

小气道功能与气道高反应性的相关性分析

朱雪惠, 赵磊, 潮珊珊, 费君

摘要 目的 分析小气道功能与气道高反应性的相关性。
方法 对 272 例疑似哮喘患者行基础肺功能及支气管激发试验, 分析其小气道功能与气道高反应性之间的关系。
结果 支气管激发试验阳性组患者最大中期呼气流速占预计值百分比 (MMEF% pred)、呼气峰值流速占预计值百分比 (PEF% pred)、用力呼气 75%、50%、25% 肺活量的瞬时流速占预计值百分比 (FEF75% pred、FEF50% pred、FEF25% pred) 明显低于支气管激发试验阴性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 小气道功能异常组支气管激发试验阳性率明显高于正常组 (86.0% vs 54.0%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 19.347, P < 0.01$); MMEF75/25% pred、FEF75% pred、FEF50% pred、FEF25% pred、PEF% pred 作受试者工作特征曲线, 曲线下面积分别为 0.702 (95% CI: 0.640 ~ 0.764)、0.654 (95% CI: 0.588 ~ 0.720)、0.704 (95% CI: 0.642 ~ 0.765)、0.723 (95% CI: 0.662 ~ 0.784) 及 0.682 (95% CI: 0.616 ~ 0.749), 各指标与参考线下面积 0.5 相比, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$); PD20FEV1 与 MMEF75/25% pred、FEF75% pred、FEF50% pred、FEF25% pred、PEF% pred 均呈正相关性, 相关系数分别为 0.524、0.439、0.540、0.418、0.276。
结论 与气道反应性正常的患者相比, 存在气道高反应性的患者小气道功能明显偏低; 小气道功能异常的患者行支气管激发试验可能更易出现阳性结果; 小气道功能某种程度上可以反映气道高反应性的严重程度。

关键词 小气道; 气道高反应性; 支气管激发试验

中图分类号 R 562.2

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2018)01 - 0142 - 04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2018.01.030

2017 - 09 - 19 接收

基金项目: 安徽高校自然科学基金项目(编号: KJ2016A359)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院呼吸内科, 合肥 230601

作者简介: 朱雪惠, 女, 硕士研究生;

赵磊, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: ayefyzhaolei@163.com

气道高反应性 (bronchial hyperresponsiveness, BHR) 是指气道对各种刺激因子如变应原、冷空气、运动等呈现的过强或过早的收缩反应, 是支气管哮喘的基本特征。支气管激发试验 (bronchial provocation test, BPT) 是诊断 BHR 最主要的定性和定量方法^[1]。气道炎症、气道平滑肌的变化、气道重塑、气道口径减小以及气道和肺实质间的相互作用等多种机制在 BHR 的发生与发展中起着重要作用。FEF₂₅₋₇₅ 等小气道功能指标可近似作为测量远端气道直径的方法, 并且其下降可反映炎症引起的小气道阻塞严重程度^[2-3]。临床上表现不典型的可疑哮喘患者基础肺功能检查提示大气道功能在正常范围内, 但小气道功能已表现出异常, 且其 BPT 阳性率更高^[4-7]。为探讨小气道功能与 BHR 之间的关系, 该研究收集了以慢性咳嗽为主要表现的临床疑似哮喘病例 272 例进行分析, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择 2015 年 9 月 ~ 2017 年 1 月因慢性咳嗽就诊于安徽医科大学第二附属医院呼吸内科的临床疑为哮喘患者共 272 例。其中男 110 例, 女 162 例, 年龄 13 ~ 75 (37.02 ± 13.36) 岁, 身体质量指数 (body mass index, BMI) 12.22 ~ 33.46 (23.09 ± 3.50) kg/m²。入选标准^[6]: ① 基础肺功能检查除外阻塞性通气功能障碍或者限制性通气功能障碍, 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (percentage predicted values (% pred) for forced expiratory volume in one second, FEV1% pred) ≥ 70%; ② 胸部影像学检查未见异常; ③ 2 个月内无呼吸系统感染史, 无其他心肺疾患史, 不吸烟, 体检双肺未闻及

