

呼出气一氧化氮在哮喘辨证施治中的指导意义*

张 钟¹, 吴沛沛², 刘 正¹, 吴景硕¹

(1. 郑州市第二人民医院, 河南 郑州 450008; 2. 郑州大学临床医学院, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 观察支气管哮喘患者呼出气一氧化氮(FeNO)与中医辨证分型的相关性,指导中医临床辨证。**方法** 将 94 例支气管哮喘发作期患者按中医辨证分型为冷哮证、热哮证、风哮证、痰哮证和肺肾两虚证,将检测出的 FeNO 进行对比,观察各种证型的 FeNO 均数,从而探讨两者之间的相关性。**结果** 风哮证和冷哮证 FeNO 积分均数较痰哮证、热哮证、肺肾两虚证均有显著统计学差异($P<0.05$),痰哮证 FeNO 均数较热哮证、肺肾两虚证有显著统计学差异($P<0.05$);风哮证和冷哮证 FeNO 均数比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 本研究提示呼出气一氧化氮在哮喘证型中的敏感度由高到低依次为风哮证、冷哮证、痰哮证、肺肾两虚证和热哮证。

关键词: 呼出气一氧化氮; 支气管哮喘; 中医辨证

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)01-0033-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.01.008

支气管哮喘,是由多种细胞和细胞组分(cellular elements)参与的气道慢性炎症性疾病^[1]。按气道炎症浸润细胞分类的哮喘表型可分为嗜酸性粒细胞表型、非嗜酸性粒细胞表型、中性粒细胞性表型、少/寡细胞表型,各种表型在症状特点和治疗上存在差异。近年来,呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)作为一种安全、无创、重复性好的气道炎症标记物在临床上广用泛应。支气管哮喘患者呼出气一氧化氮水平在抗炎治疗后下降,炎症加重时又再升高,说明呼出气一氧化氮可以直接反映支气管哮喘患者气道炎症^[2]。中医学认为其属于哮喘范畴,多因素痰伏肺,遇诱因引触而发,导致痰阻气道、气道挛急而发为本病,据临床辨证可分为冷哮、热哮、风哮、痰哮、肺肾两虚证。而各种证型中气道炎症的轻重未见报道,本文观察支气管哮喘辨证中冷哮、热哮、风哮、痰哮、肺肾两虚证型与呼出气一氧化氮水平的相关性,从而评价各种证型气道炎症情况,指导临床诊治。叙述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 5 月-2015 年 6 月在郑州市第二人民

医院呼吸内科住院的支气管哮喘急性发作患者 94 例,其中男 52 例,女 42 例,年龄 22~47 岁,病程 4~15 年。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照《中国支气管哮喘防治指南(基层版)》^[3]。急性发作期定义:因变应原、刺激物或呼吸道感染诱发,突然发生喘息、气急、咳嗽、胸闷等症状,或原有症状急剧加重,常伴有呼吸困难,肺功能以呼气流量降低。

1.2.2 中医证型

参考《中药新药临床研究指导原则 2002》^[4]和支气管哮喘中医诊疗专家共识(2012)^[5]的证型标准,由院内专家共同拟定。

冷哮证:喉中哮鸣有声,呼吸急促,胸闷喘憋,咳白色痰,面色晦暗,舌苔白滑,脉弦紧或浮紧。

热哮证:喉中痰鸣如吼,气促呛咳,胸胁满闷,咯痰黄稠,黏浊稠厚,口渴喜饮,面赤,发热、心烦,舌质红、苔黄腻,脉滑数。

风哮证:遇风冷或异味则发作,喘憋气促,喉中如哨笛;常伴喷嚏,鼻塞流涕,阵发性咳嗽;发前眼、耳发痒。舌苔薄白,脉弦。

* 基金项目: 郑州市普通科技攻关计划项目(20130566)

