文章编号:1000-5404(2013)08-0801-04

论著

不同气道炎症表型哮喘278例的临床特征分析

李志伟,陈华萍,马千里,程晓明,张 巧,王 彦,林科雄,王长征 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[摘要] **目的** 研究哮喘不同炎症表型的临床特征。**方法** 采用回顾性分析的方法,收集2011年1月至2012年3月期间在本院就诊哮喘患者的病史,共纳入资料完整的患者287例,根据诱导痰炎症细胞分类不同将患者分为4组:嗜酸性粒细胞性哮喘(Eos)组(41.5%,119/287),中性粒细胞性哮喘(Neu)组(27.5%,79/287),寡细胞性哮喘(Pau)组(11.1%,32/287),混合细胞性哮喘(Mix)组(19.9%,57/287)。对诱导痰细胞学检查和肺功能等结果进行分析。**结果** 各组患者在性别、病程、发病年龄、特应性、吸烟、体质指数、ACT评分、规律使用吸入激素方面无统计学差异($P>0.05$)。在诱导痰炎症细胞方面,Mix组炎症细胞总数显著高于其余3组($P<0.01$)。在Neu组和Mix组中,存在气流受限患者(FEV1占预计值<80%)的诱导痰中性粒细胞比例与FEV1占预计值百分率呈显著的负相关($r=-0.3866$, $P=0.032$)。**结论** 哮喘患者存在不同的气道炎症表型,但其临床特征无显著差异。中性粒细胞炎症可能在哮喘气道阻塞中起重要作用。

[关键词] 哮喘;诱导痰;炎症表型;临床特征
[中图法分类号] R181.32;R446.19;R562.25 [文献标志码] A

Clinical characteristics of different airway inflammatory phenotypes in patients with asthma

Li Zhiwei, Chen Huaping, Ma Qianli, Cheng Xiaoming, Zhang Qiao, Wang Yan, Lin Kexiong, Wang Changzheng (Institute of Respiratory Diseases, Key Laboratory of Respiratory Disease Research, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characteristics of different airway inflammatory phenotypes in patients with asthma. **Methods** A total of 287 patients with asthma were recruited from the out-patient of Xinqiao Hospital from January 2011 to March 2012, and were divided into four groups according to different counts of sputum cells including an eosinophilic group (Eos group; 41.5%, 119/287), a neutrophilic group (Neu group; 27.5%, 79/287), a pauci-granulocytic group (Pau group; 11.1%, 32/287) and a mixed granulocytic group (Mix group; 19.9%, 57/287). The medical records, demographic information, results of the induced sputum cytology and pulmonary function were analyzed retrospectively. **Results** There were no significant difference in sex, onset age, smoking, atopy, duration of asthma, body mass index, ACT score and regular use of inhaled corticosteroids among the four groups ($P>0.05$). However, the total inflammatory cell count in the Mix group was significantly higher than that in other groups ($P<0.01$). In the Neu group and Mix group, there was significantly negative correlation between the neutrophil ratio in induced sputum and FEV1% pred in the patients with airflow limitation (FEV1% pred <80%) ($r=-0.3866$, $P=0.032$). **Conclusion** Though there are four inflammatory phenotypes of asthma, the clinical characteristics are not significantly different. The neutrophilic airway inflammation may play an important role in airway obstruction of asthma.

[**Key words**] asthma; induced sputum; inflammation phenotypes; characteristics

Corresponding author: Wang Changzheng, E-mail: czwang@netease.com

哮喘是由多种炎症细胞(如嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞等)和细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病。一直以来,都认为以嗜酸性细胞浸润为主的

[通信作者] 王长征,E-mail:czwang@netease.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130327.1514.011.html(2013-03-27)

