

咳嗽变异型哮喘患者的小气道功能和气道反应性特征

张丹¹杨振峰²王富强¹第一军医大学珠江医院呼吸科¹广东 广州 510282

摘要 目的 探讨咳嗽变异型哮喘(CVA)患者的小气道功能和气道反应性特点。方法 应用CSA-800肺功能测定仪和TCK-6000CV气道反应测定仪检测了44例CVA患者、7例典型哮喘患者和37例健康者的肺功能及气道反应性。结果 CVA组的一秒钟用力呼气容积与用力肺活量百分比(FEV₁%)高于哮喘组，但与健康组无差异。最大呼气中段流速(MMFR)和50%肺活量最大呼气流量(\dot{V}_{50})低于健康组，但高于哮喘组。各组间气道初始阻力(R_{rs})无显著差异。CVA组的反应阈值(D_{min})高于哮喘组，而MMFR(\dot{V}_{50})与R_{rs}呈明显负相关。结论 CVA患者存在一定程度的小气道功能障碍，其气道反应阈值高于典型哮喘患者。肺功能和气道反应性特点与典型哮喘不尽相同。

关键词 哮喘 小气道 气道反应性

中图分类号 R562.25 文献标识码 A 文章编号 1000-2588(2001)09-0688-03

悦
Zhang Dan, Yang Zhen-feng, Wang Fu-qiang
(Department of Respiratory Diseases, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, China)

摘要 目的 探讨咳嗽变异型哮喘(CVA)患者的小气道功能和气道反应性特点。方法 应用CSA-800肺功能测定仪和TCK-6000CV气道反应测定仪检测了44例CVA患者、7例典型哮喘患者和37例健康者的肺功能及气道反应性。结果 CVA组的一秒钟用力呼气容积与用力肺活量百分比(FEV₁%)高于哮喘组，但与健康组无差异。最大呼气中段流速(MMFR)和50%肺活量最大呼气流量(\dot{V}_{50})低于健康组，但高于哮喘组。各组间气道初始阻力(R_{rs})无显著差异。CVA组的反应阈值(D_{min})高于哮喘组，而MMFR(\dot{V}_{50})与R_{rs}呈明显负相关。结论 CVA患者存在一定程度的小气道功能障碍，其气道反应阈值高于典型哮喘患者。肺功能和气道反应性特点与典型哮喘不尽相同。

关键词 哮喘 小气道 气道反应性

咳嗽变异型哮喘(CVA)是以慢性咳嗽为主要临床表现的一种哮喘亚型。作为一种特殊类型的哮喘，已经逐渐得到众多学者的重视。有随访性文献报道，在CVA中有部分患者随病情的迁延可以转化为典型哮喘。发作时功能检测是客观评价气道阻塞的有效手段。以往研究认为典型哮喘仅在发作期表现明显的气道阻塞，在缓解期正常。而CVA患者的肺通气功能正常已被作为其诊断标准之一。常规的肺功能检测局限于对大气道功能状况的评价，而对小气道状况不甚明确。为此我们重点观察了CVA和典型哮喘患者的小气道功能变化及气道反应性特点，并比较其异同，旨在进一步了解气道阻塞的部位和疾病发生发展的特点，为临床诊断和治疗提供有力的依据。

1 对象和方法

1.1 病例选择

CVA组4例，男20例，女24例，年龄4～38岁。诊断标准：不明原因反复咳嗽2个月以上，体检无阳性体征，肺功能和胸片正常。五官科检查未发现异常。气道激发试验阳性。抗生素和止咳药物无效。支气管扩张剂或皮质激素有效。并于停药后短期内复发。典型哮喘组7例，男7例，女10例，年龄6～15岁。符合国内最新诊断标准。实测1秒钟用力呼气容积(FEV₁)占预计值的百分率<60%。受试前1个月未使用过皮质激素，至少24 h未使用平喘药。健康对照组37例，男28例，女9例，年龄5～6岁。体检无阳性体征，胸片及肺通气功能正常。无心肺疾病史。3组受试者均不吸烟。

