

· 中医证候研究 ·

## 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠中医证候规律及与血清胃泌素、D-二聚体和营养水平相关性研究

张双胜<sup>1</sup>, 仝金斋<sup>2</sup>, 钟春毅<sup>1</sup>, 余月华<sup>1</sup>, 胡紫光<sup>1</sup>

(1. 江门市中心医院中医科, 广东江门 529030; 2. 江门市中心医院呼吸科, 广东江门 529030)

**摘要:**【目的】探讨哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)患者中医证候规律及与血中胃泌素(GAS)、D-二聚体(D-D)和营养状况的相关性, 并与单纯慢性阻塞性肺疾病(COPD)组比较, 为中医辨治ACO提供客观依据。【方法】选取符合诊断条件的ACO和单纯COPD患者各50例, 比较ACO组和COPD组之间血中GAS、D-D、前白蛋白(PA)及外周血总淋巴细胞计数(PBL)的区别, 并观察ACO组不同中医证型之间上述指标的差异。【结果】(1)在实验室指标方面: ACO组血中GAS、PBL水平高于单纯COPD组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而PA水平有高于单纯COPD组趋势, D-D水平有低于单纯COPD组趋势, 但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。 (2)在中医证型分布方面: ACO组患者中, 痰浊蕴肺型17例(占34.0%), 痰热郁肺型20例(占40.0%), 肺肾亏虚型13例(占26.0%); COPD组患者中, 痰浊蕴肺型18例(占36.0%), 痰热郁肺型18例(占36.0%), 肺肾亏虚型14例(占28.0%); 组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。 (3)在不同中医证型各项指标的差异方面: ACO组不同中医证型间GAS表达水平不同, 其中痰浊蕴肺型最高, 痰热郁肺型次之, 肺肾亏虚型最低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 不同中医证型间PA表达水平也不同, 痰热郁肺型低于痰浊蕴肺型及肺肾亏虚型, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而在PBL方面, 肺肾亏虚型略高于其他2型, 在反映机体纤溶水平的D-D方面, 痰热郁肺型略高于其他2型, 但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。【结论】GAS在ACO患者和单纯COPD患者之间, 以及GAS与PA在ACO不同中医证型之间表达水平不同, 且PA与患者的营养免疫状况相关, GAS、PA可能是ACO中医证候物质基础之一。

**关键词:** 哮喘; 慢性阻塞性肺疾病; 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠; 胃泌素; 营养状况; D-二聚体; 中医证候

中图分类号: R259.622

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)01-0001-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.01.001

## Correlation of Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation with Serum Gastrin, D-Dimer and Nutrition Level in Patients with Overlap of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHANG Shuang-Sheng<sup>1</sup>, TONG Jin-Zhai<sup>2</sup>, ZHONG Chun-Yi<sup>1</sup>,  
YU Yue-Hua<sup>1</sup>, HU Zi-Guang<sup>1</sup>

(1. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030 Guangdong, China;

2. Dept. of Respiratory Diseases, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To explore the correlation of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation with serum gastrin (GAS), D-dimer (D-D) and nutrition level in patients with overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to compare with simple COPD patients, so as to provide evidence for the syndrome differentiation and treatment of asthma-COPD overlap (ACO) patients. **Methods** A total of 50 COPD patients served as COPD group, and a total of 50 patients with asthma-COPD overlap served as ACO group. The serum levels of GAS, D-D, and prealbumin (PA) as well as the peripheral blood lymphocyte (PBL) count in the two groups were measured. And the differences in the levels of GAS, D-D, PA and PBL among the ACO patients