Logistic regression analysis revealed that the prolonged disease course, higher SBP and serum IL-17 were the risk factors for DPN in T2DM patients. The area of the receiver operating characteristic curve of IL-17 in peripheral blood was 0.677 (95% CI: 0.578 ~ 0.776). The optimal cut-off point of about 46.3 pg/ml, and sensitivity and specificity were 57.1% and 73.9% respectively. **Conclusion** The level of IL-17 in peripheral blood of patients with DPN increase significantly, and is closely related to DPN. Serum IL-17 can be used as a diagnostic marker of DPN.

Key words diabetes mellitus, type 2; diabetic peripheral neuropathy; interleukin-17

哮鸣音,应用抗生素和一般止咳药效果欠佳。

1.2 仪器与方法 分别使用德国 JAEGER 公司肺功能仪及雾化激发系统对入选患者行基础肺功能及 BPT 检查。受试前 12 h 停用茶碱类、吸入性 β_2 受体激动剂、抗胆碱药物及吸入性糖皮质激素,停止口服抗组织胺药物及糖皮质激素至少 48 h,并排除 BPT 禁忌。首先严格按照美国胸科协会肺功能检测标准^[8]进行基础肺功能测定,患者最少测定 3 次用力呼气容量曲线,最佳 2 次的变异率不超过 5% 为合格。主要检测指标如下:用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV1、1 秒率(FEV1/FVC)、呼气峰值流速(peak expiratory flow, PEF)、用力呼气 25%、50%、75% 肺活量的瞬间流速(forced expiratory flow at 25%、50%、75% of vital capacity, FEF25、FEF50、FEF75)、最大呼气中期流速(maximal midexpiratory flow, MMEF75/25)等,以实测值占预计值百分比(% pred)表示测定结果,并校正以性别、年龄、身高、体质量等因素的影响。对于 FEV1% pred $\geq 70\%$ 的患者按肺功能检查指南^[5]行 BPT 检测:以组胺(上海丽珠东风生物技术有限公司)为诱发剂,经定量雾化吸入器依次吸入浓度递增的组胺溶液,每隔 3 min 测定肺功能,直至 FEV1 较基础值下降 $\geq 20\%$ 或吸入的组胺累积剂量达 2.2 mg。

1.3 判定标准 ① 小气道病变诊断标准:肺功能指标 FEV1、FVC、PEF 均正常(高于 80% 预计值), FEV1/FVC $> 70\%$, 且 FEF50%、FEF75%、MMEF75/25 三者中有 2 个低于 65% 预计值;② BPT 阳性诊断标准:PD20FEV1(FEV1 较基础值下降 $\geq 20\%$ 时累积吸入的组胺剂量) $< 7.8 \mu\text{mol}$ (2.2 mg) 为 BPT 阳性,即存在 BHR。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行组间比较;计数资料以例数或百分比表示,计数资料比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析两变量间的相关性;以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 下面积判断小气道指标对 BPT 阳性患者的预测价值; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BPT 阳性组与 BPT 阴性组一般资料及基础肺功能比较 所有患者行 BPT,阳性组 165 例,阴性组 107 例。BPT 阳性组与阴性组相比,年龄、BMI、FVC% pred、FEV1% pred、FEV1/FVC 均差异无统计