慢性气道炎症是哮喘的重要特征。但近年对一些重症哮喘和哮喘急性加重患者的支气管黏膜活检和诱导痰细胞学分类的研究发现,这些患者气道内除有嗜酸细胞浸润外,中性粒细胞也明显增多,而且在死于哮喘急性加重的患者体内也发现大量的中性粒细胞浸润[1]。越来越多的研究证实哮喘存在不同的气道炎症类型[2-4]。有研究者根据气道炎症类型不同,将哮喘分为嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、寡细胞和混合细胞性4种表型[5-8]。过去对嗜酸性粒细胞在哮喘气道炎症中的作用及机制有大量的研究报道,但对其他3种炎症表型哮喘的研究较少,而这些炎症表型的临床特征、发病机制以及临床意义等方面并未完全阐明。另外国内对不同炎症表型的临床特征报道甚少,王彦等[9]虽然对中性粒细胞性哮喘的临床特征进行了报道,但没有与其他3种炎症表型进行比较。因此我们对哮喘不同气道炎症表型的临床特征进行了初步研究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2011年1月至2012年3月期间在新桥医院呼吸内科门诊就诊并行诱导痰细胞学检查的哮喘患者。入选标准为:哮喘诊断符合我国支气管哮喘防治指南哮喘的诊断标准[10],有明确哮喘病史3个月以上,并且处于哮喘非急性加重期。排除标准:合并有严重的心脏和肝肾功能不全、恶性肿瘤、妊娠等。对符合入选标准的患者按照诱导痰中嗜酸粒细胞百分比1%和中性粒细胞百分比65%为折点[11]分为4组,两者同时升高的为混合细胞性哮喘(Mix)组,两者都正常为寡细胞性哮喘(Pau)组,二者之一升高的为嗜酸性粒细胞性哮喘(Eos)组或中性粒细胞性哮喘(Neu)组。

1.2 方法

1.2.1 诱导痰细胞学分类和计数 参照中华医学会呼吸分会推荐的方法进行诱导痰细胞学分类和计数[12]。

1.2.2 肺功能检测 使用美国Sen-sormedic-6200 Autobox DL型体积描记仪给予肺通气功能和支气管舒张或激发试验。

1.2.3 统计学方法 统计哮喘患者的人口学资料,诱导痰细胞学计数,ACT评分,FEV1% pred、FEV1/FVC等相关资料,使用SPSS18软件对数据进行统计学分析,对计数资料采用χ^2检验,符合正态分布的计量资料采用单因素方差分析,不符合正态分布的Kruskal-wallis H检验,相关分析采用Pearson相关分析。

2 结果

2.1 患者一般情况

符合入选标准及排除标准且资料齐全的患者共有291例,剔除临床资料不完整的4例,纳入资料统计有287例。其中Eos组患者的平均年龄显著小于Pau组和Mix组($P<0.05$),哮喘患者不同气道炎症表型有家族史所占比例不同($P<0.05$),Mix组有家族史的患者比例最高,而Pau组最低。而其余人口学资料各组间比较无显著差异($P>0.05$)。见表1。

2.2 诱导痰细胞学分类

Mix组的嗜酸性粒细胞和中性粒细胞百分比均高于正常参考值,但其嗜酸性粒细胞百分比显著低于Eos组($P<0.01$);而中性粒细胞百分比则与Neu组无显著差异($P>0.05$)。比较诱导痰炎症细胞总数显示,Mix组显著高于其余3组($P<0.01$)。见表2。

2.3 肺功能测定

所有患者行肺功能检查后发现,Neu组患者行支气管舒张试验前的FEV1绝对值显著低于Eos组和Pau组($P<0.05$)。Neu组患者行支气管舒张试验前的FVC绝对值显著低于Eos组($P<0.05$)。其余各项指标各组间比较无显著差异($P>0.05$),见表3、4。

表1 各组哮喘患者一般情况比较($n=287$)

组别	例	女/男	年龄(岁)	病程(年)	发病年龄≥12岁[例(%)]	体质指数(BMI)(例=243,kg/cm²)	BMI>30 kg/m² [例(%)]	家族史[例(%)]	特应性[例(%)]	吸烟[例(%)]
Eos组	119	72/47	40.4±12.0	7.5(2.0,21.5)	93(78.2)	23.6±3.6	7(5.9)	29(24.4)[b]	66(55.5)	18(15.1)
Neu组	79	46/33	41.9±12.9	5.0(1.0,16.0)	66(83.5)	23.6±3.4	1(2.5)	34(43.0)	38(48.1)	10(12.6)
Pau组	32	25/32	47.0±13.9[a]	10.0(4,19.8)	28(87.5)	23.8±3.2	1(3.1)	5(18.5)[b]	20(62.5)	8(25)
Mix组	57	33/24	45.2±12.9[a]	7.5(2.0,23.0)	46(80.7)	24.2±4.3	2(3.5)	20(54.0)	29(50.9)	14(24.5)