收稿日期: 2020-06-09

作者简介: 张双胜(1971-), 男, 硕士, 主任中医师; E-mail: zhangshuang1971@163.com

基金项目: 广东省中医药局面上项目(编号: 20191371)

with different TCM syndromes were investigated. **Results** (1) ACO group had higher serum levels of GAS and PBL than COPD group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). PA level showed an increasing trend and D-D showed a decreasing trend in ACO group as compared with those in COPD group, but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). (2) In ACO group, 17 cases (34.0%) were differentiated as the syndrome of phlegm turbidity accumulating in the lung, 20 cases (40.0%) were differentiated as the syndrome of phlegm heat obstructing the lung, and 13 cases (26.0%) were differentiated as the syndrome of lung and kidney insufficiency. In COPD group, 18 cases (36.0%) were differentiated as the syndrome of phlegm turbidity accumulating in the lung, 18 cases (36.0%) were differentiated as the syndrome of phlegm heat obstructing the lung, and 14 cases (28.0%) were differentiated as the syndrome of lung and kidney insufficiency. The intergroup comparison showed that the differences of TCM syndromes between the two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). (3) In ACO group, GAS level varied in the syndrome of phlegm turbidity accumulating in the lung, syndrome of phlegm heat obstructing the lung, and syndrome of lung and kidney insufficiency, and the GAS level in the 3 syndrome types was in decreasing sequence, the difference being statistically significant ( $P < 0.05$ ). ACO patients with the syndrome of phlegm heat obstructing the lung had lower PA level than the ACO patients with the syndrome of phlegm turbidity accumulating in the lung and the syndrome of lung and kidney insufficiency, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The level of PBL in ACO patients with the syndrome of lung and kidney insufficiency and the D-D level in ACO patients with the syndrome of phlegm heat obstructing the lung were mildly higher than the ACO patients with the other two syndrome types, but the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The serum GAS level varies in the ACO patients and in the COPD patients, GAS and PA vary in ACO patients with different syndrome types, and the PA level is correlated with the nutritional and immune status of the patients. GAS and PA may be the reference indicators for TCM syndrome differentiation in ACO patients.

**Keywords** : asthma; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease; gastrin; nutritional status; D-dimer; traditional Chinese medicine (TCM) syndrome

支气管哮喘(简称哮喘, asthma)和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)均为严重影响公共健康的常见重大疾病,给家庭和社会带来沉重的负担。虽然均表现为气流受限,但两者有不同的发病机制,研究发现临床中部分患者同时具有哮喘和COPD的特点,要明确区分很困难。因此,2014年全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议(GOLD)和全球哮喘防治倡议(GINA)中提出了哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)的概念,2017年改为哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(asthma-COPD overlap, ACO)<sup>[1-2]</sup>。研究发现,与单纯COPD相比,ACO患者急性发作更频繁,且具有更高的病死率。最新研究<sup>[3]</sup>显示,在既往诊断为COPD的患者中有高达30%以上存在ACO,因此,提高对

ACO的认识具有重要的意义。而中医学对该病的证治研究很少。基于此,本研究以血清胃泌素(gastrin, GAS)、血浆D-二聚体(D-dimer, D-D)及营养状况为切入点,探讨ACO的中医证治规律,并与单纯的COPD相比较,为中医精准辨治ACO提供客观依据,现将研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选择2019年1月至2020年5月在江门市中心医院呼吸科和中医科就诊的,年龄在40岁以上,符合2017年GINA指南诊断规范<sup>[4]</sup>的COPD和ACO患者各50例。本研究符合医学伦理学要求并通过江门市中心医院伦理委员会审查。

**1.2 诊断标准** (1)西医诊断标准:参照2017年GINA指南<sup>[4]</sup>中有关COPD和ACO的诊断规范。

(2)中医辨证标准:参照田德禄主编的全国高等中医药院校教材《中医内科学》<sup>[5]</sup>中有关中医辨治哮喘、肺胀的证候特点,提取证候要素,分为以下典型3型:①痰浊蕴肺:咳喘反复发作,晨起咳甚,咳声重浊,痰多,痰粘腻,色白或带灰色,胸闷气憋,痰出则咳喘减轻,常伴体倦,脘痞,大便时溏,舌苔白腻,脉濡滑。②痰热郁肺:咳逆喘息气粗,痰黄或白,粘稠难咯,胸满烦躁,或发热汗出,或溲黄便干,口渴欲饮,舌质暗红,苔黄或黄腻,脉滑数。③肺肾亏虚型:不同程度喘促短气,或动则喘甚,气怯声低,咳声低弱,咳痰量少,自汗畏风,平素易感冒,舌淡红,脉弱。

