

呼出气一氧化氮与肺系疾病病机证素的相关性及其客观诊断价值研究

徐 静

(南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 江苏南京 210029)

摘 要 目的:探讨呼出气一氧化氮(FeNO)与中医病机证素之间的相关性及其对证素的客观诊断价值。方法:收集在江苏省中医院呼吸科门诊就诊的以中医“咳嗽”“哮喘”为诊断并且西医诊断符合急性咳嗽、慢性咳嗽、亚急性咳嗽、支气管哮喘急性发作期患者的人口学资料及中医四诊资料,进行中医辨证分型。观察不同证型患者的FeNO含量,采用Spearman等级相关分析观察FeNO与各病机证素的相关性,采用ROC曲线分析FeNO对热证及湿热证的诊断价值及参考诊断界值。结果:肺系疾病患者病机证素热、湿、风与FeNO具有较好的相关性,其相关性由强到弱的顺序是热>湿>风,ROC曲线显示FeNO对于热证诊断准确性较高,具有中等的诊断准确性,对湿热的诊断准确性略低。结论:FeNO的升高与肺系疾病病机关系密切,尤其与热证关系最为密切,可作为肺系疾病热证的客观诊断依据。

关键词 呼出气一氧化氮;病机证素;热邪;肺系疾病;诊断评价

中图分类号 R256.104 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)12-0029-04

呼出气一氧化氮(FeNO)是描述辅助性T淋巴细胞2(Th2)通路气道炎症的生物标记物,Th2引发的炎症伴FeNO增高,通常和嗜酸粒细胞性炎症相关。由于FeNO检测方法简单易行,应用FeNO可粗略评估支气管哮喘及咳嗽变异性哮喘表型,还可作为原因较多的慢性咳嗽的鉴别诊断,故全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)及我国支气管哮喘防治指南均将其列为哮喘气道炎症的无创标志物,并作为慢性咳嗽原因鉴别的一种简单易行的无创检测手段。为了更好地将FeNO指标引入肺系疾病中医辨证客观化体系,本研究应用了中医证素概念。“证素”就是中医证的基本要素,如同构成各种物质的化学“元素”,体现了辨证的实质意义。故本研究对肺系疾病中医分型进行了优化,探索FeNO与肺系疾病中医病机证素之间的相关性,现将结果报道如下。

1 研究对象

1.1 样本来源 收集2017年5月11日至2018年7月28日在江苏省中医院呼吸科门诊就诊的以中医“咳嗽”“哮喘”为诊断并且西医诊断符合急性咳嗽、慢性咳嗽、亚急性咳嗽、支气管哮喘(包括咳嗽变异性哮喘及胸闷型哮喘)急性发作期患者共135例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 支气管哮喘(包括咳嗽变异性哮喘及胸闷型哮喘)急性发作期诊断标准参照2016年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组编写的《支气管哮喘防治指南(2016年版)》^[1]:喘息、气急、咳嗽、胸闷等症状突然发生,或原有症状加重,并以呼气流量降低为特征,常因接触变应原、刺激物或呼吸道感染诱发。急性咳嗽、慢性咳嗽、亚急性咳嗽诊断标准参照2015年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组编写的《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》^[2]:急性咳嗽<3周,亚急性咳嗽为3~8周,慢性咳嗽>8周,通常胸部X线摄片检查无异常。

1.2.2 中医证型诊断标准 参照新世纪全国高等中医药院校规划教材《中医内科学》^[3]中咳嗽和哮证辨证标准,并结合临床经验,为了更好地探讨FeNO与中医辨证的关系,避免证型中的病机证素包含和交叉,将中医证型细分为风证、寒证、热证、燥证、饮证、痰热证、痰湿证、湿热证、气虚证、阴虚证、血虚证、阳虚证等。

