

- (1): 66-68.
- [5] 朱永钦, 朱永苹, 黄连海, 等. 慢性萎缩性胃炎中医病因病机和辨证分型的临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 322-325.
- [6] 吕林, 王静, 罗仕娟, 等. 黄穗平治疗慢性萎缩性胃炎经验[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(6): 1002-1004.
- [7] 李志更, 李玉波, 王俊文, 等. 慢性萎缩性胃炎中医证候分布频率的Meta分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 1-7.
- [8] 张纨, 娄莹莹, 史纯纯. 李佃贵教授从浊毒论治慢性萎缩性胃炎经验介绍[J]. 新中医, 2009, 41(1): 8-10.
- [9] 孟建宇, 谭杰, 郭玉婷, 等. 慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜中医微观辨证与癌前病变特征分析[J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1307-1310.
- [10] 钟捷东. 黎族医药[M]. 海口: 海南出版社, 2008: 227-237.

【责任编辑: 陈建宏】

哮喘中医证候与外周血及气道嗜酸性粒细胞的相关性研究

李红丽¹, 唐雪春², 任珍翠³, 陈雪叶³, 徐晓花⁴, 王青霞⁴, 湛楠楠¹

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学东直门医院呼吸科, 北京 100700;

3. 中日友好医院呼吸中心临床诊察部, 北京 100029; 4. 广州中医药大学, 广东广州 510006)

摘要:【目的】探讨慢性持续期哮喘不同证候与外周血及气道嗜酸性粒细胞(EOS)的相关性, 为哮喘辨证分型提供客观参考依据。【方法】采用横断面调查研究设计, 收集122例慢性持续期哮喘患者, 观察患者的外周血及诱导痰EOS水平, 探讨支气管哮喘中医证候分布与外周血及气道EOS之间的相关性。【结果】(1)122例慢性持续期支气管哮喘患者中, 虚哮证70例, 风哮证42例, 冷哮证7例, 热哮证3例。考虑热哮证患者例数太少, 检验效能较低, 故分析时未将其纳入, 最后实际纳入统计分析的样本量为119例。(2)不同证候患者外周血和诱导痰EOS水平从高到低均依次为虚哮证>冷哮证>风哮证, 其中风哮证患者的外周血和诱导痰EOS水平均明显低于虚哮证患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 其余各个证候之间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。【结论】不同证候哮喘患者的外周及气道变应性炎症程度分布存在差异, 外周血及诱导痰EOS水平可为哮喘辨证分型提供参考依据。

关键词: 慢性持续期; 哮喘; 中医证候; 外周血嗜酸性粒细胞; 诱导痰嗜酸性粒细胞

中图分类号: R256.12

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)02-0241-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.02.004

Study on Correlation of Traditional Chinese Medicine Syndrome Types with Eosinophils in Peripheral Blood and Airway of Asthma Patients

LI Hong-Li¹, TANG Xue-Chun², REN Zhen-Cui³, CHEN Xue-Ye³,
XU Xiao-Hua⁴, WANG Qing-Xia⁴, ZHAN Nan-Nan¹

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Respiratory Medicine, Dongzhimen Hospital,

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3. Clinical Diagnosis Dept., Respiratory Disease

Center, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 4. Guangzhou University of Chinese

Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the correlation of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types with

收稿日期: 2020-06-28

作者简介: 李红丽(1993-), 女, 在读硕士研究生; E-mail: 2285913604@qq.com

通讯作者: 唐雪春(1972-), 女, 主任医师; E-mail: tangxuechun@yeah.net

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(编号: 2019-JYB-XS-178)

