

支气管激发试验在哮喘患者激素治疗后长期效果分级中的应用^{*}

昂朝海¹, 费广鹤² (1. 安徽省合肥市第二人民医院综合内科 230011; 2. 安徽医科大学第一附属医院呼吸内科, 合肥 230022)

【摘要】 目的 探讨支气管激发试验(BPT)在哮喘患者激素治疗后长期预后临床分级中的作用和对远期预后的判断价值。**方法** 选取 2013 年 3 月至 2015 年 3 月于安徽省合肥市第二人民医院住院并确诊为支气管哮喘的患者 120 例, 治疗均采用吸入式糖皮质激素控制患者哮喘症状, 丙酸倍氯米松和丁地去炎松, 每次 200~400 μg , 每日 3 次, 持续 3 个月。按照吸入乙酰胆碱的不同浓度, 分为 49、98、195、390、781、1 563、3 125、6 250、12 500、25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 10 组, 对患者进行 BPT 试验。分别于治疗前及治疗后 3、6、12、24 个月复查 BPT, 比较气道高反应性(AHR)阳性率。**结果** 治疗前 AHR 阳性的患者有 85 例, 阳性率为 70.8%, 经过药物治疗后阳性率下降; 治疗后 3、6、12、24 个月, 患者的 AHR 阳性率与乙酰胆碱浓度有关, 随着乙酰胆碱浓度的增大而减小, 根据不同乙酰胆碱浓度对患者 AHR 阳性率影响, 出现 2 个阶段的分层, 即 49~3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 6 250~25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。经 Kaplan-Meier 法分析, 处于 49~3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均阳性例数(22.00 例)大于 6 250~25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 5.25 例, 乙酰胆碱浓度在 49~3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 阶段患者治疗后 3、6、12、24 个月的阳性率均高于 6 250~25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 Cox 回归分析, 49~3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 阶段风险比为 0.89, 大于 6 250~25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 阶段风险比(0.73), 提示 49~3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 阶段预后效果较 6 250~25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 阶段差。**结论** BPT 在经糖皮质激素长期治疗后, 可以对哮喘患者的治疗效果进行分级, 吸入乙酰胆碱浓度在 49~3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 是高度复发阶段, 在 6 250~25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 是低度复发阶段。

【关键词】 支气管激发试验; 支气管哮喘; 预后分级

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)02-0157-03

Application of bronchial provocation test in long-term effect grading of hormone therapy for asthma patients^{*} ANG Chao-hai¹, FEI Guang-he² (1. Department of Comprehensive Internal Medicine, Hefei Municipal Second People's Hospital, Hefei, Anhui 230011, China; 2. Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

【Abstract】 Objective To study the application of bronchial provocation test(BPT) in the long-term clinical prognosis grading of hormone therapy in asthma patients. **Methods** 120 inpatients with bronchial asthma in the Hefei Municipal Second People's Hospital from March 2013 to March 2015 were selected and treated with inhaled sugar cortical hormone for controlling the asthmatic symptoms, beclomethasone and triamcinolone, 200—400 μg each time, three times a day, for continuous 3 months. According to different concentrations of inhaled acetylcholine, the patients were divided into 10 groups of 49, 98, 195, 390, 781, 1 563, 3 125, 6 250, 12 500 and 25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and the BPT test was performed. BPT was reviewed before treatment and at 3, 6, 12, 24 months after treatment, and the positive rate of airway high reaction (AHR) was compared. **Results** 85 cases were the AHR positive before treatment with the positive rate of 70.8%, which was decreased after treatment; the AHR positive rate at 2, 6, 12, 24 months after treatment was related to the concentration of acetylcholine, which was decreased with the acetylcholine concentration increase. According to the influence of different acetylcholine concentrations on the AHR positive rate, two stages of levels were appeared, i. e., 49—3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 6 250—25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The Kaplan-Meier method analysis showed that the average positive case number in 9—3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was 22.00 cases which was more than 5.25 cases in 6 250—25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and the positive rate after 3, 6, 12, 24 months treatment in the stage of 49—3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was higher than that in the stage of 6 250—25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). By the Cox regression analysis, the risk ratio in the stage of 49—3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was 0.89, which was more than 0.73 in the stage of 6 250—25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, prompting that the prognosis effect in the stage of 49—3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was poorer than that in the stage of 6 250—25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. **Conclusion** The curative effects in the asthmatic patients after long-term glucocorticoid treatment can be performed the classification according to BPT. The inhaled acetylcholine concentration in 49—3 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ is a high recurrence stage, while which in 6 250—25 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ is a low recurrence stage.