1.3 纳入标准 ①于2019年1月至2020年5月期间在江门市中心医院呼吸科和中医科接受治疗;②年龄在40岁以上;③符合COPD和ACO的诊断标准和相关的中医辨证标准;④愿意配合本研究相关检查的患者。

1.4 排除标准 ①合并有肺部恶性肿瘤、活动性肺结核的患者;②孕妇或哺乳期患者;③合并有严重肝、肾功能损害的患者;④不愿意接受本研究相关检查的患者。

1.5 观察指标和检测方法 ①血清GAS测定:清晨空腹抽静脉血2 mL,置入干燥管中,分离血清,采用化学发光免疫法检测。②血浆D-D测定:清晨空腹抽静脉血2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,分离血浆,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。③外周血总淋巴细胞计数(peripheral blood

lymphocyte, PBL)测定:采用血细胞自动分析仪检测。④血浆前白蛋白(prealbumin, PA)测定:清晨空腹抽血2 mL, EDTA抗凝,采用比浊法测定。

1.6 统计方法 应用SPSS 20.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料符合正态分布的采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;不符合正态分布的采用中位数和四分位间距 $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料采用例数(百分比)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者的基线资料比较 单纯COPD组50例患者中,男性35例,女性15例;平均年龄为(69.8±12.6)岁。ACO组50例患者中,男性30例,女性20例;平均年龄为(69.6±9.9)岁。2组患者的性别、年龄等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明2组患者的基线特征基本一致,具有可比性。

2.2 2组患者血中GAS、PA、PBL和D-D水平比较 表1结果显示:ACO组血中GAS、PBL水平高于单纯COPD组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而PA水平有高于单纯COPD组趋势、D-D水平有低于单纯COPD组趋势,但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3 2组患者的中医证型分布情况比较 表2结果显示:ACO组患者中,痰浊蕴肺型17例(占

表1 慢性阻塞性肺疾病(COPD)与哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)组患者血中GAS、PA、PBL、D-D水平比较

Table 1 Comparison of serum levels of GAS, PA, PBL and D-D in COPD patients and ACO patients [ $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$ ]

组别	例数(例)	GAS(pmol·L <sup>-1</sup> )	PA(mg·L <sup>-1</sup> )	PBL( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	D-D(mg·L <sup>-1</sup> )
COPD组	50	2.35(1.16, 10.34)	219.1±77.9	1.40±0.62	0.48(0.25, 1.21)
ACO组	50	5.06(1.92, 14.20) <sup>①</sup>	236.4±81.3	1.85±0.76 <sup>①</sup>	0.34(0.23, 0.69)
$z/t$ 值		-2.123	1.090	3.180	-1.634
$P$ 值		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

① $P < 0.05$ ,与COPD组比较

表2 慢性阻塞性肺疾病(COPD)与哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)组患者的中医证型分布情况比较

Table 2 Distribution of TCM syndrome types in COPD patients and ACO patients

[例(%)]

组别	例数(例)	痰浊蕴肺型	痰热郁肺型	肺肾亏虚型	$\chi^2$ 值	$P$ 值
COPD组	50	18(36.0)	18(36.0)	14(28.0)	0.171	>0.05
ACO组	50	17(34.0)	20(40.0)	13(26.0)		

34.0%)，痰热郁肺型20例(占40.0%)，肺肾亏虚型13例(占26.0%)；COPD组患者中，痰浊蕴肺型18例(占36.0%)，痰热郁肺型18例(占36.0%)，肺肾亏虚型14例(占28.0%)；组间比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.4 ACO组患者不同中医证型间GAS、PA、PBL、D-D水平比较 表3结果显示：ACO组患者不同中医证型间GAS表达水平不同，其中痰浊蕴肺型最高，痰热郁肺型次之，肺肾亏虚型最低，组间比