eosinophils (EOS) in the peripheral blood and airway of the patients with chronic persistent asthma, so as to provide an objective reference for the syndrome differentiation of asthma. **Methods** The cross-sectional survey was carried out in 122 cases of patients with chronic persistent asthma. The levels of EOS in peripheral blood and airway of chronic persistent asthma patients were collected, and the correlation of TCM syndrome types with EOS in the peripheral blood and airway of the patients with chronic persistent asthma was investigated. **Results** (1) Of the 122 patients with chronic persistent asthma, 70 cases were differentiated as deficiency-type asthma, 42 cases were differentiated as wind-type asthma, 7 cases were differentiated as cold-type asthma, and 3 cases were differentiated as heat-type asthma. For the case number of heat-type asthma was too small, and the power of a test is weak, so the patients with heat-type asthma was excluded from the analysis. And the final case number enrolling into the analysis was 119. (2) The level of EOS in the peripheral blood and the induced sputum of patients with deficiency-type asthma, cold-type asthma, and wind-type asthma was in decreasing sequence. The EOS level in the peripheral blood and the induced sputum of patients with wind-type asthma were much lower than that in the patients with deficiency-type asthma, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no statistically significant difference between the other syndrome types ($P > 0.05$). **Conclusion** The allergic inflammation in the peripheral blood and airway varies in the asthma patients with various syndrome types, and the EOS level in the peripheral blood and induced sputum can provide a reference for the syndrome differentiation of asthma.

Keywords: chronic persistent stage; asthma; traditional Chinese medicine (TCM) syndrome; eosinophils (EOS) in the peripheral blood; EOS in the induced sputum

支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 是由多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病, 以慢性气道炎症、气道高反应性及可逆的气流受限为病理特征, 临床上表现为反复发作的喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状, 常在夜间或清晨发作或加重^[1]。调查发现全世界哮喘患者近3亿^[2], 中国哮喘人数占了十分之一^[3]。哮喘发病率呈逐年上升的趋势, 已成为全世界共同面临的医疗挑战。目前, 临床关于哮喘控制的评估, 主要依据症状及肺功能的变化, 但气道炎症与症状及肺功能的改善往往不同步^[4-5], 而哮喘的本质是慢性气道炎症, 哮喘患者的诱导痰及血中嗜酸性粒细胞 (EOS) 等指标可用于评估哮喘的炎症程度^[6-8]。此外, EOS 对哮喘的诊治、病情预测及疗效评估也具有较好的临床应用价值。中医药治疗哮喘有一定的临床优势。近年来, 关于哮喘的中医证候规范化研究和辨证分型的客观化研究取得了一定的进展^[9], 但相关的研究成果尚未得到广泛的应用。本研究以慢性持续期哮喘患者为研究对象, 采用行业较公认的辨证分型标准^[10-19], 通过检测哮喘患者的痰及血中 EOS 水平, 分析不同证候患者的气道及外周血 EOS 水平是否存在差异, 明确 EOS 与哮喘常见

证候的相关性, 为哮喘的辨证分型提供客观依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月至2020年1月在中日友好医院呼吸科门诊和住院部就诊的明确诊断为慢性持续期支气管哮喘的患者, 共122例。

1.2 诊断标准 ①西医诊断标准: 参照2016年版《支气管哮喘防治指南》^[20]中的诊断及分级标准。②中医证候诊断标准: 参照《支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)》^[19]中“哮喘”的中医辨证分型标准, 分为虚哮证(肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺肾阳虚证)、风哮证(风痰阻肺证)、热哮证(痰热壅肺证)、冷哮证(痰浊阻肺证、外寒内饮证)等4个证型。

1.3 纳入标准 ①符合上述慢性持续期支气管哮喘的西医诊断标准; ②符合上述哮喘的中医辨证分型标准; ③年龄18~70岁; ④无其他系统严重疾病; ⑤自愿参加本研究且能接受相关检查的患者。

1.4 排除标准 ①目前正在参加其他临床试验, 或属于诱导痰禁忌症的患者; ②合并有支气管扩张、肺结核、肺癌等严重的肺系疾病患者; ③合并有严重的心、脑、肝、肾功能损害患者; ④精

神病患者;⑤妊娠期及哺乳期妇女。

1.5 剔除标准 ①纳入后发现不符合标准者;②受试者临床资料不全者。

1.6 研究方法 采用横断面调查研究设计,调查表依据2016年版《支气管哮喘防治指南》^[20]和《支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)》^[19]设计“支气管哮喘患者就诊信息采集表”,访谈式方法采集患者基本信息、中医四诊信息,观察患者的外周血及诱导痰EOS水平,探讨支气管哮喘中医证候分布与外周血及气道EOS之间的相关性。

