

• 临床研究 •

慢性阻塞性肺疾病-哮喘重叠综合征患者肺功能及 T 淋巴细胞亚群水平的变化

颜 娇

(海南省澄迈县人民医院呼吸内科,海南澄迈 571900)

摘要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病-哮喘重叠综合征(ACOS)患者肺功能及 T 淋巴细胞亚群水平变化情况。方法 选取单纯支气管哮喘患者 42 例(哮喘组)、单纯慢性阻塞性肺疾病患者 40 例(COPD 组)、ACOS 患者 42 例(ACOS 组)以及健康体检者 46 例(对照组)为研究对象;记录各组受试人员的一般临床资料,比较 4 组肺功能指标及外周血 T 淋巴细胞亚群水平变化。结果 ACOS 组患者吸烟指数、气道反复感染发生率明显高于哮喘组和对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),而与 COPD 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。ACOS 组患者用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气气体占预计值的百分率(FEV1%)和呼出气一氧化氮(FeNO)值均明显高于另外 3 组,而第 1 秒用力呼气体积占预计值的百分率(FEV1/FVC)明显高于对照组和哮喘组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ACOS 组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞所占百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 值与另外 3 组比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。以 CD4⁺/CD8⁺ 为诊断 ACOS 的检测指标,其诊断灵敏度为 85.9%,特异度为 71.4%。结论 ACOS 患者较单纯哮喘患者和 COPD 患者存在更为严重的肺功能损伤和细胞免疫功能紊乱现象,外周血 CD4⁺/CD8⁺ 检测有助于 ACOS 的鉴别诊断。

关键词:重叠综合征; 慢性阻塞性肺疾病; 哮喘; 肺功能; 细胞免疫

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.051

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)18-2632-03

哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床上常见的慢性气道阻塞性疾病,两者具有共同的病理特征,即气道炎症和气流受限,但它们的发病机制和诊断标准截然不同^[1]。在临床实践中,部分患者(特别是老年人)同时存在哮喘和 COPD 的特征,这类患者被称为哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(ACOS)^[2-3]。调查显示,ACOS 占临床慢性气道疾病患者的 10%~46%,然而目前对 ACOS 患者肺功能及机体免疫的研究较少^[4]。本研究通过比较哮喘、COPD 以及 ACOS 患者临床特征、肺功能以及 T 淋巴细胞亚群水平的差异性,为 ACOS 早期诊治提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 6 月至 2016 年 6 月本院呼吸科收治的 42 例单纯支气管哮喘急性发作期患者(哮喘组)、40 例单纯慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者(COPD 组)以及 42 例 ACOS 患者(ACOS 组)的临床资料,其中支气管哮喘的诊断依据中华医学会拟定的哮喘防治指南^[5],COPD 的诊断依据中华医学会呼吸病分会 2013 年拟定的慢性阻塞性肺病诊治指南(修订版)^[6];ACOS 诊断标准^[7-8]:(1)患者同时满足支气管哮喘和 COPD 的诊断标准;(2)吸入支气管扩张剂后,第 1 秒用力呼气容积(FEV1)升高大于或等于 12%,且绝对值大于 200 mL;第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量(FVC)比例,即 FEV1/FVC < 70%。另外,选取同期 46 例健康体检者为对照组。排除标准:排除患有肺结核、肺栓塞、肺癌、闭塞性毛细支气管炎等疾病患者;排除严重心、肝、肾、胰腺等功能疾病患者;排除伴有出血性疾病、造血功能障碍以及出血倾向患者;排除近期服用过糖皮质激素患者;排除妊娠期妇女以及恶性肿瘤患者。本研究经医院伦理委员会讨论通过,所有受试人员均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 分别记录 4 组受试人员年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史以及既往气道感染情况。