学意义, BPT 阳性组 MMEF75/25% pred、FEF75% pred、FEF50% pred、FEF25% pred、PEF% pred 明显低于 BPT 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料及基础肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	阳性组($n=165$)	阴性组($n=107$)	P 值
年龄	35.94 \pm 14.01	38.68 \pm 12.16	> 0.05
BMI	23.15 \pm 3.67	22.99 \pm 3.25	> 0.05
FVC% pred	99.96 \pm 12.48	100.37 \pm 11.84	> 0.05
FEV1% pred	99.06 \pm 14.13	103.23 \pm 15.88	> 0.05
FEV1/FVC	84.21 \pm 6.95	87.90 \pm 5.30	> 0.05
MMEF75/25% pred	80.59 \pm 23.46	98.72 \pm 23.88	< 0.05
FEF75% pred	78.52 \pm 27.10	95.79 \pm 32.37	< 0.05
FEF50% pred	85.15 \pm 25.59	105.16 \pm 26.57	< 0.05
FEF25% pred	95.98 \pm 20.91	111.24 \pm 17.43	< 0.05
PEF% pred	98.58 \pm 15.63	107.74 \pm 15.97	< 0.05

2.2 小气道功能正常组与异常组 BPT 阳性率比较

根据上述小气道功能病变诊断标准,小气道功能正常组 215 例中 BPT 阳性 116 例,阴性 99 例, BPT 阳性率为 54.0%;小气道功能异常组 57 例中 BPT 阳性 49 例,阴性 8 例, BPT 阳性率 86.0%。通过 χ^2 检验,结果提示小气道功能异常组 BPT 阳性率明显高于正常组($\chi^2 = 19.347, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 小气道功能正常组于异常组 BPT 阳性率比较

组别	BPT 阳性	BPT 阴性	合计	阳性率
正常组	116	99	215	54.0%
异常组	49	8	57	86.0%
合计	165	107	272	60.7%

2.3 小气道功能指标对 BPT 结果的预测价值

分别以 MMEF75/25% pred、FEF75% pred、FEF50% pred、FEF25% pred、PEF% pred 做 ROC 曲线,各指标曲线下面积分别为 0.702 (95% CI: 0.640 ~ 0.764)、0.654 (95% CI: 0.588 ~ 0.720)、0.704 (95% CI: 0.642 ~ 0.765)、0.723 (95% CI: 0.662 ~ 0.784) 及 0.682 (95% CI: 0.616 ~ 0.749),与参考线下面积 0.5 相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),此结果表示小气道功能指标在一定程度上可预测 BPT 的阳性结果。见图 1。

2.4 BPT 阳性组 PD20FEV1 与小气道功能指标的相关性

通过 Spearman 相关分析,PD20FEV1 与 MMEF75/25% pred、FEF75% pred、FEF50% pred、FEF25% pred、PEF% pred 均呈正相关性($r = 0.524$ 、0.439、0.540、0.418、0.276, $P < 0.05$),表明在气道