1.7 实验室相关技术

1.7.1 诱导痰EOS检测方法 根据Pin I等的改良方法,首先测基础第一秒用力呼气容积(FEV1);再吸入200 μg沙丁胺醇[葛兰素史克制药(重庆)有限公司生产,生产批号:KR0160;规格:100 μg×200喷],10 min后再测FEV1作为基础值,在室温下超声雾化器吸入已消毒的高渗盐水,浓度固定为5%,雾量调整为4 mL/min,吸入时间控制在20 min内。视患者病情严重程度不同,可以每隔3 min测FEV1和连续监测脉搏血氧饱和度。在雾化吸入期间,患者出现不适或测得FEV1降低值大于20%基础值时,立即暂停试验。鼓励患者于雾化吸入开始后第5、10、15、20 min用力咳出深部的痰,或欲咳痰时用力咳痰。在倒置显微镜(德国徕卡公司生产,型号:Leica DMI3000B)下挑选出黏稠部分,称质量后加入2倍体积的0.1%二硫苏糖醇(DTT),置于37℃水浴箱,螺旋振荡15 min至均匀,以2 000 r/min离心7 min。制作细胞涂片,瑞氏染色,光镜下计数400个以上非立方上皮细胞,进行分类计数。

1.7.2 血标本采集与EOS检测方法 抽取观察对象肘静脉血2 mL,肝素抗凝,采用血常规EOS分

类法进行EOS计数。

1.8 统计方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素设计方差分析(one-way analysis of variance, one-way ANOVA),若组间差异有统计学意义,进一步两组间比较,方差齐性采用Bonferroni检验,若方差不齐采用Tamhens T2检验;若不服从正态分布,以中位数和四分位数[M(Q_{25} , Q_{75})]表示,多组间比较采用克鲁斯尔-沃里斯H(Kruskal-Wallis H, KWH)秩和检验,若组间差异有统计学意义,则采用Bonferroni检验进行两组间比较。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。检验水平为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 中医证候分布情况及一般资料比较 本研究共纳入122例慢性持续期支气管哮喘患者,其中热哮证患者3例,因样本量小,检验效能低,故分析时未纳入,最后实际纳入统计分析的样本量为119例。证候分布:虚哮证70例,风哮证42例,冷哮证7例。各证候组间的性别、年龄、体质量指数(BMI)、哮喘控制测试(asthma control test, ACT)值、吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)用药史和过敏史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),结果见表1和表2。

2.2 哮喘患者炎性指标与中医证候之间的相关性分析

2.2.1 外周血EOS绝对值及百分比与中医证候的相关性 表3和表4结果显示:不同证候患者外周血EOS绝对值和百分比水平从高到低依次为虚哮证 > 冷哮证 > 风哮证,其中风哮证患者的外周血

表1 哮喘不同中医证候患者间一般资料(计量资料)比较

Table 1 Comparison of the measurement data of general information of asthma patients with various syndrome types

组别	例数(例)	年龄(岁)	病程(个月)	BMI(kg·cm ⁻²)	ACT
虚哮证	70	46.36 ± 12.20	36.0(8.8, 51.0)	24.52 ± 3.59	17.06 ± 4.42
冷哮证	7	45.43 ± 11.69	36.0(12.0, 120.0)	23.53 ± 4.01	16.71 ± 2.75
风哮证	42	41.64 ± 11.16	24.0(5.5, 51.0)	23.58 ± 3.46	17.71 ± 4.04
F值或H值		2.021	3.798	1.020	0.384
P值		0.137	0.150	0.364	0.682

BMI: 体质量指数; ACT: 哮喘控制测试

表2 哮喘不同中医证候患者间一般资料(计数资料)比较

Table 2 Comparison of the enumeration data of general information of asthma patients with various syndrome types [例(%)]

组别	例数(例)	性别		吸入糖皮质激素用药史		过敏史	
		男	女	有	无	有	无
虚哮证	70	27(38.6)	43(61.4)	19(27.1)	51(72.9)	7(10.0)	63(90.0)
冷哮证	7	3(42.9)	4(57.1)	1(14.3)	6(85.7)	1(14.3)	6(85.7)
风哮证	42	19(45.2)	23(54.8)	13(31.0)	29(69.0)	5(11.9)	37(88.1)
χ^2 值		0.589		0.861		0.616	
<i>P</i> 值		0.787		0.650		0.709	

表3 哮喘不同中医证候患者间外周血嗜酸性粒细胞(EOS)绝对值水平比较

Table 3 Comparison of EOS value in the peripheral blood of asthma patients with various syndrome types [M(Q₂₅, Q₇₅)]