风证:阵发性咳嗽或气急胸闷,咯痰不显或痰少白清稀,可伴打喷嚏,涕不多,鼻痒咽痒,舌质淡红苔薄,脉弦。

寒证:咳嗽或气急胸闷阵作,痰白清稀量少,面色晦暗,怕冷,舌质淡苔薄白,脉弦紧或浮紧。

热证:咳嗽或气急胸闷阵作,咳甚气急胸闷,咯痰不显,可伴心烦,周身发热,自觉呼出气发热,舌质红苔薄黄,脉滑数。

燥证:咳嗽或气急胸闷阵作,咽干痒无痰,口干眼干鼻干,或伴皮肤干燥,舌质淡红苔薄白,脉弦涩或细涩。

饮证:咳嗽或气急胸闷阵作,痰多色白清稀,打嚏嚏并且清涕如水,量多清稀,舌质淡胖苔薄白滑,脉弦。

痰热证:咳嗽或气急胸闷阵作,痰色黄量中或多,因痰而咳,痰出咳减,舌质红苔薄白腻或黄腻,脉滑。

痰湿证:咳嗽或气急胸闷阵作,无痰或痰色白,可伴大便稀溏,易感周身困重,舌质淡红体胖苔薄白腻,脉濡。

湿热证:咳嗽或气急胸闷阵作,咯痰不显,可伴大便稀溏或大便黏或便而不爽,易感周身困重,舌质红或红胖,苔薄白腻或黄腻,脉滑或濡。

气虚证:咳嗽声低,或气急短促,痰白稀薄,自汗畏风,舌质淡红,脉软弱。

阴虚证:干咳,咳声短促,或气急胸闷阵作,痰少黏白,或痰中带血丝,或声音逐渐嘶哑,口干咽燥,或午后潮热,颧红,盗汗,日渐消瘦,神疲,舌质红少苔,脉细数。

血虚证:咳嗽或气急胸闷阵作,面色少华,心悸失眠,神疲乏力,遇劳加重,舌质淡,苔薄白,脉细弱。

阳虚证:咳嗽声低或气急胸闷阵作,可伴痰及鼻涕多白清稀如水,劳累时咯痰及流涕明显,面色㿔白淡暗,怕冷,四肢发冷,或膝盖以下发凉,大便稀溏或无力,舌质淡暗或体胖,苔薄白或白腻,脉沉细。

1.3 纳入标准 符合急性咳嗽、慢性咳嗽、亚急性咳嗽、支气管哮喘(包括咳嗽变异性哮喘及胸闷型哮喘)急性发期的诊断标准;年龄大于14岁,性别不限;愿意并能够按要求配合进行FeNO检查,且取得相应数值。

1.4 排除标准 合并支气管扩张、肺结核、肺纤维化等原发肺部疾病者;合并心、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者;合并精神疾病者;妊娠或哺乳期妇女。

2 研究方法

2.1 调查表设计 设计患者数据采集表,包括患者的基本人口学资料、症状、体征、舌脉、FeNO指标等,人口学资料包括性别、年龄。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 证型分布与辨别证素 由科室副主任中医师或主任中医师对135例患者进行四诊资料采集,包括症状体征、舌质舌苔脉象等,同时对患者进行辨证分型,统计不同证型占比,根据证型分布解析病机证素。

2.2.2 FeNO水平 采用一氧化氮检测仪NIOX VERO(瑞典斯卡西亚有限公司)进行检测。所有患者检测前4h禁止饮用含咖啡因或酒精的饮料,不行药物治疗及未使用支气管舒张剂,以排除干扰因素,嘱患者平静呼吸2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,读取数值,单位为十亿分之几(part per billion, ppb)。

