

· 临床医学 ·

胸闷变异性哮喘患者肺功能及炎症特点

张明强, 郭文佳, 徐文帅, 赵丽娜, 孙姝妍, 牟向东*

清华大学附属北京清华长庚医院呼吸与危重症医学科, 清华大学临床医学院, 北京 102218

[摘要] **目的:**对比分析胸闷变异性哮喘(chest tightness variant asthma, CTVA)与典型哮喘(classic asthma, CA)患者的肺功能及嗜酸性粒细胞炎症指标,进一步加深对CTVA的认识。**方法:**回顾性分析2019年10月—2021年10月门诊诊治的55例CTVA患者与94例CA患者(两组患者气道激发试验均为阳性,符合哮喘诊断标准的病史及临床特征),分析比较两组人群之间的肺功能检查、呼出气体一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)、嗜酸性粒细胞、特异性IgE及总IgE水平。**结果:**CTVA组与CA组患者年龄、性别比例、过敏史、过敏性鼻炎史、鼻息肉史、湿疹史、慢性荨麻疹史均无统计学差异($P > 0.05$)。CTVA组的小气道功能轻度受损情况低于CA组(27.27% vs. 43.63%, $P=0.047$)。两组小气道功能中-重度损、气道阻力升高、残总比无统计学差异($P > 0.05$)。两组通气功能[用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的比值(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV₁/FVC)、呼气峰值流量(peak expiratory flow, PEF)]、肺储备功能[最大通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)]无明显差异($P > 0.05$)。CTVA组外周血嗜酸性粒细胞[绝对值(0.16 ± 0.15) $\times 10^9$ 个/L, 百分比(2.50 ± 2.25)%]均显著低于CA组[绝对值(0.27 ± 0.25) $\times 10^9$ 个/L, 百分比(4.0 ± 3.8)%],差异有统计学意义[$P=0.017$ (绝对值), $P=0.031$ (百分比)]。CTVA组的特性IgE检测阳性率(23.8%)低于CA组(48.5%)($P=0.043$),且CTVA组外周血总IgE水平[86.7(24.7, 172.9)kU/L]显著低于CA组[181.2(97.3, 454.8)kU/L],差异有统计学意义($P=0.009$)。CTVA组FeNO平均浓度(29 ppb)较其CA组(79 ppb)显著降低,差异有统计学意义($P=0.027$)。**结论:**CTVA患者小气道轻度阻塞率较CA患者少,小气道中重度阻塞率和CA患者相当,外周血嗜酸性粒细胞水平较CA患者低。

[关键词] 胸闷变异性哮喘;小气道功能;嗜酸性粒细胞;呼出气体一氧化氮

[中图分类号] R562.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)02-225-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20230211

The characteristics of pulmonary function and inflammation in patients with chest tightness variant asthma

ZHANG Mingqiang, GUO Wenjia, XU Wenshuai, ZHAO Lina, SHUN Shuyan, MOU Xiangdong*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

[Abstract] **Objective:** The current study aimed to compare and analyze the pulmonary function and eosinophil inflammation parameters between patients with chest tightness variant asthma (CTVA) and those with typical classical (CA) for further recognition about the atypical bronchial asthma with chest tightness as the main manifestation. **Methods:** A total of 55 patients with CTVA and 94 patients with CA who were diagnosed and treated in the Outpatient Department between October 2019 and October 2021 were retrospectively analyzed (the airway provocation test was positive in both groups, and the medical history and clinical characteristics met the diagnostic criteria of asthma). The pulmonary function test, exhaled nitric oxide, blood eosinophils, specific and total IgE levels were analyzed and compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in age, sex ratio, allergic history, allergic rhinitis, nasal polyps, eczema and chronic urticarial between the CTVA and CA groups ($P > 0.05$). The patients with mild impairment of the small airway function in the CTVA group (CTVA group: CA group=27.27%; 43.62%) were less than those of the CA group ($P=0.047$). There was no significant in the moderate to severe impairment of small airway function, the percentage of increased airway resistance, and RV/TLC between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in ventilatory function [forced