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81070020)。

作者简介: 昂朝海, 男, 本科, 主治医师, 主要从事呼吸内科工作。

【Key words】 bronchial provocation test; bronchial asthma; prognosis classification

支气管哮喘是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞等多种细胞参与的慢性气道炎症,多在夜间或凌晨发生,气道对多种刺激因子反应性增高。近几年来,哮喘患病率和病死率呈现一定的上升趋势,哮喘已经成为威胁身体健康的一种慢性疾病^[1]。在我国约有 1 000 万以上哮喘患者^[2]。而支气管激发试验(BPT)则适用于临床上协助哮喘诊断,为哮喘治疗做参考指标。本研究通过对支气管哮喘患者进行 BPT,研究其在哮喘患者激素治疗预后分级中的价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3 月至 2015 年 3 月于安徽省合肥市第二人民医院住院并确诊为支气管哮喘的患者 120 例,其中男 67 例,女 53 例;平均年龄(47.8±16.3)岁;治疗时间(30.1±13.9)个月。按照吸入乙酰胆碱不同浓度将患者分为 49、98、195、390、781、1 563、3 125、6 250、12 500、25 000 μg/mL 共 10 组。各组的性别、年龄和治疗时间等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。纳入标准:(1)患者均诊断为支气管哮喘;(2)患者意识清楚,无任何精神性疾病及其他交流障碍;(3)患者及家属均签署知情同意书。

表 1 各组患者的基线资料比较

乙酰胆碱浓度 (μg/mL)	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	治疗时间 ($\bar{x}\pm s$,月)
49	11	6/5	44.3±15.4	28.7±14.4
98	11	7/4	46.8±16.7	29.1±12.7
195	9	5/4	46.4±15.9	30.2±11.6
390	11	6/5	44.7±17.0	31.1±10.8
781	12	7/5	48.0±15.6	29.6±9.7
1 563	13	9/4	47.2±14.9	30.8±11.8
3 125	15	8/7	48.1±15.7	31.2±12.0
6 250	12	6/6	47.2±16.8	32.6±13.1
12 500	13	7/6	45.7±17.1	28.7±10.9
合计	120	67/53	47.8±16.3	30.1±13.9

1.2 方法 采用吸入式糖皮质激素控制患者哮喘症状,丙酸倍氯米松和丁地去炎松,每次 200~400 μg,每日 3 次,持续 3 个月。跟踪随访 10 组患者,于治疗前及治疗后的 3、6、12、24 个月复查 BPT,比较患者治疗后 3、6、12、24 个月的气道高反应性(AHR)阳性率。使用 Astograph TCK-6100H 测定仪(日本 Chest)和乙酰胆碱进行 BPT。测定时受试者坐位夹鼻、含咬口器,连续做潮气呼吸,仪器启动后即由雾化剂吸入,先吸入 0.9%生理盐水,以后每种浓度的乙酰胆碱雾化剂吸入 1 min,即自动转入下 1 个剂量,并自动描记出剂量反应曲线。从低剂量 49 μg/mL 开始,2 倍递增,分别为 98、195、390、781、1 563、3 125、6 250、12 500、25 000 μg/mL。每次吸入后 30、60 s 各测定 1 秒用力呼气容积(FEV1)1 次,取高值,相邻两个剂量开始吸入间隔时间为 5 min,直至 FEV1 下降值≥20% FEV1 基础值或吸入最高浓度为止。

1.3 AHR 阳性判断 (1)以引发 FEV1 降低超过 20%时乙酰胆碱累积剂量为激发阈值;(2)肺部出现哮鸣音;(3)用药后

FEV1 增加的绝对值≥200 mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后 AHR 阳性率比较 120 例患者治疗前 AHR 阳性的患者有 85 例,阳性率为 70.8%(85/120),经过药物治疗后阳性率下降。治疗后 3、6、12、24 个月的阳性率分别为 19.2%(23/120)、19.2%(23/120)、24.2%(29/120)、28.3%(34/120)。

2.2 各组患者随访阶段 AHR 阳性率比较 跟踪记录患者入院治疗后 3、6、12、24 个月的数据,结果显示 AHR 阳性率与乙酰胆碱浓度有关,随着乙酰胆碱浓度的增大而降低,见表 2。比较不同乙酰胆碱浓度对患者阳性率影响,出现 2 个阶段的分层,即 49~3 125 μg/mL 和 6 250~25 000 μg/mL。吸入乙酰胆碱浓度处于 49~3 125 μg/mL 的平均阳性例数(22.00 例)大于 6 250~25 000 μg/mL 的 5.25 例。49~3 125 μg/mL 阶段患者治疗后 3、6、12、24 个月的阳性率(分别为 23.2%、23.2%、28.0%、32.9%)均高于 6 250~25 000 μg/mL(分别为 10.5%、10.5%、15.8%、18.4%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 各组患者随访阶段 AHR 阳性分布[*n*(%)]