收稿日期: 2016-12-19

作者简介: 张钟(1983-),男,河南南阳人,主治医师,主要从事呼吸内科疾病的治疗及研究。E-mail: zhaccer110@126.com

痰哮证:咳吐浆液白泡沫痰,呼吸急促,胸闷喘息,但坐不得卧,面色晦暗,舌苔厚浊或黄腻,脉滑实。

肺肾两虚证:自汗畏风,气短喘粗,腰膝酸软,畏寒肢冷,面色苍白,劳累则发作,或五心烦热,舌淡、苔白,质胖,脉沉细。

1.3 哮喘患者的纳入标准

①符合支气管哮喘的诊断标准;②符合中医辨证分型标准;③年龄为 18~65 岁;性别不限;近 2 周内未患上呼吸道感染、支气管炎等急性呼吸道疾病;胸片检查正常。

1.4 排除标准

妊娠期或哺乳期妇女;合并有其他易引起呼吸困难等症状的疾病者;合并有肝、肾、心血管和造血系统等严重原发性疾病、精神病及不愿进行 FeNO 检查者。

1.5 症状分级量化轻重评价标准

参考《中药新药临床研究指导原则 2002》选取喘息、咳嗽、咳痰、胸膈满闷、哮鸣音 5 个症状按轻、中、重赋予 1、2、3 分,各组总积分均数进行比较。

1.6 呼出气一氧化氮检测

美国胸科学会/欧洲呼吸学会(ATS/ESR)的专门委员会推荐的 FeNO 标准化测定指南进行^[6]。采用纳库伦一氧化氮分析仪(无锡尚沃生物科技有限公司,SV-02 型),所有检测患者检测前 4h 禁止饮用含咖啡因或酒精饮料,不行药物治疗及肺功能检测,以排除干扰因素,嘱平静呼吸两个周期,尽力呼出肺内气体,用力吸气至最大肺活量,将口唇包紧过滤器,之后以平稳的气流速度将肺内气体呼出,要求时间维持 10s 左右,呼气流速控制在 50mL/s,维持 90s 后读取数值测定结果。[单位为十亿分之几(part per billion, ppb)]

1.7 研究方法

94 例支气管哮喘患者,结合其症状、体征、舌质舌苔、脉象等,按照的中医辨证标准进行辨证,分为冷哮证、热哮证、风哮证、痰哮证、肺肾两虚证共 5 个证型组,辨证后进行呼出气一氧化氮检测。

1.8 统计学方法

使用 SPSS18.0 软件对数据进行统计学处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用独立两样本比较的 *t* 检验,频数资料采用两独立样本非参数检验,

两变量之间关系采用 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 一般资料

冷哮组、热哮组、风哮组、痰哮组、肺肾两虚组 5 组在年龄、病程一般情况比较,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 入组病人一般情况($\bar{x} \pm s$, 例)

项目	冷哮	热哮	风哮	痰哮	肺肾两虚证
例数	21	19	22	20	12
年龄/岁	35±12.6	34±11.4	34±13.3	33±11.8	36±12.3
病程/年	6±6.8	6±5.7	6±4.8	7±5.2	7±6.1

2.2 入组患者性别与证型的分布情况

冷哮组、热哮组、风哮组、痰哮组、肺肾两虚组在性别分布上差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 冷哮组、热哮组、风哮组、痰哮组、肺肾两虚组 5 组性别分布情况($\bar{x} \pm s$, 例)

性别	冷哮	热哮	风哮	痰哮	肺肾两虚证
男	14	9	10	11	8
女	7	10	12	9	4

注: $Z = -1.0$, $P = 0.317$

2.3 各组患者 FeNO 积分和症状积分情况

冷哮组及风哮组 FeNO 积分明显高于痰哮组、热哮组和肺肾两虚组,差异有统计学意义($P < 0.05$);痰哮组 FeNO 积分明显高于热哮组和肺肾两虚组,差异有统计学意义($P < 0.05$);冷哮组及风哮组 FeNO 积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。5 组症状积分比较,差异无统计学意义。症状积分与 FeNO 积分相关性分析 $Z = 0.462$, $P = 0.513$,提示无相关性。见表 3。

表 3 各种证型例数和 FeNO 百分比情况($\bar{x} \pm s$)

证型	<i>n</i>	百分比/%	FeNO	症状积分
冷哮证	21	22.3	152.5±52.3 [#]	9.4±3.52
热哮证	19	20.2	65.3±48.8	8.9±3.61
风哮证	22	23.4	163.6±136.7 [#]	9.2±3.53
痰哮证	20	21.3	106.4±53.7 [#]	9.6±3.47
肺肾两虚证	12	12.8	76±36.8	9.8±3.24