[基金项目] 国家自然科学基金(81900021)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: muxiangdong@medmail.com.cn

vital capacity (FVC)、forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV₁/FVC)、peak expiratory flow (PEF) or pulmonary reserve [maximal voluntary ventilation (MVV)] between the two groups ($P > 0.05$). Peripheral blood eosinophils were significantly lower in the CTVA group [absolute: $(0.16 \pm 0.15) \times 10^9/L$, percentage: $(2.50 \pm 2.25)\%$] than in the CA group [absolute: $(0.27 \pm 0.25) \times 10^9/L$, percentage $(4.0 \pm 3.8)\%$, with a significant difference [$P=0.017$ (absolute), $P=0.031$ (percentage)]. The positive rate of specific IgE in the CTVA group (23.8%) was lower than that in the CA group (48.5%) ($P=0.043$), and the total IgE level in peripheral blood in the CTVA group [86.7 (24.7, 172.9) kU/L] was significantly lower than that in the CA group [181.2 (97.25, 454.8) kU/L], with a significant difference ($P=0.009$). The mean concentration of exhaled nitric oxide in the CTVA group (29 ppb) was significantly lower than that in the CA group (79 ppb), with a significant difference ($P=0.027$). **Conclusion:** The rate of mild obstruction of the small airway in CTVA patients was smaller than that in CA patients, the rate of moderate and severe obstruction of the small airway was equal to that in CA patients, and peripheral blood eosinophil levels were lower than in those with CA.

[Key words] chest tightness variant asthma; small airway function; eosinophils; exhaled nitric oxide

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(02): 225-229, 262]

胸闷变异性哮喘(chest tightness variant asthma, CTVA)是一类近期发现的不典型哮喘亚型^[1-4]。CTVA无典型喘息表现,发作时也无哮鸣音,仅有的临床症状为反复胸闷,并具有和典型哮喘(classic asthma, CA)相似的可逆性气流受限和/或气道高反应性,吸入糖皮质激素和支气管扩张剂对其有效^[1-3]。因CTVA主要表现为胸闷,因此常被误诊为慢性支气管炎、冠心病,以及精神心理等其他疾病^[2]。既往对CTVA的报道较少,且缺乏与CA在小气道功能方面的对比研究。本研究收集本院2019年10月—2021年10月诊治的55例CTVA患者与94例CA患者的病史及临床特征,对比分析CTVA和CA患者之间的临床特征、肺功能、呼出气体一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)、血嗜酸性粒细胞、特异性IgE及总IgE水平,从而进一步加深对CTVA的认识。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2019年10月—2021年10月门诊诊治的55例CTVA患者与94例CA患者的临床资料。纳入的所有患者符合中华医学会儿呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南(2020年版)》^[5]对CA的诊断,临床症状和体征:①反复发作、喘息、气急,伴或不伴胸闷或咳嗽,夜间及晨间多发,常与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激以及上呼吸道感染、运动等有关;②发作时双肺可闻及散在或弥漫性哮鸣音,呼气相延长;③上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解。可变气流受限的客观检查:①支气管舒张试验阳性[吸入支气管舒张剂后,第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)增加>12%,且FEV₁绝对值增加

>200 mL];②支气管激发试验阳性;③呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF)平均每日昼夜变异率>10%,或PEF周变异率>20%。符合上述症状和体征,同时具备气流受限客观检查中的任一条,并除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷及咳嗽,可以诊断为CA。

CA组的纳入标准:①符合中华医学会儿呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南(2020年版)》^[5],初次诊断为支气管哮喘;②年龄18~75岁;③胸片/胸部CT检查未见明显异常。排除标准:①排除合并其他呼吸系统疾病;②排除其他系统的严重疾病(如心肌梗死、心衰、恶性肿瘤等);③妊娠或哺乳期妇女。

CTVA组纳入标准:①以胸闷作为唯一症状,无喘息、哮鸣音等典型哮喘的症状和体征;②具备可变气流受限客观检查中的任一条。除外其他疾病所引起的胸闷,如心脏病、大量粉尘或烟雾吸入史、血液病、甲状腺功能亢进、神经系统疾病和肌病等^[1];③年龄18~75岁;④胸片/胸部CT检查未见明显异常。排除标准:①排除合并其他呼吸系统疾病;②排除其他系统的严重疾病(如心肌梗死、心衰、恶性肿瘤等);③妊娠或哺乳期妇女。