组别	例	住院史[例(%)]	ACT评分	哮喘控制水平[c]	规律使用ICS[例(%)]	规律使用ICS时间(月)	口服激素[例(%)]	重度[例(%)]	合并症[例(%)]
Eos组	119	14(11.8)	18.0(15.0,21.0)	6/44/69	32(27.8)	0(0,1)	1(0.8)	25(21.0)	61(51.2)
Neu组	79	13(16.4)	19.0(15.0,22.0)	1/37/41	24(33.8)	0(0,1)	1(1.2)	22(27.8)	40(50.6)
Pau组	32	2(6.2)	18.0(15.0,20.0)	1/12/19	10(32.2)	0(0,2)	1(3.1)	6(18.8)	20(62.5)
Mix组	57	9(15.8)	19.0(15.0,20.5)	1/24/32	12(22.2)	0(0,1)	0(0)	18(31.6)	27(47.4)

a:$P<0.05$,与EOS组比较;b:$P<0.05$,与Mix组比较;c:哮喘控制水平为完全控制/部分控制/未控制

表2 各组哮喘患者诱导痰细胞学分类

组别	n	Eos%	Neu%	Lym%	Mon%	总计
Eos组	119	15.4(6.8,28.0)[a]	42.6(33.3,55.1)[a]	1.9(1.1,2.6)	35.1±15.0	5.37(4.12,7.14)[a]
Neu组	79	0.0(0.0,0.0)[a]	78.9(72.3,87.4)[a]	2.0(1.3,2.7)	18.3±8.7	4.86(3.50,6.76)[a]
Pau组	32	0.0(0.0,0.0)[a]	51.2(31.4,58.4)[a]	2.1(1.3,2.7)	49.6±16.4	4.39(3.76,5.75)[a]
Mix组	57	3.5(1.8,6.0)[a]	75.9(69.2,82.3)[a]	1.6(1.1,2.1)	15.3±8.8	5.88(4.66,9.68)[a]

a:$P<0.01$,4组间比较

表 3 吸入支气管扩张剂前各组哮喘患者肺功能情况（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1% Pred	FEV1/FVC
Eos 组	119	2.30 ± 0.89[a]	3.35 ± 1.01[a]	76.6 ± 22.9	67.4 ± 13.9
Neu 组	79	1.95 ± 0.87	2.99 ± 1.01	70.3 ± 22.9	65.0 ± 16.4
Pau 组	32	2.39 ± 1.02[a]	3.35 ± 1.18	78.2 ± 26.4	69.7 ± 14.2
Mix 组	57	2.06 ± 0.88	3.13 ± 1.01	71.0 ± 22.3	64.8 ± 13.1

a：$P < 0.05$，与 Neu 组比较

表 4 吸入支气管扩张剂后各组哮喘患者肺功能情况（$n = 178$）

组别	n	postFEV1 (L)	postFVC (L)	postFEV1 % pred	postFEV1/FVC	可逆程度 (%)
Eos 组	71	2.29 ± 0.82	3.36 ± 1.01	77.8 ± 20.5	68.0 ± 15.5	10.3(3.9,29.5)
Neu 组	54	2.09 ± 0.89	3.16 ± 0.95	76.7 ± 42.5	64.1 ± 14.4	16.5(8.3,23.7)
Pau 组	14	2.06 ± 0.93	3.02 ± 1.17	67.1 ± 28.2	66.6 ± 16.2	12.4(3.8,20.4)
Mix 组	39	2.05 ± 0.82	3.21 ± 1.05	73.8 ± 19.9	63.9 ± 15.1	17.5(5.8,29.1)

2.4 肺功能与气道炎症细胞相关性

Mix 组重度哮喘（FEV1% pred < 60%）患者诱导痰细胞总数与 FEV1% pred 呈负相关（$r = -0.654\ 7$，$P = 0.011$），这部分患者诱导痰中性粒细胞百分比与 FEV1% pred 也呈负相关（$r = -0.598\ 3$，$P = 0.024$）。在 Neu 组和 Mix 组中，存在气流受限患者（FEV1 占预计值 < 80%）的诱导痰中性粒细胞比例与 FEV1 占预计值百分率呈显著的负相关（$r = -0.386\ 6$，$P = 0.032$）。

3 讨论

在 2006 年 Simpson 等[7]根据气道嗜酸性粒细胞和中性粒细胞比例的不同分为 4 种不同的炎症表型。我们的结果也同样证实哮喘有不同炎症表型。其中嗜酸性粒细胞性占 41.5%（119/287），中性粒细胞性占 27.5%（79/287），寡细胞性占 11.1%（32/287），混合细胞性占 19.9%（57/287），而嗜酸性粒细胞百分比增多的比例有 61.5%，而中性粒细胞百分比增多的比例达 47%。与文献[4,7]报道的基本一致。