1.2.2 肺功能及呼出一氧化氮(FeNO)值检测 采用肺功能

仪(AS-507 型,日本 MINATO)对所有受试人员肺功能进行测试,检测指标包括:FVC、第 1 秒用力呼气气体占预计值的百分率(FEV1%)、FEV1/FVC。采用一氧化氮分析仪(BB65 型,瑞典 NIOX)进行 FeNO 值测定:受试人员在静息状态下,吹尽肺内气体后迅速含住过滤器,嘴经管吸气 2~3 s,然后一口完成吹气,吹气速度为 50 mL/s,均匀呼气 10 s 进行测量。

1.2.3 外周血淋巴细胞水平检测 所有研究对象于入院或体检当天采集外周静脉血 5 mL,置于肝素钠抗凝管中,在 30 min 内送检。采用流式细胞仪(FACS Aria 型,美国 BD 公司)进行外周血 T 淋巴细胞亚群检测,所有配套试剂均购自美国 BD 公司。研究中所有操作均有经验丰富人员按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验,所有计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组临床特征比较 4 组研究对象年龄、性别构成以及 BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);COPD 组和 ACOS 组在吸烟指数、反复气道感染发生率方面显著高于哮喘组和对照组,差异具有显著性($P < 0.05$),而 COPD 组和 ACOS 组吸烟指数、反复气道感染发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 4 组肺功能指标比较 哮喘组、COPD 组和 ACOS 组的 FVC 明显低于对照组,且 ACOS 组又显著高于哮喘组、COPD 组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),而哮喘组和 COPD 组之间 FVC 差异无统计学意义($P > 0.05$);哮喘组、COPD 组、ACOS 组的 FEV1% 和 FEV1/FVC 均低于对照组,COPD 组和 ACOS 组明显低于哮喘组,ACOS 组的 FEV1% 显著低于 COPD 组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。各组 FeNO 比较,哮喘组、COPD 组和 ACOS 组明显高于对照组,ACOS 组和哮喘组又显著高于 COPD 组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

05), 而 ACOS 组和哮喘组之间差异亦具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 4 组外周血 T 淋巴细胞水平比较 哮喘组、COPD 组和 ACOS 组的 CD3⁺ 细胞百分比明显低于对照组, 且 ACOS 组显著低于 COPD 组和 ACOS 组, 差异具有统计学意义 ($P <$

0.05), 而 COPD 组和 ACOS 组 CD3⁺ 细胞百分比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 4 组患者外周血中 CD4⁺、CD8⁺ 细胞百分比以及 CD4⁺/CD8⁺ 两两比较, 差异均具有统计学意义 ($P <$

表 1 各组临床特征比较

组别	n	年龄(̄±s,岁)	性别(男/女,n/n)	BMI(̄±s,kg/m ²)	吸烟指数(̄±s,包/年)	反复呼吸道感染[n(%)]
对照组	46	51.72±14.77	29/17	25.34±2.38	19.21±12.54	3(6.52)
哮喘组	42	47.25±15.03	26/16	25.17±2.49	23.62±15.86▲	3(7.14)▲
COPD 组	40	56.54±11.65	26/14	24.68±2.67	36.75±13.75*△	7(17.50)*△
ACOS 组	42	52.59±18.75	25/17	25.73±2.78	34.98±11.34*△	12(28.57)*△
F/χ ²		1.228	0.276	0.260	12.064	11.058
P		0.305	0.965	0.854	0.000	0.011

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与哮喘组比较,△ $P < 0.05$;与 COPD 组比较,▲ $P < 0.05$ 。

表 2 各组患者肺功能指标比较(̄±s)

组别	n	FVC(L)	FEV1%(%)	FEV1/FVC(%)	FeNO(ppb)
对照组	46	2.96±0.68	79.35±10.35	76.51±9.24	13.27±4.23
哮喘组	42	2.54±0.72*	71.62±9.24*▲	67.49±10.13*▲	30.45±8.23*▲
COPD 组	40	2.58±0.63*	63.46±8.64*△	56.37±11.34*△	18.76±6.84*△
ACOS 组	42	2.06±0.58*△▲	55.27±8.21*△▲	51.62±12.57*△	39.67±9.86*△▲
F		10.543	46.297	30.566	51.775
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与哮喘组比较,△ $P < 0.05$;与 COPD 组比较,▲ $P < 0.05$ 。