纳入的55例CTVA患者与94例CA患者均为在门诊接受治疗的非重症患者。所有患者在确诊后,均予以布地奈德(吸入)和孟鲁司特(口服)等,疗程为6~8周。

1.2 方法

收集患者的一般资料,包括过敏史、合并过敏性疾病史、临床症状、出现哮喘临床表现至诊断哮喘的时间及血常规、血清总IgE、特异性IgE、肺功能、气道激发试验、FeNO等信息,比较分析CTVA组

与CA组之间的差别。

1.3 统计学方法

应用SPSS 20.0软件对结果进行分析,以及GraphPad 9.0作图。正态分布的计量数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量数据用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和构成比表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

年龄及性别比例:CTVA组年龄为(41.6±14.0)岁(23~73岁),其中,女38例,男17例,女/男比例为2.23;CA组年龄为(44.5±14.7)岁(21~77岁),其中,女64例,男30例,女/男比例为2.13。过敏史:55例CTVA组5例(9.1%)有过敏史,包括吸入物、食物、药物等,17例(30.1%)合并过敏性鼻炎,6例(10.9%)合并鼻息肉,8例(14.5%)合并湿疹,2例(3.6%)合并慢性荨麻疹;94例CA组中7例(7.4%)有过敏史,37例(39.4%)合并过敏性鼻炎,9例(9.6%)合并鼻息肉,10例(10.6%)合并湿疹,3例(3.2%)合并慢性荨麻疹(表1)。

2.2 临床表现

CTVA组病程时间为(14.5±7.2)个月,CA组病程时间为(13.3±6.7)个月,两组之间差异无统计学意义。CTVA组主要表现为胸闷,无咳嗽、哮鸣音;CA组则表现为咳嗽90例(95.7%)、胸闷50例(55.3%)、哮鸣音73例(77.6%)。

2.3 实验室检查

40例CTVA患者及77例CA患者完善外周血常规检查;其中CTVA组外周血嗜酸性粒细胞绝对值及百分比[绝对值:(0.16±0.15)×10⁹个/L百分比:

表1 典型哮喘组与胸闷变异性哮喘组患者一般情况

Table 1 General conditions of patients in classic asthma group and chest tightness variant asthma group

临床特征	CA组(n=94)	CTVA组(n=55)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	44.5 ± 14.7	41.6 ± 14.0	1.520	0.251
女性[n(%)]	64(68.0)	38(69.1)	0.016	0.898
过敏史[n(%)]	7(7.4)	5(9.1)	0.126	0.721
过敏性鼻炎[n(%)]	37(39.4)	17(30.1)	1.073	0.370
鼻息肉[n(%)]	9(9.6)	6(10.9)	0.068	0.794
湿疹[n(%)]	10(10.6)	8(14.5)	0.499	0.480
慢性荨麻疹[n(%)]	3(3.2)	2(3.6)	0.021	0.884

(2.50±2.25)%]均显著低于CA组[绝对值:(0.27±0.25)×10⁹个/L百分比:(4.0±3.8)%],且达到统计学差异(P 值分别为0.017,0.031)。而白细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞等差异无统计学意义(图1)。

21例CTVA患者及22例CA患者完善外周血总IgE水平,CTVA组总IgE水平[86.7(24.7,172.9)kU/L]显著于低于CA组[181.2(97.25,454.8)kU/L],并且差异有统计学意义($P=0.009$,图2)。

21例CTVA患者及33例CA患者完善特异性IgE检测(包括律草、霉菌、尘螨等特异性IgE),CTVA组(5例,23.8%)阳性率明显低于CA组(17例,51.5%)($P=0.043$)。

10例CTVA患者及15例CA患者完善FeNO浓度检测。CTVA组患者FeNO浓度显著低于CA组($P=0.027$,图2)。

2.4 肺功能

55例CTVA患者及94例CA患者在哮喘发作的急性期控制后完善肺功能检测,两组具体数值见表2,包括肺通气[FEV₁%、FEV₁占用力肺活量的比值(forced expiratory volume in one second/forced vital