注:组内比较,[#] $P < 0.05$

3 讨论

一氧化氮可由气道神经细胞、炎症细胞、平滑肌细胞,以及血管内皮细胞等多种细胞产生,尤其是在哮喘患者气道炎症刺激下,但主要由巨噬细胞和上皮细胞分泌产生。具体产生机制是人体内 L-精氨酸

在一氧化氮合酶(NOS)的催化下合成的^[7]。它受多种因素影响,比如抽烟、BMI、年龄等,具体分为3种类型,细胞因子诱导型(iNOS)、内皮型和神经细胞型(eNOS和nNOS);其中,iNOS对气道炎症反应最敏感,在气道上皮和炎症细胞中(主要是巨噬细胞)表达较多,当受炎症介质如IL-1、TNF- α 等诱导时可大量产生。它在反应哮喘患者气道炎症方面被称为“炎症尺度”^[8],因此GINA及我国支气管哮喘防治指南均把FENO列为哮喘气道炎症的无创标志物。

支气管哮喘是一种异质性疾病,气道炎症是其本质特征。在气道炎症浸润细胞的研究中认为,外源性哮喘及过敏性哮喘多见于嗜酸性粒细胞表型,重症哮喘及职业性哮喘多见于中性粒细胞表型,持续重度嗜酸性粒细胞炎症亦可见于激素抵抗及激素依赖性重度哮喘;非嗜酸性粒细胞表型的哮喘多见于轻中度哮喘^[9-10]。而从炎症细胞的基因检测方面可分为高TH2基因表达组和低TH2基因表达组,前者见于过敏性哮喘、嗜酸性粒细胞表型哮喘、儿童哮喘或早发性哮喘,多对激素治疗敏感;后者常见于非过敏性哮喘、重症哮喘、中性粒细胞表型哮喘和少/寡细胞表型哮喘,多对激素治疗不敏感^[11]。哮喘患者体内嗜酸性粒细胞在CD34+细胞诱导分化刺激物作用下增多,因此哮喘的炎症主要是以嗜酸性粒参与的炎症为主。临床中我们发现外周血嗜酸性粒细胞计数与FeNO测量值呈正相关关系^[12]。应用FeNO测量值可以粗略评判哮喘表型和指导激素使用。

哮喘的记载首见于《素问·阴阳别论》所说之“阴争于内,阳扰于外,魄汗未藏,四逆而起,起则熏肺,使人喘鸣”,临床中笔者根据起病因素如外邪侵袭、饮食不当、素痰伏肺、先天不足等和症状发作特点辨证,分为风哮证、热哮证、冷哮证、痰哮证和肺肾两虚证。近年来,学者对支气管哮喘中医证型的炎症因子进行研究发现,风寒袭肺证患者诱导痰中嗜酸性粒细胞明显高于其他证型患者,痰热蕴肺型患者诱导痰中中性粒细胞百分比明显高于其他证型患者^[13]。段保全等人收集哮喘患儿病例64例,检测吸入性和食入性两组过敏原,发现冷哮组患儿过敏原吸入组IgE抗体阳性率高于热哮组^[14]。程娜娜等研究认为,嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)由高到低水平依次为风痰哮证、冷哮证、热哮证、肺肾两虚证、肺脾气虚证、健康对照组^[15]。本研究发现,性别与发病证型无

明显相关性,在排除FeNO的影响因素如抽烟、年龄、药物、性别、症状轻重等后,FeNO对中医证型的敏感性由高到低依次为风哮证、冷哮证、痰哮证、肺肾两虚证和热哮证,其中症状轻重与FeNO积分无相关性。而相关研究证实,支气管哮喘患者呼出气一氧化氮与外周血、痰液、肺泡灌洗液或支气管内膜中嗜酸性粒细胞计数呈明显正相关,并与气道高反应性程度、支气管痉挛严重程度相关^[16]。并且与变态反应肥大细胞脱颗粒介导者IgE呈正相关^[17],因此,可以认为本研究与以上研究相符。