嗜酸性粒细胞性哮喘是一种经典的过敏性哮喘表型，对其临床特征的研究较多，但对其他 3 种炎症表型的报道比较少。本研究发现，嗜酸性粒细胞性哮喘在特应性比例方面与文献报道的基本一致。嗜酸性粒细胞增多是特应性的重要表现之一，大多数嗜酸性粒细胞性哮喘具有特应性特征完全符合逻辑。本研究发现，嗜酸性粒细胞性哮喘发病年龄 > 12 岁（晚发哮喘）的比例明显高于文献报道的水平，他们认为这多与职业暴露、阿司匹林敏感和呼吸道感染等相关[2]。但为什么本组嗜酸性粒细胞性哮喘多在 12 岁以后发病，其机制仍不清楚，还有待进一步研究。

目前哮喘气道内中性粒细胞增多的机制仍不清楚。文献[13]报道吸烟可能引起气道中性粒细胞增多。但本研究未发现中性粒细胞性哮喘吸烟患者比例与嗜酸性粒细胞性哮喘相比有统计学差异，与之前的研究报道基本一致[7]。提示吸烟可能是引起本研究气道内中性粒细胞增多的原因。Moore 等[14]报道中性粒细胞哮喘肥胖（BMI > 30 kg/m^2）的比例较高（51%），而本研究中肥胖的患者仅有 11 例（3.8%）。另外有报道激素可以引起哮喘气道中性粒细胞的增多，但本研究中各组患者口服激素、吸入激素及规律使用时间组间比较无显著差异，提示激素不能解释本研究中性粒细胞增多的原因。Wark 等[15]报道呼吸道病毒感染也可以引起中性粒细胞增多。之前我们的研究显示，哮喘急性加重的中性粒细胞增多可能与感染有关[16]。但遗憾的是本研究并未对患者呼吸道感染的资料进行收集分析。

从气道炎症特点来看，混合细胞性哮喘患者痰细胞总数显著多于其余 3 组，而寡细胞性哮喘患者痰细胞总数有低于嗜酸性粒细胞的趋势，但并未发现中性粒细胞性哮喘患者诱导痰细胞总数较嗜酸性粒细胞性高。这与 Simpson 等[7]的研究结果基本一致。寡细胞性哮喘气道内缺少典型的炎症细胞，如嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞。Haldar 等[17]认为经治疗后控制良好的多为寡细胞性哮喘，但也有学者发现有部分寡细胞哮喘即使经过大剂量的吸入激素治疗后仍有症状。本结果也显示寡细胞性哮喘大部分患者的 ACT 评分 < 20 分，而患者规律使用吸入激素治疗的比例不到 1/3，肺功能指标也与其他 3 组无明显统计学差异。本文的寡细胞性哮喘仍主要是未控制哮喘，气道内缺乏明显的炎症细胞并不是哮喘控制良好的结果。有研究报道可能与气道内肥大细胞、表皮细胞和平滑肌细胞的活化有关，但寡细胞性哮喘的机制仍不清楚，还有待进一步研究。

从肺功能特点来看，我们发现吸入硫酸沙丁胺醇前，Neu 组患者的 FEV1、FVC 绝对值明显低于 Eos 组，而中性粒细胞增多哮喘 FEV1% pred 也有比嗜酸性粒细胞性哮喘低的趋势。与嗜酸性粒细胞性哮喘相比，中性粒细胞增多的重症哮喘所占的比例有增高的趋势。这与文献报道中性粒细胞增多哮喘常见于重症哮喘基本一致。但是 178 例患者吸入硫酸沙丁胺醇后，其 FEV1% pred 的可逆程度在各组间无明显的差异。这与文献报道的嗜酸性粒细胞性和非嗜酸性粒细胞性哮喘对沙丁胺醇的反应相似基本一致[4]。

我们还对肺功能和气道炎症细胞进行了相关分析，发现气流受限哮喘患者诱导痰中性粒细胞百分比与 FEV1% pred 呈显著负相关，但未发现与嗜酸性粒细胞百分比与 FEV1% pred 相关。这与文献[18]报道的结果基本一致。这些结果提示中性粒细胞性炎症可能是哮喘气道阻塞的重要原因之一。

虽然本文的研究显示，哮喘患者存在显著不同的气道炎症表型，但本文所观察的临床特征在这些患者

之间并无显著的不同。国外文献报道,重症哮喘中性粒细胞性炎症更为常见,对激素的治疗反应较嗜酸性粒细胞性炎症更差[19]。但哮喘不同炎症表型的发生机制及临床意义仍不完全清楚。因此,深入研究不同炎症表型的机制和临床意义将有助于更好的实现哮喘的个体化治疗,从而提高哮喘的控制水平。

参考文献:

[1] James A L, Elliot J G, Abramson M J, *et al*. Time to death, airway wall inflammation and remodelling in fatal asthma[J]. Eur Respir J, 2005, 26(3): 429-434.

