chlorine gas [J]. *Chest*, 1990, 97: 820.

- [11] Conrad E, Lo W, DeBoisblanc BP, et al. Reactive Airways dysfunction syndrome after exposure to dinitrogen tetroxide [J]. *South Med J*, 1998, 91: 338-341.
- [12] Ken DG. Outbreak of the reactive airway dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 144: 1058-1064.
- [13] Alberts WM, do Pico GA. Reactive airways dysfunction syndrome [J]. *Chest*, 1996, 109: 1618-1626.
- [14] 刘镜愉. 一种少见的职业性哮喘——反应性气道功能不全综合征 [J]. *中华预防医学杂志*, 1987, 21: 322-324.
- [15] 胡理明, 李少华. 急性氯气中毒的远期预后 [J]. *中国工业医学杂志*, 1995, 8: 338.
- [16] 吕淑秋. 急性氯气中毒 323 例临床分析 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1994, 12: 102-103.
- [17] 蔡礼德, 刘南生, 周绵兴, 等. 急性一甲胺中毒临床研究 [J]. *中国工业医学杂志*, 1993, 6: 221.
- [18] Hogg JC. Pathology of asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 92: 1.
- [19] Deschamps D, Rosenberg N, Soler P, et al. Persistent asthma after accidental exposure to ethylene oxide [J]. *Br J Ind Med*, 1992, 49: 543.
- [20] Chan-Yeung M, Lam S, Kennedy SM, et al. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulp mills [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149: 1676-1680.
- [21] Mapp CE, Sackett M, Maestrelli P, et al. Mechanisms and pathology of occupational asthma [J]. *Eur Respir J*, 1994, 7: 544-554.
- [22] Rusznak C, Bayram H, Devalia L, et al. Impact of the environment on allergic lung diseases [J]. *Clin Exp Allergy*, 1997, 27 (Suppl 1): 26-35.
- [23] Brooks SM. Reaction airways dysfunction syndrome [J]. *J Occup Health Safety*, 1992, 8: 215-220.
- [24] Gautrin D. Is RADS a variant of occupational asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 93 (part 11): 12-22.
- [25] Palczynski G, Jakubowska J, Gorski P. Reactive airways dysfunction syndrome [J]. *Int J Occup Med Environ Health* 1994, 7: 113-117.
- [26] Lemiere C, Malo JL, Boutet M. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine sequential bronchial biopsies and functional assessment [J]. *Eur Respir J*, 1997, 10: 241-244.
- [27] Demeter SL, Cordasco EM. Reactive airways dysfunction syndrome: a subset of occupational asthma [J]. *J Disability*, 1990, 1: 23-39.
- [28] Malo JL, Cartier A, Boulet LP, et al. Bronchial hyperresponsiveness can improve while spirometry plateaus 2 to 3 years after repeated exposure to chlorine causing respiratory symptoms [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150: 1142-1145.