较，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，提示血清GAS水平与ACO中医证型具有相关性。ACO组患者不同中医证型间PA表达水平不同，痰热郁肺型低于痰浊蕴肺型及肺肾亏虚型，提示ACO患者不同中医证型之间的营养储备存在差异( $P<0.05$ )。而在PBL方面，肺肾亏虚型略高于其他2型，在反映机体纤溶水平的D-D方面，痰热郁肺组型略高于其他2型，但组间比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表3 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)患者不同中医证型间GAS、PA、PBL、D-D水平比较

Table 3 Comparison of serum levels of GAS, PA, PBL and D-D in ACO patients

with various TCM syndrome types

$[\bar{x} \pm s$  或  $M(Q_L, Q_U)]$

组别	例数(例)	GAS( $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	PA( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	PBL( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )	D-D( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )
痰浊蕴肺	17	12.02(4.66, 24.8)	263.1 $\pm$ 73.1	1.82 $\pm$ 0.93	0.34(0.25, 0.85)
痰热郁肺	20	2.91(1.63, 8.50)	199.5 $\pm$ 76.3	1.62 $\pm$ 0.58	0.36(0.17, 0.70)
肺肾亏虚	13	3.34(1.22, 9.28) <sup>①</sup>	271.2 $\pm$ 89.5 <sup>①</sup>	1.95 $\pm$ 0.95	0.32(0.25, 0.86)
$z/t$ 值		8.104	4.395	0.924	0.319
$P$ 值		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

① $P<0.05$ ，不同证型组间比较

### 3 讨论

支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)都是严重影响公共健康的重大疾病，均表现为气流受限，其临床特点、发病机制和治疗方法不尽相同。研究发现，临床中相当部分患者同时具有哮喘和COPD的特性，要明确区分为哮喘或COPD很困难，因此，越来越多的学者提出哮喘和COPD并存的观点。就这一问题，2014年的GOLD和GINA在其指南中提出了哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(ACOS)的概念<sup>[1,2]</sup>，倾向认为ACOS是一个特异的独立临床疾病。随后为进一步提高临床医师对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠现象的认知，2017年的GOLD和GINA指南更改为哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)，指南的提出重点在于强调ACO的重要性，以便临床医生及早对患者进行个体化治疗<sup>[6]</sup>。研究发现，与单纯的COPD相比，ACO患者表现为急性发作更频繁，重复住院率更高，其疾病严重程度、并发症、病死率也更高。频繁的急性加重和反复住院使ACO患者每年产生的医疗费用是单纯哮喘患者的6倍，为单纯COPD患者的3倍，给患者和社会带来沉重的负担<sup>[2]</sup>。既往研究<sup>[7]</sup>发现患者营养免疫状况与COPD预后相关，病情越

重，营养不良和免疫功能低下的发生率就越高，患者的反复住院率和死亡率也相应增高。中医学认为，营养状况和机体免疫力与“脾胃”运化功能密切相关，盖因脾胃为“后天之本”“气血生化之源”，后天的一切均来源于脾胃所运化的水谷精微物质。且脾(胃)与肺为“母子关系”，研究<sup>[7]</sup>发现培土生金法可改善该病患者的营养免疫状况，提高患者的生活质量。胃泌素(GAS)又称为促胃液素，其主要成分GAS-17可促进胃肠道的分泌功能，以及促进胰岛素和降钙素的释放，进而促使胃的排空减慢。有研究<sup>[8]</sup>显示，GAS与中医“脾虚”证相关，GAS是“脾虚”证可能的分子机制指标之一。还有研究<sup>[9-10]</sup>显示，GAS与肺部炎症性疾病如哮喘、慢性支气管炎、肺心病等相关。本研究结果显示：ACO组患者的GAS表达水平高于单纯COPD组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，同时与机体免疫相关的外周血总淋巴细胞计数(PBL)也高于COPD组( $P<0.05$ )；而营养储备指标前白蛋白(PA)和反映机体纤溶水平的D-D，2组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )，显示ACO与单纯COPD患者处于不同的免疫状态，GAS可能以免疫调节机制参与了ACO的发病，其中的确切机制值