组别	例数(例)	血EOS绝对值($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	<i>H</i> 值	<i>P</i> 值
虚哮证	70	0.35(0.18, 0.50) ^①	8.597	0.014
冷哮证	7	0.27(0.11, 0.77)		
风哮证	42	0.19(0.07, 0.29)		

① $P < 0.05$, 与风哮证组比较

表4 哮喘不同中医证候患者间外周血嗜酸性粒细胞(EOS)百分比水平比较

Table 4 Comparison of EOS percentage in the peripheral blood of asthma patients with various syndrome types [$\bar{x} \pm s$ 或 M(Q₂₅, Q₇₅)]

组别	例数(例)	血EOS百分比(%)	<i>H</i> 值	<i>P</i> 值
虚哮证	70	5.35(2.68, 7.05) ^①	7.073	0.029
冷哮证	7	3.80(1.80, 7.50)		
风哮证	42	2.85(1.10, 5.18)		

① $P < 0.05$, 与风哮证组比较

EOS绝对值和百分比水平均明显低于虚哮证患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其余各个证候之间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.2 诱导痰EOS百分比水平与中医证候的相关性 表5结果显示: 不同证候患者诱导痰EOS百分比水平从高到低依次为虚哮证 > 冷哮证 > 风哮证, 其中风哮证患者诱导痰EOS百分比水平明显低于虚哮证患者, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 其余各个证候之间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表5 哮喘不同中医证候患者间诱导痰嗜酸性粒细胞(EOS)百分比水平比较

Table 5 Comparison of EOS percentage in the induced sputum of asthma patients with various syndrome types [M(Q₂₅, Q₇₅)]

组别	例数(例)	诱导痰EOS百分比(%)	<i>H</i> 值	<i>P</i> 值
虚哮证	70	19.25(4.38, 45.63) ^①	20.988	0.000
冷哮证	7	5.00(1.00, 24.50)		
风哮证	42	3.25(1.38, 8.75)		

① $P < 0.01$, 与风哮证组比较

3 讨论

哮喘属于中医“哮病”范畴, 是一种反复发作的痰鸣气喘性疾患。病因为痰伏于肺, 诱因主要是气候变化, 病机为外邪侵袭, 触动伏痰, 痰阻气闭, 肺之宣降失司, 导致咳喘不适。哮证的病位主要在肺, 反复发作, 渐及脾肾, 导致肺脾肾三脏虚损, 严重者可影响及心。故洪广祥教授认为, 哮喘发生的重要内因是气阳虚弱^[21]。本研究纳入的122例慢性持续期哮喘患者中, 以虚哮证患者最多, 结果与既往有关慢性持续期哮喘患者证型分布的临床及文献研究结果相一致^[12, 22-23]; 虚哮证最多考虑与哮喘反复发作, 耗伤正气相关, 正如《黄帝内经》所言: “正气存内, 邪不可干, 邪之所凑, 其气必虚”。

嗜酸性粒细胞(EOS)是支气管哮喘发病机制中的主要效应细胞^[24], 在多种细胞因子的诱导下, 通过趋化、活化、内皮粘附和滚动、浸润等多种途径参与呼吸道炎症的发生发展。本研究结果发现, 风哮证患者外周血EOS绝对值和百分比水平均明显低于虚哮证组患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。哮喘的本质是气道的慢性炎症, 诱导

痰能客观地反映气道的炎症状态^[25]。本研究结果显示,风哮证患者诱导痰EOS百分比水平明显低于虚哮证患者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。研究结果提示风哮证患者的全身及气道变应性炎症程度较虚哮证患者轻,考虑与风哮证患者主要表现为发病急、倏忽来去、症状持续时间较短,而虚哮证患者大多表现为反复发作、症状持续时间较长等有关。综上可知,外周血和诱导痰EOS水平可作为慢性持续期哮喘患者辨证分型的客观参考依据。既往对哮喘慢性持续期证候与外周血及诱导痰的相关性研究较少,且与本研究的证候类型不同或未对哮喘患者分期或分期依据不同^[26-29]。由于EOS是受多种因素影响的炎症指标,且本研究的样本量有限,研究纳入的患者尚未包括急性发作期和缓解期,研究证候也未完全包括临床的所有证候,故研究结果可能存在一定的偏倚和局限性,因此,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,以期对哮喘的辨证论治提供更为科学、客观的参考依据。