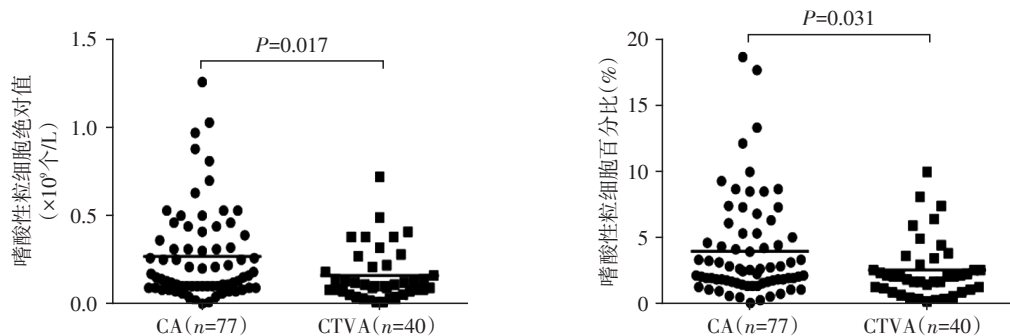


图1 典型哮喘组与胸闷变异性哮喘组外周血嗜酸性粒细胞绝对值(A)及嗜酸性粒细胞占白细胞百分比(B)

Figure 1 Absolute values of eosinophils in peripheral blood (A) and percentage of eosinophils in leukocytes (B) in classic asthma group and chest tightness variant asthma group

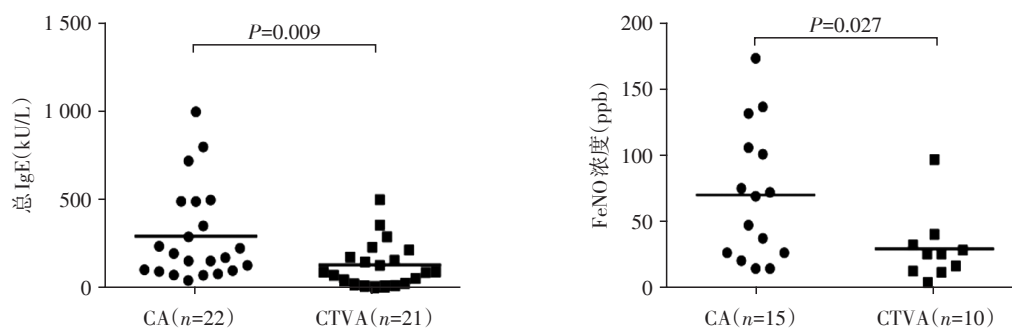


图2 典型哮喘组与胸闷变异性哮喘组外周血总IgE水平(A)及FeNO浓度(B)

Figure 2 Total IgE level in peripheral blood (A) and FeNO concentration (B) in classic asthma group and chest tightness variant asthma group

capacity, FEV₁/FVC)、PEF]、肺储备功能[最大通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)]、小气道功能[75%肺活量时的最大呼气流速(maximal expiration 75, MEF₇₅)、MEF₅₀、MEF₂₅、MMEF_{75/25}]、弥散功能[一口气呼吸法一氧化碳弥散量(single breath diffusion capacity of carbon monoxide, DLCO SB)、一氧化碳弥散量与肺泡容积比值(DLCO/ alveolar volume, DLCO/VA)]、残总比(residual volume/total lung capacity, RV/TLC)。

肺通气功能:两组患者人群均表现为轻度阻塞

表2 典型哮喘组与胸闷变异性哮喘组肺功能统计

Table 2 Pulmonary function in classic asthma group and chest tightness variant asthma group ($\bar{x} \pm s$)