得深入研究。

关于ACO的中医学认识,诸家尚未有共识,有关该病的中医证候规律、治疗方法及现代机制研究的报道很少。虽然根据临床表现可参考“肺胀”“哮证”等进行治疗,但终究缺乏精准辨治的理论和实践<sup>[1]</sup>。中医认为,久咳、久喘、久哮使肺脏受损,导致气还肺间,胸膈胀满,形成肺胀。ACO和COPD一样均存在不可逆气流阻塞,肺处于过度充气状态,属于中医“肺胀”范畴。肺胀以肺、脾、肾三脏亏虚为本,痰饮、瘀血为标,痰瘀贯穿疾病的始终。本研究结果显示,反映机体高凝状态的D-D水平在二者之间及ACO中医各证型之间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),与文献[12]报道的结果略有差异。中医证候方面,按“肺胀”提取证候要素,分为痰浊蕴肺、痰热郁肺、肺肾亏虚3型,ACO组和单纯COPD组的中医证型构成比组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示有必要对ACO的证候作进一步的细化研究。ACO组患者的不同中医证型血清GAS表达水平及血浆PA水平在痰浊蕴肺、痰热郁肺及肺肾亏虚型之间有统计学差异( $P<0.05$ ),而外周血PBL在不同中医证型之间无统计学差异( $P>0.05$ ),提示不同中医证型之间的营养状况不同,GAS、前白蛋白可能是ACO中医证候的物质基础之一。

ACO概念提出的时间不长,全球范围内尚未达成共识,国内也无ACO的大规模系统性研究,但ACO和单纯COPD存在不同发病机制已被广大学者所接受,故ACO的防治与单纯COPD应有所区别,中医辨证治疗也应有所不同。由于本研究样本量较小,故其确切的结论有待进一步开展多

中心、大样本的临床研究加以证实。

#### 参考文献:

- [1] 张弘,蔡柏蔷.支气管哮喘慢性阻塞性肺疾病重叠综合征简介[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(9):713-715.
- [2] 徐飞,董竞成.哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的临床研究进展[J].中国全科医学,2016,19(5):500-505.
- [3] MASELLI D J, HARDIN M, CHRISTENSON S A, et al. Clinical approach to the therapy of asthma-COPD overlap[J]. Chest, 2019, 155(1): 168-177.
- [4] GIAN Executive Committee. 2017 Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD and Asthma-COPD overlap [EB/OL]. [2019-03-02]. <https://ginasthma.org>.
- [5] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [6] 程梦真, 顾宇彤, 宋元林. 支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠的治疗现状[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(12): 958-960.
- [7] 张双胜, 程荣健, 程道胜, 等. 健脾补肺法和固肾益肺法对稳定期慢性阻塞性肺病患者营养状况、TNF- $\alpha$ 及肺功能影响的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(2): 70-71.
- [8] 吕银娟, 董德河, 周安方, 等. 胃泌素在脾虚证研究中的运用[J]. 河南中医, 2012, 32(7): 942-944.
- [9] 方泓. 支气管哮喘中医辨证现代研究进展[A]/第十四次全国中西医结合防治呼吸系统疾病学术研讨会论文集[C]. 兴义: 中国中西医结合学会, 2016: 603-611.
- [10] 秦新海. 肺心病治疗前后血清胃泌素水平的观察[J]. 放射免疫学杂志, 2001, 14(6): 365-366.
- [11] 刘嘉, 曹华琴. 从中医学角度诠释支气管哮喘-COPD重叠综合征[J]. 亚太传统医学, 2017, 13(13): 61-62.
- [12] 刘芳, 辛平, 宋淑范. ACOS患者血D-二聚体及纤维蛋白原临床观察[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(12): 1230-1232.

【责任编辑:陈建宏】

欢迎关注《广州中医药大学学报》“微信公众号”



本刊微信公众平台已开通,通过手机个人微信“扫一扫”本刊“微信公众号”二维码并关注,即可进入本刊微信公众平台。通过此手机微信平台,可及时、准确地了解本刊的最新资讯、动态,并能及时查询已投稿件处理状况,检索论文,浏览下载过刊。快来关注我们的公众号吧!

·《广州中医药大学学报》编辑部·