吸入乙酰胆碱 浓度(μg/mL)	<i>n</i>	3 个月	6 个月	12 个月	24 个月
49	11	3(27.3)	3(27.3)	3(27.3)	4(36.4)
98	11	3(27.3)	3(27.3)	4(36.4)	4(36.4)
195	9	2(22.2)	2(22.20)	3(33.3)	3(33.3)
390	11	3(27.3)	3(27.3)	3(27.3)	4(36.3)
781	12	3(25.0)	3(25.0)	4(33.3)	4(33.3)
1 563	13	2(15.4)	2(15.4)	3(23.10)	4(30.7)
3 125	15	3(20.0)	3(20.0)	3(20.0)	4(26.7)
6 250	12	2(16.7)	2(16.70)	3(25.0)	3(25.0)
12 500	13	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7)	2(15.4)
25 000	13	1(7.7)	1(7.7)	2(15.4)	2(15.4)
χ^2		4.072	5.096	5.258	4.982
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 Cox 回归模型分析不同吸入浓度对预后的影响 乙酰胆碱吸入浓度在 49~3 125 μg/mL 阶段的风险比为 0.89,大于 6 250~25 000 μg/mL 阶段风险比(0.73),显示 49~3 125 μg/mL 阶段预后效果较 6 250~25 000 μg/mL 阶段低。见表 3。

表 3 Cox 回归模型分析不同吸入浓度对预后的影响

乙酰胆碱吸入浓度 (μg/mL)	β	SE	<i>P</i>	风险比
49~3 125	-0.529	0.152	0.001	0.589
6 250~25 000	-0.748	0.179	0.000	0.473

3 讨 论

支气管哮喘是具有反复发作、胸闷、气喘、咳嗽等特点的慢性气道疾病^[3]。其中典型的支气管哮喘,其发作前的先兆症状有打喷嚏、流涕、咳嗽、胸闷等,如不及时处理,可能出现因支气管阻塞而加重的哮喘。同时,在临床上也存在非典型的哮喘,譬如咳嗽变异型哮喘,气道反应性的测定存在高反应性^[4],而且一般的抗菌药物、镇咳药、化痰药都治疗无效,当排除咳嗽的其他因素,只有使用支气管解痉剂或糖皮质激素才能有效治疗非典型的哮喘。本文 120 例哮喘患者在治疗前 BPT 有 85 例 AHR 阳性,阳性率为 70.8%,经药物治疗后阳性率大幅降低,说明对患者给予糖皮质激素和扩张支气管治疗取得良好效果。

从表 2 可以看出经过长期的糖皮质激素治疗,支气管哮喘患者的治疗效果出现明显的分级现象,即乙酰胆碱浓度在 49~3 125 $\mu\text{g/mL}$ 和 6 250~25 000 $\mu\text{g/mL}$ 两个阶段。处于 49~3 125 $\mu\text{g/mL}$ 阶段的 AHR 平均阳性例数(22.00 例)大于 6 250~25 000 $\mu\text{g/mL}$ 的 5.25 例;而且在 49~3 125 $\mu\text{g/mL}$ 阶段,患者经治疗后 3、6、12、24 个月的阳性率均高于 6 250~25 000 $\mu\text{g/mL}$,差异均有统计学意义($P<0.05$);经 Cox 回归模型分析,进一步印证了表 2 中的分级现象,49~3 125 $\mu\text{g/mL}$ 阶段风险比为 0.89,大于 6 250~25 000 $\mu\text{g/mL}$ 阶段风险比(0.73),提示 49~3 125 $\mu\text{g/mL}$ 预后效果低于 6 250~25 000 $\mu\text{g/mL}$ 阶段。进一步说明 BPT 试验可以根据患者预后情况将患者吸入乙酰胆碱浓度分为两个阶段,在 49~3 125 $\mu\text{g/mL}$ 是高度复发阶段,在 6 250~25 000 $\mu\text{g/mL}$ 是低度复发阶段。