[2] Fajt M L, Wenzel S E. Asthma phenotypes in adults and clinical implications[J]. Expert Rev Respir Med, 2009, 3(6): 607-625.

[3] Agache I, Akdis C, Jutel M, *et al*. Untangling asthma phenotypes and endotypes[J]. Allergy, 2012, 67(7): 835-846.

[4] McGrath K W, Icitovic N, Boushey H A, *et al*. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(6): 612-619.

[5] Cowan D C, Cowan J O, Palmay R, *et al*. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma[J]. Thorax, 2010, 65(5): 384-390.

[6] Wenzel S E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes[J]. Lancet, 2006, 368(9537): 804-813.

[7] Simpson J L, Scott R, Boyle M J, *et al*. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum[J]. Respirology, 2006, 11(1): 54-61.

[8] Bhakta N R, Woodruff P G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again[J]. Immunol Rev, 2011, 242(1): 220-232.

[9] 王彦, 王斌, 陈华萍, 等. 中性粒细胞性哮喘临床特征分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(4): 317-320.

[10] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.

[11] 陈华萍, 马千里, 张巧, 等. 重庆地区健康成人诱导痰细胞计数及正常参考值的初步建立[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(24): 2611-2613.

[12] 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: 2009版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.

[13] Thomson N C, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking[J]. Eur Respir J, 2004, 24(5): 822-833.

[14] Moore W C, Meyers D A, Wenzel S E, *et al*. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 181(4): 315-323.

[15] Wark P A, Johnston S L, Moric I, *et al*. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma[J]. Eur Respir J, 2002, 19(1): 68-75.

[16] 李志伟, 马千里, 张巧, 等. 急性哮喘气道炎症表型与激素治疗反应性的关系[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(10): 987-990.

[17] Haldar P, Pavord I D. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(5): 1043-1054.

[18] Shaw D E, Berry M A, Hargadon B, *et al*. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma[J]. Chest, 2007, 132(6): 1871-1875.

[19] Jung J W, Kim S H, Kwon J W, *et al*. Clinical characteristics and long-term outcomes related to sputum eosinophilia in Korean asthmatics[J]. Asia Pac Allergy, 2011, 1(1): 16-24.

(**收稿**:2012-12-06;**修回**:2013-01-31)

(编辑 邓强庭)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2013)08-0804-01

肌萎缩侧索硬化症伴核磁共振成像异常1例

王 杰,陈 璟,杨清武 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院神经内科)

[**关键词**] 肌萎缩侧索硬化症;核磁共振成像;锥体束
[**中图法分类号**] R746.4 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,女性,39岁,因"进行性四肢无力、肌萎缩伴言语不清11个月"入院,11个月前无明显诱因觉左手无力,1个月后肢体无力发展到左下肢,4个月前发展到右上下肢,2个月前在上述症状基础上出现饮水呛咳、声音嘶哑,翻身、起床困难,双手骨间肌萎缩。入院时查体:神清,构音障碍,伸舌偏右,饮水呛咳,双咽反射活跃,双上肢近端肌力Ⅳ级,远端肌力Ⅱ级,双下肢肌力Ⅳ级,四肢腱反射(+++),踝阵挛和髌阵挛(-),双霍夫曼征(+),右Chaddock's(+),无深浅感觉异常。入院后化验:血常规、凝血4项、血脂、血糖、肝肾功均正常,风湿系列、抗核抗体谱、免疫球蛋白+补体、血沉均未见异常;电生理检查:神经传导速度:正中神经、腓神经传导速度正常,肌电图:重用力为单纯相运动单位时限延长、电压增高,多相波不多,提示神经源性改变,体感诱发电位(SEP):双侧各波潜伏期正常,脑干听觉诱发电位:双Ⅲ、Ⅴ波潜伏期延长,余正常。神经影像检查:颈髓磁共振成像(MRI)未见明显异常,头颅MRI:双顶叶、半卵圆中心、丘脑、大脑脚对称性斑片状异常信号,考虑脱髓鞘病变,进一步行头颅MRI强化检查未见强化病灶(图1),头颅MRI波谱分析未见明显异常,因患者放弃神经活检未做。临床诊断肌萎缩侧索硬化。入院后出现睡眠障碍、情绪紧张,给予B族维生素营养神经、改善微循环基础上同时给予改善睡眠、抗焦虑治疗,1周后症状无明显改善自动出院,出院前嘱其院外服用力鲁唑,至今未复诊。

(下转808页)

[**通信作者**] 王 杰,E-mail:xqwj456@sohu.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130308.1536.008.html(2013-03-08)