表 3 各组患者外周血 T 淋巴细胞水平比较(̄±s)

组别	n	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	46	49.52±7.34	63.93±5.37	35.81±5.44	1.83±0.46
哮喘组	42	30.76±4.91*	58.74±6.25*▲	40.78±3.57*▲	1.46±0.27*▲
COPD 组	40	31.86±5.23*	53.96±4.38*△	44.24±2.76*△	1.28±0.21*△
ACOS 组	42	24.37±4.68*△▲	49.29±4.14*△▲	48.59±5.82*△▲	1.02±0.29*△▲
F		112.711	32.945	44.794	24.651
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与哮喘组比较,△ $P < 0.05$;与 COPD 组比较,▲ $P < 0.05$ 。

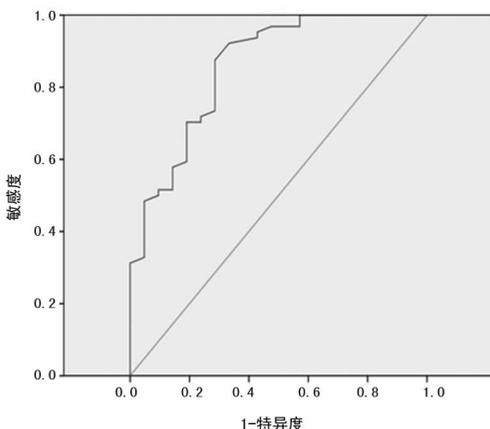


图 1 CD4⁺/CD8⁺ 诊断 ACOS 的 ROC 曲线

2.4 CD4⁺/CD8⁺ 诊断 ACOS 的 ROC 曲线分析 以 CD4⁺/CD8⁺ 为临床诊断 ACOS 的检测指标, 绘制 ROC 曲线分析 CD4⁺/CD8⁺ 对 ACOS 的诊断价值, 其曲线下面积为 0.857 (95%CI 为 0.790~0.925), 以 CD4⁺/CD8⁺ 值 > 1.11 为临界值, 其诊断 ACOS 的灵敏度为 85.9%, 特异度为 71.4%。见图 1。

3 讨 论

哮喘和 COPD 是临床上常见的两种呼吸系统疾病, 其中哮喘多发于儿童, 患者发病初期症状变化快, 且常伴有湿疹、过敏性鼻炎等; COPD 则多发于长期吸烟史的中老年患者, 其临床症状进展缓慢, 主要表现为持续性气流受限、肺功能下降等^[9]。对于典型的哮喘和 COPD 患者, 临床上能够较好鉴别, 然而近些年临床研究表明, 部分患者可能同时存在两种疾病特征, 较难将其归入两者中任一疾病范围, 2014 年 GINA 和

GOLD 将这类疾病定义为 ACOS^[10-11]。在以往哮喘和 COPD 的临床研究中, ACOS 患者均被排除在外, 故目前对该病研究报道较少。本研究对各组临床资料分析发现, ACOS 患者吸烟指数和气道反复感染发生率均明显高于对照组和哮喘组, 而与 COPD 组差异不显著; 提示吸烟和气道感染是 ACOS 和 COPD 的重要诱因, 吸烟史及气道易感染的 COPD 患者若出现反复发作性喘息及可逆性气流受限时, 应特别注意鉴别是否为 ACOS。