指标	CA组 (n=94)	CTVA组 (n=55)	t值	P值
V _{max}	101.5 ± 12.8	99.1 ± 13.0	1.092	0.277
FVC	103.8 ± 13.5	100.8 ± 15.0	1.187	0.237
FEV ₁ %	95.9 ± 13.2	94.4 ± 11.7	0.684	0.494
FEV ₁ /FVC	77.8 ± 6.2	77.4 ± 8.5	0.552	0.581
PEF	95.2 ± 15.3	91.6 ± 16.0	1.260	0.209
MEF ₇₅	89.5 ± 19.4	85.9 ± 22.1	1.086	0.279
MEF ₅₀	70.5 ± 18.0	66.8 ± 21.3	1.077	0.283
MEF ₂₅	54.0 ± 18.2	56.4 ± 23.7	0.605	0.546
MMEF _{75/25}	64.1 ± 16.9	63.5 ± 20.2	0.056	0.954
MVV	85.5 ± 15.5	84.7 ± 15.9	0.430	0.667
FEV ₁ *30	75.5 ± 9.5	73.6 ± 12.9	0.947	0.345
DLCO SB	89.1 ± 15.6	86.4 ± 11.7	1.019	0.310
DLCO/VA	94.3 ± 18.8	90.2 ± 16.6	1.108	0.269
VA	97.2 ± 15.9	100.2 ± 12.9	1.290	0.199
R _{tot}	103.7 ± 36.6	114.9 ± 68.3	1.296	0.197
RV	125.1 ± 31.6	133.6 ± 35.8	3.071	0.079
TLC	96.3 ± 13.9	103.2 ± 17.3	1.880	0.062
RV/TLC	38.1 ± 7.5	41.4 ± 10.1	1.876	0.060

性通气功能障碍,而CTVA患者中(9例,16.4%)通气功能受损比例与CA患者(13例,13.8%)相近($P=0.674$,表3)。

肺储备功能:CTVA组(15例轻度、2例中度,共17例,30.9%)总体肺储备功能受损百分与CA组(27例轻度、2例中度,共29例,30.9%)无显著差异($P=0.961$)。

小气道功能:使用支气管扩张剂后,FEV₁变异率>12%以及PEF变异率>30%被认为气道损伤可逆^[6],为轻度小气道阻塞。CTVA组30例(54.5%)患者存在小气道功能受损,与CA组患者相近(56例,59.6%)($P=0.549$)。CTVA组患者轻度受损者(15例,27.3%)比例显著低于CA组患者(41例,43.6%)($P=0.047$)。两组人群小气道功能中-重度受损患者的比例无显著差异($P=0.096$,表3)。

气道阻力:采用脉冲震荡气道阻力检查系统^[7],测定指标包括:呼吸总阻抗实测值/预计值($Z_{rs}/pred$)、总气道阻力实测值/预计值($R5/pred$)、中心气道阻力实测值/预计值($R20/pred$)、外周气道阻力($R5\sim R20$)、外周弹性阻力($X5$)、响应频率(F_{res})^[8]。两组患者均有气道阻力升高,其中CTVA组17例(30.9%)气道阻力升高,但与CA组(23例,24.5%)比较差异无统计学意义($P=0.392$)。

残总比:CTVA组中29例(52.7%)患者残总比升高,但与CA组(42例,44.7%)比较差异无统计学意义($P=0.343$)。

2.5 气道可逆性及高反应性检测

53例CTVA患者及87例CA患者完善气道可逆试验,其中CTVA组中30.2%(16例)患者气道可逆试验阳性,高于CA组患者[19.5%(17例)]。

55例CTVA患者及94例CA患者均完善气道激发试验(乙酰甲胆碱的最大浓度为25 mg/mL),CTVA组患者平均在第6.22管呈现阳性,而CA组患者

表3 典型哮喘组与胸闷变异性哮喘组肺功能受损情况
Table 3 Impairment of lung function in classic asthma group and chest tightness variant asthma group [n(%)]

肺功能	CA组 (n=94)	CTVA组 (n=55)	χ^2 值	P值
通气功能受损	13(13.8)	9(16.4)	0.177	0.674
肺储备功能受损				
轻度	27(28.7)	15(27.3)	0.036	0.849
中度	2(2.1)	2(3.6)	0.302	0.582
小气道功能受损				
轻度	41(43.6)	15(27.3)	3.951	0.047
中-重度	15(16.0)	15(27.3)	2.763	0.096
气道阻力升高	23(24.5)	17(30.9)	0.733	0.392
残/总比升高	42(44.7)	29(52.7)	0.901	0.343

平均在第5.59管呈现阳性。在激发试验过程中CTVA患者存在症状有:咳嗽(31例,56%)、胸闷或呼吸困难(42例,76.3%);CA患者的症状分别为:咳嗽(55例,58.5%)、胸闷或呼吸困难(56例,59.5%)、哮鸣音(34例,36.1%)。