2.3 统计学方法 所有数据使用SPSS 20.0软件进行统计学处理。计量资料采用($\bar{x} \pm s$),定性资料用百分率表示。两变量之间关系采用Spearman等级相关分析,诊断评价采用ROC曲线分析。ROC曲线分析,亦称为敏感度分析。ROC曲线下面积可反映诊断试验的准确性大小,其取值范围为0.5~1,完全无价值的诊断为0.5,完全理想诊断为1,一般认为ROC曲线下面积取值0.5~0.7时表示诊断准确性较低,取值0.7~0.9表示诊断准确性中等,取值0.9以上表示诊断准确性较高。FeNO对中医病机证素的最佳诊断阈值采用Yunden指数分析。Yunden指数由ROC曲线分析计算得出,其为真阳性率与假阳性率之差,Yunden指数最大者为最佳阈值。

3 研究结果

3.1 135例“咳嗽”或“哮喘”患者西医诊断分布情况 135例患者年龄15~71岁,病程0.25~360个月,其中急性咳嗽24例(占17.8%),慢性咳嗽18例(占13.3%),亚急性咳嗽6例(占4.4%),支气管哮喘(包括咳嗽变异性哮喘及胸闷型哮喘)87例(占64.4%)。

3.2 135例“咳嗽”或“哮喘”患者中医证型分布及不同证型患者FeNO水平比较 见表1。为了减少证型兼夹对病机证素分析的影响,本研究分型中的风证指没有任何寒、热、痰等邪的兼夹,从表1可见单纯的风证仅占6%。

表1 135例“咳嗽”或“哮喘”患者不同证型占比、FeNO值比较

证型	例数	例数占比(%)	FeNO ($\bar{x} \pm s$, ppb)
湿热证	69	51.1	83.3±58.9
痰热证	22	16.3	88.9±72.9
肺热证	21	15.6	33.9±10.8
风证	8	5.9	24.1±13.8
阴虚肺热证	7	5.2	65.0±58.3
痰湿证	5	3.7	14.4±4.5
阴虚肺燥证	1	0.7	21.0±0
胃气上逆证	1	0.7	14.0±0
寒饮伏肺证	1	0.7	20.0±0

3.3 FeNO与病机证素的相关性分析 根据以上的证型分布解析病机证素,形成9个常见的独立病机

证素,分析FeNO与病机证素的相关程度,同时也分析了占比最高的复合病机证素“湿热”,结果见表2。提示FeNO的升高与中医证素热、湿、湿热、风有较强的正相关性。相关指数为正数则提示为正相关,为负数则提示为负相关。相关指数绝对值越接近于1,则提示相关性越强;绝对值越接近于0则相关性越弱。病机证素与FeNO相关性由强到弱的顺序依次是:热>湿热>湿>风,且与热、湿热、湿的相关性明显高于与风的相关性。

3.4 FeNO对热证及湿热证的诊断价值及参考诊断界值 ROC分析,亦称为敏感度分析。ROC曲线下面积可反映诊断试验的准确性大小。通过计算ROC曲线下面积,FeNO对热证及湿热的诊断准确性取值分别为0.841和0.641,提示FeNO对热证具有较好的诊断准确性。根据ROC曲线分析计算出Yunden指数,即FeNO对中医病机证素的最佳诊断阈值。结果提示,通过FeNO判断热证和湿热证的参考临界值,分别为25ppb和46ppb。见图1。

表2 135例“咳嗽”或“哮喘”患者各病机证素与FeNO指标的相关性

指标	各病机证素 Spearman's rho 等级相关系数									
	热	湿	湿热	风	痰	饮	寒	阴虚	气逆	燥
FeNO	0.382	0.227	0.322	0.025	-0.120	-0.085	-0.048	-0.066	-0.116	-0.083