哮喘和 COPD 具有共同的病理生理特征, 均表现为弥漫性气道受阻^[12]。哮喘患者的气道受阻是可逆的, 多数经治疗后可缓解; COPD 患者的气流受限则是不完全可逆的, 其肺部病变较哮喘患者更为明显, 可通过肺功能检测进行鉴别^[13-14]。FeNO 是嗜酸性炎症标志物, 其水平与机体支气管高反应性及舒张可逆性密切相关^[15]。本研究结果显示, ACOS 患者 FVC 和 FEV1% 均明显低于哮喘组和 COPD 组, FEV1/FVC 显著低于哮喘组, 而与 COPD 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明与单纯哮喘和 COPD 患者相比, ACOS 患者气道受限程度更为严重。另外, 对各组 FeNO 值统计发现, ACOS 组 FeNO 值均显著高于另外 3 组, 提示 ACOS 患者存在较为严重的嗜酸性大气道炎症反应。

临床研究发现, ACOS 患者的病情较易恶化, 而细胞免疫功能紊乱可能是导致患者病情恶化的重要原因^[16]。T 淋巴细胞是执行细胞免疫效应的主要因子, 其中 CD3⁺ 细胞数量影响机体整体细胞免疫水平, 其所占比例维持恒定对保证机体正常免疫功能具有重要作用^[17]。CD4⁺/CD8⁺ 比值能够直接反映机体 T 细胞亚群的紊乱状态, 可在一定程度上了解机体细胞免疫功能状态^[18]。本研究发现, ACOS 组患者 CD3⁺ 百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著低于另外 3 组, 提示 ACOS 患者存在明显的细胞免疫功能紊乱。另外, 以 CD4⁺/CD8⁺ 作为诊断 ACOS 的检测指标, 利用 ROC 曲线分析其诊断价值, 结果发现, 其 ROC 曲线下面积为 0.857, 最佳临界值为 CD4⁺/CD8⁺ 值大于 1.11, 其诊断灵敏度为 85.9%, 特异度为 71.4%。

综上所述, ACOS 患者存在持续性气流受限, 同时具有细胞免疫功能紊乱, 对 CD4⁺/CD8⁺ 比值分析有助于 ACOS 的临床诊断。

参考文献

- [1] 韩国敬, 许菡苒, 胡红, 等. 哮喘-慢阻肺重叠综合征、哮喘及慢阻肺的肺功能及临床特征比较[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(11): 1122-1126.
- [2] Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2013, 6(2): 197-219.
- [3] 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.
- [4] Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap

syndrome [J]. J Am Board Fam Med, 2013, 26(4): 470-477.

- [5] 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.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [7] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2014) [EB/OL]. [2014-05-08] <http://www.ginasthma.org>.
- [8] 程璘令, 刘雅雅, 苏柱泉, 等. 慢性阻塞性肺疾病-哮喘重叠综合征慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘临床特征差异研究[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(2): 143-145.
- [9] De Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62985.
- [10] Ding B, Enstone A. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): structured literature review and physician insights [J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10(3): 363-371.
- [11] 万敏, 唐小婷, 张巧, 等. 哮喘-慢阻肺重叠综合征患者 240 例临床特征分析[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(21): 2181-2185.
- [12] 李群, 王彦, 曹洁, 等. 慢性阻塞性肺病与重叠综合征患者肺功能的比较[J]. 天津医药, 2015, 43(7): 753-756.
- [13] 李凡敏, 梁宗安, 胡丽佳, 等. 慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘吸入布地奈德/福莫特罗的肺功能变化趋势研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(9): 1494-1496.
- [14] 韩美荣, 陈燕, 李剑平. 肺功能测定鉴别支气管哮喘、慢阻肺及哮喘慢阻肺重叠综合征的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 934-937.
- [15] 陈明勇, 吴友茹, 朱静, 等. 血清总 IgE 和 FeNO 在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者的表达水平及临床诊断意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(22): 2237-2240.
- [16] Bhat TA, Panzica L, Kalathil SG, et al. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12 (Suppl 2): S169-175.
- [17] 彭先祝, 王雪慧. 老年哮喘患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 IgE 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(37): 50-52.
- [18] 张军营, 凌敏. 重叠综合征患者炎症因子与细胞免疫的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(10): 973-975.

(收稿日期: 2017-02-24 修回日期: 2017-04-22)