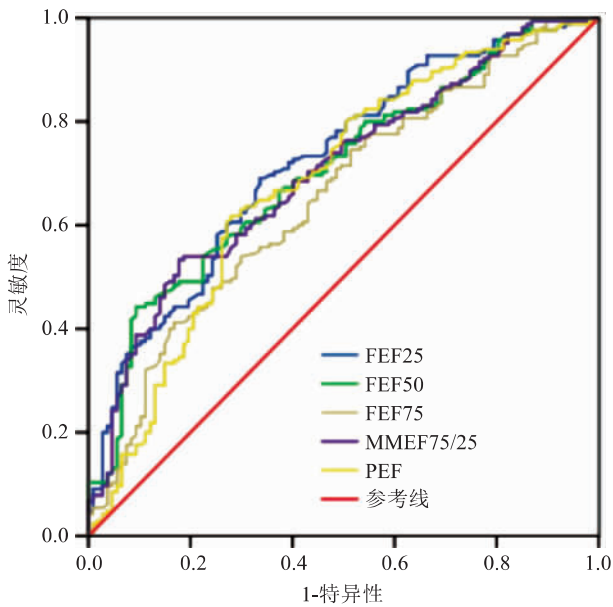


图1 各小气道指标实测值占预计值百分比的 ROC 曲线

高反应者中,小气道功能可某种程度上反应 BHR 的严重程度。

3 讨论

慢性咳嗽是指持续时间 ≥ 8 周、以咳嗽为主要或唯一临床表现、胸部体检和影像学检查未见明显异常,经抗感染或止咳治疗未见明显好转的咳嗽。咳嗽变异性哮喘是慢性咳嗽的重要病因之一,由于咳嗽变异性哮喘缺乏反复发作的喘息、气促、呼吸困难及发作时双肺弥漫或散在的呼气相为主的哮鸣音等哮喘典型症状和体征,临床上容易漏诊、误诊,导致病情迁延,最终发展成典型哮喘^[9],给患者带来巨大的经济及心理压力。故对临床上疑似不典型哮喘患者,且其基础肺量计测定未见明显异常,可进行 BPT 检查进一步明确。BPT 是通过诱发剂诱发气道平滑肌收缩,并借助肺功能指标的改变来判断气管是否缩窄及其缩窄程度的方法^[5]。高渗盐水、乙酰胆碱、组织胺、运动等各种人工刺激常作为 BPT 的诱发剂。磷酸组胺可以直接引起气道平滑肌收缩,大多较轻微、持续时间短,临床应用较安全,是临床常用的支气管激发药物^[10]。小气道是指吸气时内径 < 2 mm 的传导气道,具有分支多、横截面积大、气流阻力小等特点,是气道高反应发生的关键部位,故虽不能以小气道功能减低代替 BPT,但有一定的预测价值^[11-12]。

本研究通过比较疑似哮喘患者的基础肺功能,

显示 BPT 阳性组中反应小气道功能的指标 MMEF75/25% pred、FEF75% pred、FEF50% pred、FEF25% pred、PEF% pred 等明显低于阴性组,而反应大气道功能的指标 FVC% pred、FEV1% pred、FEV1/FVC 在 BPT 阳性组及阴性组中差异无统计学意义。此外,小气道功能异常组 BPT 阳性率较小气道功能正常组明显偏高,差异有统计学意义。这与林桂阳等^[13]、曹璐等^[14]研究结果相一致。因此本研究表明相对大气道功能而言,BHR 与小气道功能关系更为密切,说明在不典型哮喘早期阶段,虽然大气道功能正常,但小气道功能可能已经存在受损了。故临床上存在小气道功能减退的疑似哮喘患者,应及早行 BPT 以明确是否存在 BHR 以利后期诊断及治疗。

ROC 曲线显示 MMEF75/25% pred、FEF75% pred、FEF50% pred、FEF25% pred、PEF% pred 的曲线小面积分别为 0.702、0.654、0.704、0.723 及 0.682,提示小气道功能指标对预测 BPT 结果具有一定价值。同时,本研究显示上述小气道功能指标与 PD20FEV1 均呈相关性,即在 BPT 阳性患者中,其基础肺功能小气道指标越大,PD20FEV1 累积量越大。PD20FEV1^[5]是指使 FEV1 较基础值下降 20% 时吸入刺激物的累积剂量,主要用 AHR 严重程度的评估,其值越大,BHR 严重程度轻。因此在 BPT 阳性患者中,其小气道功能在某种程度上反映 BHR 的严重程度。需要注意的是,小气道结构特点和各种刺激及损伤因素共同作用最终引起小气道功能障碍,FEF25、FEF50、FEF75、MMEF 等指标作为早期发现小气道疾患的指标,其敏感性较高,但变异性较大,稳定性相对差,容易出现波动,缺乏特异性^[15],故不能单纯以小气道指标代替气道反应性检测。

综上所述,在可疑哮喘的常规肺功能检查中,小气道功能更能提示 BHR,且能在某种程度上反映 BHR 的严重程度。临床上如果患者的小气道功能已经受损,应进一步行 BPT 检查,以便及早诊治不典型哮喘,防止疾病进展。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675 - 97.
- [2] van den Berge M, Ten Hacken NHT, Cohen J, et al. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications [J]. Chest, 2011, 139(2): 412 - 23.
- [3] Burgel P R. The role of small airways in obstructive airway disease