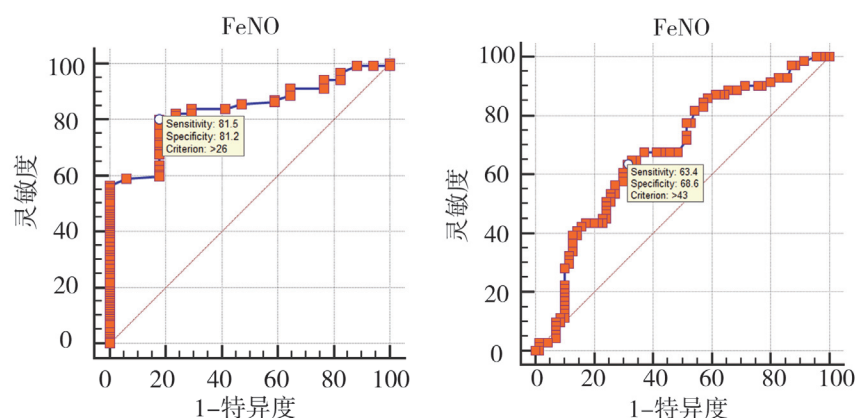


图1 FeNO对肺系疾病“热”“湿热”证素的ROC曲线分析

4 讨论

本研究结果表明,肺系疾病患者,与FeNO指标呈正相关,且敏感性由高到底的中医病机证素依次是:热>湿热>湿>风。这一结果与李小娟等^[4]分析研究认为的风哮与FeNO相关性最强以及张钟等^[5]研究认为的FeNO与哮证中医证型敏感性的高低依次是风哮、冷哮、痰哮、肺肾两虚哮和热哮结论不同。分析其原因可能是本研究中医分型较细并且使用了病机证素的分析方法,尽量避免了证型中的病机证素包含和交叉。已发表文章对咳嗽、哮喘的分型为:风、热、冷、虚。由于与“风”有关的咳喘,可分外风

和内风,外风可兼燥、寒、热,内风可有湿热生风、痰热生风、血虚生风、阴虚生风,“风咳证”“风哮证”中可包含诸多病机证素。同样,“热哮证”可以包括痰热和湿热,“冷哮证”可包括寒饮、风寒、寒湿等病机证素,因此若在研究FeNO与肺系疾病中医病机证素之间的关系时,仅仅划分为风、热、冷、虚4种证型则可能不利于寻找FeNO与肺系疾病中医病机证素之间的确切关系。故笔者认为应把风(哮/咳)定义为无明显寒热之象,无明显内虚之象,仅表现为风邪特点的咳嗽或哮喘。本研究收集的135例病例中湿热证、痰热证、肺热证型中常有夹风兼证,而单纯的风证(寒热象及虚实象不明显)在FeNO升高的病例中比例并不高,且风证患者FeNO均值也不高,在FeNO大于100ppb的35例中单纯的风证为0例。故本研究统计结果认为,FeNO的升高与中医证型“风证”无明显相关性,与“热证”及“湿热证”正相关性较强。

本研究结果表明,肺系疾病患者FeNO的升高与实邪尤其与热邪关系密切。一氧化氮(NO)是一种内源性调节因子,在多种生理和病理环节中发挥重要作用。精氨酸在一氧化氮合酶(NOS)的作用下合成一氧化氮。FeNO是描述Th2通路气道炎症的生物标记物,Th2引发的炎症伴呼出气NO的增高。由于大多数炎症表现为红肿热痛,故临床经验提示“热证”与“炎症”有相关性,此结果中的炎症因子一氧化氮与热证有密切关系,亦吻合了此临床规律。这一结果对指导临床中药及中成药的应用有一定的意义,即FeNO升高明显的病例中医证型为热证或湿热证可能性较大,也可作为肺系热证或湿热证中医临床疗效的简易无创观察指标之一。

本研究同时根据ROC曲线下面积计算出了通过FeNO判断热证和湿热证的参考临界值,分别为25ppb和46ppb。目前我国采用的临界值是根据2011年美国胸科协会推荐的标准:低FeNO(<25ppb成人,<20ppb儿童),中等FeNO(25~50ppb成人,20~35ppb儿童),高FeNO(>50ppb成人,>35ppb儿童)。2017年英国国家卫生与健康护理优化署(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)在《哮喘的诊断、监测和慢性管理指南》^[6]中推荐5~16岁儿童FeNO大于35ppb,17岁以上青年及成人FeNO大于40ppb为阳性结果。由于民族不同,