参考文献:

- [1] 中华医学会. 支气管哮喘基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 751-762.
- [2] 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.
- [3] 中国哮喘联盟. 我国哮喘病患者达3000万[J]. 河北中医, 2014, 36(5): 765.
- [4] 孙俊生, 黄震, 刘文凤. 慢性持续期哮喘患者诱导痰嗜酸性粒细胞比例变化及与肺功能的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(5): 588-590.
- [5] 王法霞, 赖克方, 陈如冲, 等. 哮喘患者吸入表面激素减量后哮喘症状变化与诱导痰嗜酸性粒细胞比例的关系[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2014, 7(5): 490-493.
- [6] MATUCCI A, VULTAGGIO A, MAGGI E. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question?[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 113.
- [7] 白雪, 秦光梅, 胡红, 等. 呼出气一氧化氮、外周血嗜酸性粒细胞及血清总IgE在EOS型哮喘诊断中的意义[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(9): 889-894.
- [8] 古丽班努, 苏婷, 阿丽娅·艾依提. 支气管哮喘患者诱导痰细胞百分比与外周血嗜酸性粒细胞计数的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(1): 18-21.
- [9] 张玉芳, 刘建博. 支气管哮喘中医病因病机和辨证分型研究近况[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(2): 192-194.
- [10] 李建生, 余学庆, 胡金亮, 等. 中医证候标准建立的思路与方法[J]. 河南中医学院学报, 2004, 19(6): 4-6.
- [11] 李素云, 李亚, 李建生, 等. 支气管哮喘缓解期中医证候及其临床特征的文献分析[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(3): 391-393.
- [12] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 支气管哮喘不同时期证候演变规律的临床调查研究[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(2): 136-139.
- [13] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. 支气管哮喘不同分期证素演变规律研究[J]. 中医杂志, 2015, 56(13): 1131-1135.
- [14] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 支气管哮喘常见证候主次症的临床调查研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3619-3623.
- [15] 李建生. 支气管哮喘证候诊断标准的研究制定[A]/中华中医药学会第十八届全国中医肺系病学术交流会暨青年委员会成立大会论文集[C]. 合肥: 中华中医药学会, 2014: 368-376.
- [16] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. 支气管哮喘证候诊断标准研究[J]. 中医学报, 2015, 30(6): 790-794.
- [17] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 支气管哮喘证候诊断的第二轮专家问卷调查分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2109-2115.
- [18] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. 支气管哮喘证候诊断标准的初步验证[J]. 中医杂志, 2016, 57(20): 1772-1776.
- [19] 李建生, 王至婉. 支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)[J]. 中医杂志, 2016, 57(22): 1978-1980.
- [20] 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): 675-697.
- [21] 王丽华, 兰智慧, 张元兵. 洪广祥教授治疗哮喘经验介绍[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1578-1580.
- [22] 孙慧媛, 孙瑞华, 张秀艳, 等. 基于临床流行病学的支气管哮喘慢性持续期证候特征研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4494-4498.
- [23] 何德平, 王维亮, 郭秋菊. 支气管哮喘中医证候分布规律的文献研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(8): 71-72.
- [24] HEMELAERS L, LOUIS R. Eotaxin: an important chemokine in asthma[J]. Rev Med Liege, 2006, 61(4): 223-226.
- [25] PIN I, GIBSON PG, KOLENDOWICZ R, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma [J]. Thorax, 1992, 47(1): 25-29.
- [26] 曹玉雪, 董竞成, 杜懿杰, 等. 支气管哮喘“寒痰”与“热痰”证型微观辨证指标及其炎症特点[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(8): 828-832.
- [27] 许卫华, 张永涛, 王微, 等. 296例哮喘患者中医证型与实验室指标的相关性[J]. 北京中医药, 2010, 29(4): 282-283.
- [28] 王青霞. 支气管哮喘中医证候与FeNO等炎症指标的相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [29] 苏成程, 章匀, 唐艳芬, 等. 哮喘病各证型发病特点与微观指标分析[J]. 山西中医, 2012, 28(3): 14-15.

【责任编辑: 陈建宏】