3 讨论

本研究经回顾性分析55例CTVA与94例CA患者发现,CTVA患者较CA患者轻度小气道阻塞的比例更低,外周血嗜酸性粒细胞水平、总IgE以及特异性IgE更低。两组患者年龄、性别比例、过敏史、过敏性鼻炎史、鼻息肉史、湿疹史、慢性荨麻疹史均无统计学差异。

CTVA是我国的学者发现并定义的其他哮喘类型^[1];《支气管哮喘防治指南(2020年版)》^[5]定义CTVA为“胸闷作为唯一或主要症状,无喘息、气促等典型哮喘的症状和体征,同时具备可变气流受限客观检查中的任一条,除外其他疾病所引起的胸闷”。CA的病理生理学改变主要为气道壁炎症导致的气道平滑肌痉挛,因此患者反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽,而CTVA患者的气道多发生潜在或轻微的病理生理改变,尚未发生明显的气管痉挛以及黏膜水肿充血,因此不会出现明显的哮喘样临床表现,呼吸功能异常是导致胸闷的主要原因^[2,9]。CTVA被认为不典型哮喘的一种亚型,与哮喘的发病机制一致,但存在程度上的不同^[2]。

因哮喘患者小气道壁存在炎症,会导致气道平滑肌明显痉挛,从而表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状^[9],因此肺功能是评估哮喘的重要指标之一^[2]。小气道是直径 ≤ 2 mm的小支气管,

是许多肺部病变早期发生的部位^[10]。其数量多,总的横截面积巨大,但其阻力仅占气道总阻力的20%以下,常用的肺功能检查往往不能发现异常,而小气道功能检查可以发现早期变化^[11]。周伟等^[12]的研究纳入了92例CTVA患儿,发现胸闷变异性哮喘患儿反映小气道功能的指标(FEF₇₅、FEF₅₀、MMEF)水平明显低于对照组患儿,而反映大气道功能的指标(FVC、FEV₁)水平无明显差异。在本研究中,两组患者的FEF₇₅等指标、小气道功能、气道阻力、残总比、通气功能(FVC、FEV₁/FVC、PEF)、肺储备功能(MVV)无明显差异。尽管两组患者的小气道功能受损率总体上无统计学差异(CTVA组为54.5%,CA组为59.6%),亚组分析发现,CTVA患者小气道轻度阻塞率较CA患者要少,提示更多的CTVA患者可能存在潜在的病变,以致其临床症状相异于CA患者。

嗜酸性粒细胞炎症在哮喘的重要发病机制之一,其评估指标包括外周血嗜酸性细胞绝对值及其百分比、血总IgE水平、经口FeNO等指标;这些检测指标不仅是诊断哮喘时的重要参考指标,而且也是评估哮喘炎症是否得到控制的参考^[4,13-15]。本研究发现,不仅CTVA组外周血嗜酸性粒细胞绝对值及百分比低于CA组,而且CTVA组的血总IgE、FeNO水平均低于CA组,因此提示CTVA组的嗜酸性粒细胞炎症轻于CA组。一般情况下,过敏性哮喘的嗜酸性粒细胞炎症与肺功能受损的程度往往呈正相关^[16-18],即当嗜酸粒细胞炎症水平较高时肺功能受损的程度往往更重。本研究中,外周血嗜酸性细胞水平较CA患者低,CTVA患者小气道轻度阻塞率较CA患者少,与既往报道相符。

由于本研究病例选自门诊诊治的非重症患者,患者对各项检查的完成度不一,以致各项指标统计的人数存在不一致。此外,由于本研究是单中心回顾性研究,结果有待多中心前瞻性研究扩大样本量进行验证。

综上所述,CTVA患者小气道轻度阻塞率较CA患者少,小气道中重度阻塞率和CA患者相当,外周血嗜酸性细胞水平较CA患者低。

[参考文献]

- [1] SHEN H, HUA W, WANG P, et al. A new phenotype of asthma: chest tightness as the sole presenting manifestation [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 111 (3): 226-227
- [2] 李朝霞,张金兰,张湘燕,等. 胸闷变异性哮喘68例分析 (下转第262页)