- ses [J]. Eur Respir Rev, 2011, 20(119): 23-33.
- [4] Sposato B, Scalese M, Migliorini M G, et al. Small airway impairment and bronchial hyperresponsiveness in asthma onset [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6(3): 242-51.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第三部分)——组织胺和乙酰甲胆碱支气管激发试验 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8): 566-71.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-54.
- [7] McNulty W, Usmani O S. Techniques of assessing small airways dysfunction [J]. Eur Clin Respir J, 2014, 1.
- [8] Crapo R O, Hankinson J L, Irvin C, et al. Standardization of spirometry 1994 update. American Thoracic Society [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(3): 1107-36.
- [9] 李光清, 吴昭萍, 李小波, 等. 支气管激发试验在慢性咳嗽诊断中的应用 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(2): 162-4.
- [10] 李小娟, 朱海燕. 216例支气管激发试验结果及不良反应分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(3): 388-90.
- [11] Drewek R, Garber E, Stanlik S, et al. The FEF25-75 and its decline as a predictor of methacholine responsiveness in children [J]. J Asthma, 2009, 46(4): 375-81.
- [12] Parker A L, Abu-Hijleh M, McCool F D. Ratio between forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FVC is a determinant of airway reactivity and sensitivity to methacholine [J]. Chest, 2003, 124(1): 63-9.
- [13] 林桂阳, 陈愉生, 林明, 等. 小气道功能与气道高反应性的相关性分析 [J]. 中国临床医生, 2013, 41(10): 30-2.
- [14] 曹璐, 陈一冰, 郝峰英. 慢性咳嗽患者小气道功能与气道高反应性的相关性分析 [J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(2): 142-4.
- [15] 赵珊, 王浩彦. 小气道功能与气道高反应性的相关性分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(12): 930-5.

The correlation analysis between small airway function and airway hyperresponsiveness

Zhu Xuehui, Zhao Lei, Chao Shanshan, et al

(Dept of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To analyze the relationship between small airway function and airway hyperresponsiveness. **Methods** 272 suspected asthma patients were enrolled in this study, then conventional pulmonary function tests and bronchial provocation tests was performed, and the relationships between small airway indicators and BPT results were analyzed. **Results** The differences between BPT negative group and positive group were statistically significant in MMEF% pred, PEF% pred, FEF75% pred, FEF50% pred, FEF25% pred ($P < 0.05$); The positive rate of the bronchial provocation tests of the abnormal small airway function group was obviously higher than that of normal group (86.0% vs 54.0%), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 19.347, P < 0.01$); The area under the receiver operating characteristic curve of percentage predicted values (% pred) for maximal midexpiratory flow, the forced expiratory flow at 75%, 50%, 25% of vital capacity and peak expiratory flow (MMEF75/25% pred, FEF75% pred, FEF50% pred, FEF25% pred, PEF% pred) was 0.524, 0.439, 0.540, 0.418, 0.276 respectively. The index compared with an area of 0.5 the reference line covered, differences were statistically significant ($P < 0.05$); PD20FEV1 was positively correlated with MMEF75/25% pred, FEF75% pred, FEF50% pred, FEF25% pred, PEF% pred, the correlation coefficient was 0.702 (95% CI: 0.640 ~ 0.764), 0.654 (95% CI: 0.588 ~ 0.720), 0.704 (95% CI: 0.642 ~ 0.765), 0.723 (95% CI: 0.662 ~ 0.784), 0.682 (95% CI: 0.616 ~ 0.749) respectively. **Conclusion** Small airway function of patients with airway hyperresponsiveness was significantly lower than patients with normal airway reactivity. Bronchial provocation tests in the patients with abnormal small airway function may be more likely to appear positive results. Small airway function, to some extent, can reflect the severity of airway hyperresponsiveness.

Key words small airway; airway hyperresponsiveness; bronchial provocation test