据此,笔者临床中在对支气管哮喘患者进行辨证治疗时,可以参考呼出气一氧化氮值水平,FeNO水平较高时提示风哮证、冷哮证可能性大,结合临床遇风冷或异味则发作,喘憋气促,喉中如哨笛;或咳白色痰,面色晦暗,舌苔白滑等症状及舌脉表现,可以选用疏风宣肺、解痉止咳或宣肺散寒、化痰平喘类汤剂如黄龙止喘汤或射干麻黄汤加减,同时可以加用糖皮质激素迅速取效。FeNO水平略高或正常时,出现喘息、咳吐浆液白泡沫痰等痰哮症状或自汗畏风,气短喘粗,腰膝酸软,畏寒肢冷等肺肾两虚性症状,及胸胁满闷,咯痰黄稠,黏浊稠厚等热性伴随感染的症状可以选用健脾化痰、降气平喘,补肺纳肾降气平喘或清热宣肺、化痰定喘的治疗原则,可用麻杏二三汤、平喘固本汤及麻杏石甘汤加减;西药则不使用激素类制剂,减少不良反应发生,降低患者经济负担。

综上所述,由本研究提示呼出气一氧化氮测定作为检测支气管哮喘气道炎症的可靠指标,可以应用于中西医结合诊治哮喘中,提高对中医各证型气道炎症的认识准确度,更好地指导临床辨证用药。

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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.
- [2] Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(12): 1286-1291.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(8): 615-622.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 67.
- [5] 中华中医药学会肺系病分会. 支气管哮喘中医诊疗专

- 家共识(2012)[J]. 中医杂志, 2013, 54(7): 627-629.
- [5] American Thoracic Society, European Respiratory Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(6): 2104-2117.
- [7] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.
- [8] 王雯, 王辰. 支气管哮喘患者呼出气一氧化氮浓度监测的临床意义[J]. 中国医刊, 2007, 42(12): 3-5.
- [9] Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI)[J]. Thorax, 2011, 66(10): 910-917.
- [10] Currie GP, Lee DK, Lipworth BJ. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts [J]. Lancet, 2003, 361(9365): 1302-1303; author reply 1303.
- [11] Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(5): 388-395.
- [12] 杨卫江, 刘继文, 王娜娜, 等. 哮喘患者呼出气一氧化氮及血嗜酸性粒细胞水平相关性研究 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 949-950.
- [13] 温敏勇, 肖曼. 咳嗽变异型哮喘中医证型规律与诱导痰细胞学分析相关性研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(8): 1530-1533.
- [14] 段保全. 冷哮证、热哮证与过敏原、食物不耐受的相关性分析[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [15] 程娜娜. 支气管哮喘中医辨证分型与炎症因子相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [16] Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A. Exhaled nitric oxide in asthma patients with acute exacerbation [J] Pol Merkuriusz Lekarski, 2004, 16(92): 111-114.
- [17] 马宏境, 吴琦. 支气管哮喘患者呼出气一氧化氮与血 IgE 和肺功能水平的相关性 [J]. 广东医学, 2012, 33(6): 821-823.
- (编辑: 徐建平)

Correlation between Exhaled Nitric Oxide and Asthma Syndrome

ZHANG Zhong¹, WU Peipei², LIU Zheng¹, WU Jingshuo¹

(1. The Second People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450008, China;
2. Clinical Medicine College of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the correlation between the exhaled nitric oxide (FeNO) and syndrome differentiation of traditional Chinese medicine (TCM) in patients with bronchial asthma, and to guide clinical differentiation of TCM. **Methods** 94 patients with bronchial asthma were divided into two groups according to TCM syndrome differentiation type: Cold Asthma Syndrome, Hot Asthma Syndrome, Wind Asthma Syndrome, Phlegm Asthma Syndrome and Pulmonary and Kidney Deficiency Syndrome, and compared the detected FeNO Type of FeNO, and explore the correlation between the two. **Results** The average number of FeNO points in wind-asthmatic syndrome and cold-stagnation syndrome was significantly higher than that in sputum-asthenia syndrome, heat-asthmatic syndrome and lung-kidney deficiency syndrome ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The study suggests that the exhaled nitric oxide in asthmatic syndrome type from high to low, followed by wind-induced asthma, cold asthma, phlegm, lung deficiency syndrome and heat syndrome.

KEY WORDS: exhaled nitric oxide; asthma; syndrome differentiation of traditional Chinese medicine