本研究结果发现,治疗时随着乙酰胆碱浓度的增加,支气管哮喘患者的 AHR 阳性率有所降低;但随着 3~24 个月时间的增加,其阳性率依次逐渐增高。分析原因,可能由于过敏原的介入,导致 AHR 阈值的改变^[5]。由于吸入式糖皮质激素的局部抗炎作用具有良好的选择性,所以在即刻及迟发过敏反应中能够及时缓解支气管阻塞。多项临床研究也证明吸入式糖皮质激素在哮喘治疗中是最有效的抗炎药物^[6-8]。由于吸入式糖皮质激素在改善肺功能,降低 AHR,缓解症状,降低疾病恶化频率及提高生活质量方面均有明显疗效,所以吸入式疗法被有效地用于运动性哮喘发作的预防中。对于非激素依赖性和激素依赖性的哮喘患者,通过吸入式糖皮质激素的应用可以有效地减少口服糖皮质激素的用量^[9],甚至停用,从而减少全身用药的不良反应。

BPT 能够协助哮喘的诊断,作为哮喘治疗的依据,也能够进一步研究哮喘的作用机制。由于 AHR 是哮喘的特征^[10],也能阐明高反应性的形成原因,即哮喘的发病机制,因此在支气管哮喘的研究工作中,经常需要在各种条件下,测定支气管的反应性。BPT 在临床上多用于慢性咳嗽、哮喘、变异性咳嗽等的诊断^[11],至于 BPT 在哮喘患者的激素治疗预后分级方面,仍未有太多研究。在哮喘患者的治疗中,应加强患者及家

属沟通,帮助患者寻找到明确的过敏原并避免与其接触,如室内尘埃或螨虫;注意患者的体格锻炼,进行皮肤锻炼,以使肺、气管、支气管的迷走神经的紧张状态得到缓和;加强患者的营养,避免精神刺激,避免感冒和过度疲劳等对预防哮喘的发作也有着重要的作用。

综上所述,BPT 在经过糖皮质激素长期治疗后,可以对哮喘患者的治疗效果进行分级,吸入乙酰胆碱浓度在 49~3 125 $\mu\text{g/mL}$ 是高度复发阶段,在 6 250~25 000 $\mu\text{g/mL}$ 是低度复发阶段。

参考文献

- [1] Mochizuki H, Arakawa H, Tokuyama K, et al. Bronchial sensitivity and bronchial reactivity in children with cough variant asthma[J]. Chest, 2005, 128(4): 2427-2434.
- [2] 汪秀芹. 支气管激发试验对不典型哮喘的诊断价值[J]. 山东医药, 2010, 50(45): 45-46.
- [3] 屈蕾蕾, 达春和, 刘丽君, 等. 支气管激发试验预测支气管哮喘患者治疗的远期预后分级[J]. 中国全科医学, 2015, 18(8): 960-962.
- [4] Gerbeaux P, Gainnier M, Arnal JM, et al. Effects of helium-oxygen mixtures on endotracheal tubes: an in vitro study[J]. J Biomech, 2005, 38(1): 33-37.
- [5] 邹俊, 杨阳, 刘跃建. 哮喘控制测试与支气管激发试验在哮喘管理中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(5): 70-71.
- [6] French CT, Fletcher KE, Irwin RS. Gender differences in health related quality of life in patients complaining of chronic cough[J]. Chest, 2004, 125(2): 482-488.
- [7] 张皓, 邹宇芬, 黄剑峰, 等. 儿童肺功能检测及评估专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(2): 104-114.
- [8] 张铁栓, 邵润霞, 徐照珉, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道反应性测定的意义[J]. 临床医学, 2001, 21(8): 2-3.
- [9] 方年新, 黄俊伟, 何小兵, 等. 支气管反应活性指数在气道高反应者哮喘的诊断价值[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(3): 428-431.
- [10] 欧阳修河, 手立萍, 郑丈涛, 等. 医学教育对哮喘患者治疗依从性的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2004, 1(1): 37-39.
- [11] 李建华, 季云瑞, 张力燕, 等. 支气管激发试验前后小气道功能测定对慢性咳嗽病因诊断的价值[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(5): 130-132.

(收稿日期: 2015-08-25 修回日期: 2015-10-15)

(上接第 156 页)

- state to promote cancer metastasis[J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [16] Wang J, Liu X, Wu H, et al. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(16): 5366-5383.

- [17] Khaitan D, Dinger ME, Mazar J, et al. The melanoma-up-regulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion[J]. Cancer Res, 2011, 71(11): 3852-3862.

(收稿日期: 2015-04-04 修回日期: 2015-10-06)