1.2 方法

1.2.1 肺功能测定 使用日本Fukuda Sangyo公司产CSA-800肺功能测定仪。测定受试者静息状态下的用力肺活量占预计值百分比(VC%)。一秒钟用力呼气容积与用力肺活量百分比(FEV₁%)。最大呼气中段流

收稿日期 2000-12-16

作者简介 张丹，女，湖北武汉人，2000年毕业于第一军医大学，现为硕士研究生，现在广州军区空军第458医院工作，电话：020-873-77881-39801。

速深MMFR $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ 肺活量最大呼气流量 $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ 肺活量最大呼气流量 $\frac{V_{50}}{V_{25}}$

1.2.2 气道反应性测定 安静休息 30 min 后使用日本 Chest 公司产 Astograph TCK-6000CV 气道反应测定仪测定受试者气道初始阻力 Rrs ，以乙酰甲胆碱为激发剂，浓度吸入观察剂量 - 效应反应曲线袁气道阻力上升至初始阻力的 2 倍时确定气道激发试验阳性袁记录反应阈值即最小累积诱发剂量 D_{min} 和诱导控制值下降斜率 $sGrs$ 。

1.3 统计学处理

各组数据均用 SPSS 统计软件进行方差分析两两比较和 Pearson 相关分析。

2 结果

CVA 组的 FEV₁% 和健康组无显著差异，但 CVA 和哮喘组的小气道功能均存在异常，CVA 组的 FEV₁% 和 MMFR $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ 又显著高于哮喘组^{表 1}。

CVA 和哮喘组的 Rrs 增高袁但与健康对照组无显著差异，CVA 组气道激发后的 D_{min} 高于哮喘组袁者有显著差异，健康组激发试验均为阴性^{表 2}。

CVA 组的 MMFR $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ 与 Rrs 呈明显负相关(r 分别为 -0.405 和 0.342)袁而 2 组患者的 MMFR $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ 与其 D_{min} 和 sGrs 之间则无明显相关袁分别为 -0.065 和 0.009 和 0.004 袁^{表 3}。

表 1 CVA 和哮喘患者气道通气功能测定值^{*}

Group	灶	FVC%	FEV ₁ %	MMFR $\frac{V_{50}}{V_{25}}$	$\frac{V_{50}}{V_{25}}$	$\frac{V_{50}}{V_{25}}$
CVA	44	95.41 ± 1.60	86.03 ± 4.8*	3.04 ± 1.0**	3.58 ± 4.5**	1.7 ± 0.68*
Typical asthma	17	90.72 ± 6.26	70.62 ± 5.43*	1.76 ± 0.90*	2.05 ± 0.99*	0.96 ± 0.64*
Healthy subjects	37	95.20 ± 2.79	87.51 ± 0.98	3.80 ± 0.36	4.49 ± 0.62	1.98 ± 0.82

* $P < 0.05$ 比典型哮喘患者，# $P < 0.05$ 比健康人；FVC%：The percentage of FVC in expiratory capacity；FEV₁%：The percentage of FEV₁ in FVC；MMFR：Maximal mid-expiratory flow rate； $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ ：Maximal flow at 50% of vital capacity； $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ ：maximal flow at 25% of vital capacity

表 2 CVA 和哮喘患者气道反应性测定值^{*}

Group	灶	Rrs (kPa·s)	D _{min} (U)	sGrs L _{min} ·Pa·s
CVA	44	4.96 ± 4.45	8.17 ± 4.66*	0.12 ± 0.07
Typical asthma	17	5.39 ± 0.44	1.36 ± 0.25*	0.11 ± 0.05
Healthy subjects	37	4.57 ± 0.91		

* $P < 0.05$ ；Rrs：Respiratory resistance；D_{min}：minimum inducing dose；sGrs：Slope of control volume of respiratory conductance decreased