“防纤汤”联合常规西药治疗风湿性肺炎 75 例临床研究

毕 婧 张 璇 谢 军 申光富
(安康市中心医院呼吸内科, 陕西安康 725000)

摘 要 目的:探讨防纤汤联合常规西药治疗风湿性肺炎的临床疗效。方法:将 150 例风湿性肺炎患者随机分为治疗组和对照组,每组 75 例。对照组采用常规西药治疗,治疗组在对照组基础上联合防纤汤治疗,2 组均治疗 3 个月。比较 2 组患者治疗前后呼吸功能及炎症因子水平改善情况,并评估临床疗效。结果:治疗组总有效率 96.0%,明显优于对照组的 80.0% ($P<0.05$);2 组患者治疗后肺总量 (TLC)、用力肺活量 (FVC)、1s 用力呼吸容积 (FEV1)、用力呼吸量/用力肺活量 (FEV1/FVC) 均较治疗前明显改善 ($P<0.05$),且治疗组呼吸功能指标改善情况均明显优于对照组 ($P<0.05$);2 组患者治疗后血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF) 均较治疗前明显降低 ($P<0.05$),且治疗组治疗后炎症因子指标均明显低于对照组 ($P<0.05$);2 组不良反应发生情况比较无统计学差异 ($P>0.05$)。结论:防纤汤联合常规西药治疗风湿性肺炎有较好疗效,可以有效改善患者呼吸功能及炎症状况,且安全性较高。

关键词 防纤汤;肺疾病;呼吸功能;风湿病;中西医结合疗法;炎症因子

中图分类号 R563.905 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 12-0032-03

风湿病是一组以侵犯关节、骨骼、肌肉、血管及有关软组织或结缔组织为主的疾病,多为自身免疫性疾病,发病较隐蔽,病程较长,且大多具有遗传倾向^[1]。风湿性肺炎是风湿热引起的肺部结缔组织炎症,患者肺内有不规则的轻度实变,肺间质及肺泡内有炎性细胞渗出,临床常表现为发热、气喘、干咳、咳痰、痰中带血等^[2],严重影响患者的生活和工作。目前临床多使用糖皮质激素等对症治疗,可

有效控制患者病情,但副作用较多,可能并发感染。近年来,随着中医药研究的深入,发现中药汤剂在治疗风湿性肺炎上具有抗纤维化、抗炎等独特优势,既能有效抑制肺部纤维化,阻止病情进一步发展,又能调节人体免疫功能,减轻激素类药物的副作用^[3]。我们临床在常规西药治疗基础上联合防纤汤治疗风湿性肺炎取得较好疗效,现将相关研究结果报道如下。

FeNO 诊断的临界值有可能不同。本研究通过统计学方法计算出对中医病机证素诊断的临界值,热证和湿热证的参考临界值,分别为 25ppb 和 46ppb,希望此统计结果是一个抛砖引玉的探索,今后能有更大样本和多中心的临床研究进行探讨和证实。

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.
- [2] 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.
- [3] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:70.
- [4] 李小娟,孙增涛,朱海燕,等.334 例支气管哮喘急性发

期患者中医证候特征及其与呼出气一氧化氮水平的关系[J].中医杂志,2018,59(4):312.

- [5] 张钟,吴沛沛,刘正,等.呼出气一氧化氮在哮喘辨证施治中的指导意义[J].云南中医学院学报,2017,40(1):33.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline.Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management [S/OL]. NICE guideline (2017-11-29) [2019-05-10]https://www.nice.org.uk/guidance/ng80.

第一作者:徐静(1975—),女,医学硕士,副主任中医师,从事呼吸内科疾病中西医结合诊疗研究。bohuxujing@163.com

收稿日期:2019-05-20

编辑:吴 宁