3 讨论

肺功能试验可客观地测量气道阻塞的部位袁常用的方法是通过最大呼气流量 - 容积曲线袁 FEV₁ 测量流速和容积的变化袁以肺功能指标大多以用力肺活量 VC 和 1 秒钟用力呼气容积 EV₁ 的变化情况来判定肺功能障碍的类型和程度袁随着近年来检测技术的提高和临床研究的深入袁发现这两项指标在许多疾病中的特异性并不高袁在阻塞性肺疾病中袁 FEV₁ 往往反映的是大气道阻塞袁而一些轻症患者或者处于疾病缓解期的患者袁 EV₁ 可以不出现异常袁不能全面的反映病情袁 MMFR $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ 是评价小气道功能状态的有效指标袁但易受环境因素如吸烟等的影响袁我们排除吸烟的干扰后发现袁 CVA 患者的 MMFR $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ 值均高于典型哮喘患者袁但其中 MMFR $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ 值仍明显低于健康人群袁典型哮喘患者的 MMFR $\frac{V_{50}}{V_{25}}$ 值均低于健康人袁各组间的差异显著

表 3 CVA 和哮喘患者呼吸阻力与小气道功能的相关系数^{*}

Group	灶	Rrs-MMFR	Rrs- $\frac{V_{50}}{V_{25}}$	Rrs- $\frac{V_{50}}{V_{25}}$
CVA	44	-0.405*	0.342*	0.341*
Typical asthma	17	-0.065*	0.009*	0.004#

* $P < 0.05$ ，# $P < 0.05$ ；The meaning of the rest abbreviations see Tab.1 and Tab.2

说明 CVA 和典型哮喘都存在着一定的小气道功能障碍袁但 CVA 小气道功能损伤的程度较轻袁受累及的部位不及典型哮喘广泛袁

支气管哮喘阵发性袁逆性气道阻塞的特征反映在肺功能试验上表现为 FEV₁ 在发作期明显下降袁缓解期正常袁我们的试验没有将哮喘患者进行分期袁而出现部分下降袁部分正常袁但总的统计结果为 FEV₁% 明显低于健康组和 CVA 组袁 CVA 组则与健康组无显著差异袁这与两种疾病的诊断标准相一致袁同时我们不难看到袁无论 FEV₁ 异常的典型哮喘袁还是 FEV₁ 正常的典型哮喘或 CVA 患者袁其小气道功能均已出现了明显异常袁用 FEV₁ 作为肺功能的检测指标并不完善袁许多学者已经发现不仅在哮喘发作时袁即使是在无症状期或缓解期袁都可探查到小气道功能的异常袁在 CVA 的发病过程中袁小气道功能障碍也应引起重视袁

气道高反应性是支气管哮喘的另一重要特征袁临床最常用的是乙酰甲胆碱激发试验遥我们的试验结果表明典型哮喘组的气道阻力稍高于CVA和健康组袁但组间差异不显著遥CVA和典型哮喘患者较健康人群都存在气道高反应性袁说明两种疾病有类似的发病过程遥其中CVA的 D_{min} 又明显高于典型哮喘患者袁即CVA具有较高的喘阈数而临幊上常表现为只咳不喘的症状遥

对小气道功能变化和气道高反应性之间的相关性研究发现袁每组受试者 FEV_{1%} 喷 V_{50} 喷 V_{25} 之间存在良好的正相关 $P<0.05$ 喷说明大小气道功能变化一致遥CVA患者的 MMFR 喷 V_{50} 喷 V_{25} 与 Rrs 负相关袁哮喘组则无此相关袁证实了小气道阻塞在CVA发病过程中的重要意义袁哮喘组则因大小气道均存在病变而不表现出单一的相关性遥两组病人的 MMFR 喷 V_{50} 喷 V_{25} 与其 D_{min} 喷Grs 之间未能发现有明显相关 $P>0.05$ 喷我们认为这是因为气道高反应性与多种因素有关袁CVA的发病环节复杂袁而且气道激发试验因乙酰甲胆碱吸入颗粒不易到达小气道袁多数反映的是大气道的敏感情况遥两种检测对于评估病情可以互为补充遥支气管哮喘是一种气道慢性炎症袁其肺功能变化和气道高反应性的临床表现与气道中的慢性炎症过程有关遥早期的研究通过尸检和经纤维支气管镜粘膜活检袁证实了大气道存在着上皮细胞脱落喷炎性细胞湿润喷基底膜增厚喷平滑肌增生和粘液栓形成的病理改变袁但对于小气道是否参与发病不甚明确遥近年来随着研究技术的提高袁小气道的涉及逐渐引起越来越多学者的重视遥对照尸检和手术切除的肺组织标本袁研究发现哮喘患者全部气道T细胞数和嗜酸性粒细胞喷OS 数都增加袁而且在内径<2mm的气道中活化EOS 和嗜酸性粒细胞主要碱基蛋白明显多于内径>2 mm的气道袁提示外周气道炎症过程与中央气道相似袁但炎症程度较重喷遥Synek等喷对比研究可致死性哮喘和非致死性哮喘患者大小气道的炎性湿润的性质袁发现致死性哮喘患者大气道内嗜酸性粒细胞喷OS 数大于死于非哮喘原因的轻中度哮喘患者袁而小气道内 EOS 数无明显差异遥说明上皮内 EOS 湿润是大小气道共有的特征袁性重症患者近端气道内的细胞湿润更为明显遥Faul等喷的研究也证实了窒息猝死的哮喘患者大气道内 T 细胞喷OS 和巨噬细胞密

度大于直径<1mm的小气道遥同时袁小气道的气道重塑也已被证实袁并可增加气道反应性喷遥国内有报道袁哮喘患者 MEFV 异常者气道的炎症积分大于 MEFV 正常者袁而且小气道的病理变化程度与喷 V_{50} 喷 V_{25} 相关喷遥有关 CVA 患者小气道的研究较少袁这与小气道活检及取材来源上存在困难有关遥我们通过对小气道通气功能的检测发现了 CVA 患者同样也存在小气道功能障碍袁因此可推测其小气道可能存在一定程度的炎性病理改变遥

由于常规肺功能试验对于发现小气道疾病的作用有限袁肺组织活检存在困难袁小气道炎症极易被忽视遥小气道功能及重塑对整个气道生理产生的影响不容忽视袁所以测定小气道功能及相关研究十分重袁可以进一步帮我们了解气道病变部位和发生发展过程袁提供相应的治疗方案遥

参考文献院

- 咱暂 JohnsonD,OsbornLM.Coughvariantasthma:areviewofclinical literature咱暂J Asthma,1991,28(2): 85-90.
咱暂 FujimuraM,SongurN,KaminoY,藻喷Detection of eosinophils in hypertonic saline-induced sputum in patients with chronic nonproductive cough咱暂J Asthma, 1997,34(2):119-26.
咱暂 中华医学会呼吸病学会. 支气管哮喘防治指南咱暂气管哮喘的定义诊断治疗疗效判定标准及教育和管理方案咱暂中华结核和呼吸杂志,1997,20:261.
咱暂 ChiangCH,HsuK.Residualabnormalitiesof pulmonaryfunctionin asymptomaticyoungadult asthmaticswithchildhood-onsetasthma 咱暂J Asthma, 1997,34(1):15-21
咱暂 HamidQ,SongY,ThomasC,藻喷Inflammation of small airways ofin asthma咱暂Allergy Clin Immunol, 1997,100:44-51
咱暂 Carroll N, Cooke C, JamesA.Thedistributionof eosinophilsand lymphocytesinthe largeandsmall airwaysof asthmatics 咨暂 Eur RespirJ, 1997,100:292-300.
咱暂 SynekM,BeasleyR,AnthonyJ,藻喷Cellular infiltrationof the airwaysin asthmaof varyingseverity 咨暂 Am J Respir Crit Care Med, 1996,154:224-30.
咱暂 Faul JL,TormeyVJ,LeonardC,藻喷Lungimmunopathologyin cases of sudden asthma death咱暂 Eur RespirJ, 1997, 10: 301-7.
咱暂 CarrollN,JElliott,AMorton,藻喷Thestructureof largeandsmall airwaysin nonfataland fatalasthma 咨暂 Am Rev Respir Dis, 1993, 147: 405-10.
咱0暂赵鸣武,齐国英,穆魁津. 最大呼气流量·容积曲线和小气道病变对比观察咱暂中华结核和呼吸杂志,1996,19渊冤18-21.