

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181393

成人新诊断哮喘患者的临床特征和治疗情况分析

牟艳¹, 黄嘉楠², 韦素兰², 叶伶², 金美玲^{2*}

1. 复旦大学附属华东医院呼吸内科, 上海 200040

2. 复旦大学附属中山医院呼吸内科, 上海 200032

[摘要] **目的:** 提高临床医师对成年发病哮喘患者临床特征的认识和诊治水平。**方法:** 收集 2015 年 8 月至 2016 年 8 月在复旦大学附属中山医院呼吸内科就诊的成年发病且新诊断的哮喘患者的临床资料, 分析人口统计学、过敏状态、家族史、哮喘急性加重因素、哮喘控制测试(asthma control test, ACT)评分、肺功能及疗效。**结果:** 成年发病且新诊断的哮喘患者共 135 例, 平均年龄(43 ± 12)岁。135 例行血清总 IgE 检测, 平均(204.32 ± 26.67)U/mL。79 例患者行特异性 IgE 抗原检测, 阳性 36 例, 以粉尘螨(25 例, 69.44%)最常见。135 例行肺功能检查, 第 1 秒用力肺活量与预测值的比值($FEV_1\%$ pred)为(80.87 ± 20.9)%, 呼出气一氧化氮($FeNO$)为(92.19 ± 83.97)ppb($1 \text{ ppb} = 1 \mu\text{L}/\text{m}^3$)。135 例哮喘患者中, 处于间歇状态者 8 例、轻度持续者 19 例、中度持续者 17 例、重度持续者 91 例。135 例哮喘患者的 $FeNO$ 与血清总 IgE 无相关性; 77 例过敏性哮喘患者的 $FeNO$ 与血清总 IgE 正相关($r=0.245, P<0.05$)。135 例哮喘患者和 77 例过敏性哮喘患者的 $FeNO$ 和 $FEV_1\%$ pred 均无相关性。治疗 3 个月后 $FEV_1\%$ pred 为(91.87 ± 16.50)%, $FeNO$ 为(57.59 ± 23.98)ppb, 均较前改善($P<0.05$)。**结论:** 成年新发哮喘较常见, 患者常有吸烟史和过敏史; 成人哮喘患者就诊时间常较晚, 但经规范治疗后控制较佳, 症状改善, 肺功能水平提高。

[关键词] 成人; 新诊断哮喘; 临床特点; 治疗**[中图分类号]** R 256.12 **[文献标志码]** A

Analysis of clinical features and treatment in newly diagnosed adult-onset asthma

MOU Yan¹, HANG Jia-nan², WEI Su-lan², YE Ling², JIN Mei-ling^{2*}

1. Department of Respiratory Medicine, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

2. Department of Respiratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To improve the clinical diagnosis and treatment of adult-onset asthma. **Methods:** The clinical data of adult-onset and newly diagnosed asthma including demography, allergic status, family history, acute aggravating factors, asthma control test (ACT) score, lung function, and follow-up treatment were collected in the Respiratory Department of Zhongshan Hospital, Fudan University from August 2015 to August 2016. **Results:** A total of 135 adult-onset and newly diagnosed asthma patients were enrolled, with an average age of 43 ± 12 years old. Totally, 79 underwent allergen tests (36 had positive results). The most common allergen was house dust mites ($n=25, 69.44\%$). All 135 patients received serum total IgE test with an average value of (204.32 ± 26.67) U/mL. All 135 patients received lung function test with an average $FEV_1\%$ pred and $FeNO$ value of (80.87 ± 20.9)% and (92.19 ± 83.97) ppb ($1 \text{ ppb} = 1 \mu\text{L}/\text{m}^3$), respectively. In the 135 cases, 8 cases were in intermittent state, 19 cases in mild persistent state, 17 cases in moderate persistent state, and 91 cases in severe persistent state. There was no correlation between $FeNO$ and serum total IgE in 135 patients. But $FeNO$ was positively correlated with serum total IgE in 77 allergic asthmatic patients ($r=0.245, P<0.05$). There was no correlation between $FeNO$ and $FEV_1\%$ pred in 135 asthma patients and 77 allergic asthma patients. After three months of treatment, $FEV_1\%$ pred was (91.87 ± 16.5)% and $FeNO$ was (57.59 ± 23.98) ppb, and the difference before and after treatment is statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions:** Adult-onset asthma is common, and there is often a history of smoking and allergies. The most asthma patients have late visits, but after regular treatment, symptoms and lung function can be significantly improved.

[Key Words] adult; newly diagnosed asthma; clinical characteristics; treatment**[收稿日期]** 2018-12-11**[接受日期]** 2019-03-23

[基金项目] 上海市重中之重临床医学中心和重点学科(2017ZZ02013), 国家重点研发计划(2016YFC1304000, 2016YFC1304002). Supported by Shanghai Clinical Medical Center and Key Disciplines (2017ZZ02013) and National Key Research and Development Program (2016YFC1304000, 2016YFC1304002).

[作者简介] 牟艳, 硕士, 主治医师. E-mail: mouyan321@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: mljn118@163.com

支气管哮喘是一种常见的慢性气道炎症性疾病。全球目前约有3亿哮喘患者,每年约有25万哮喘患者死亡^[1]。哮喘可以发生在任何年龄,其严重程度也不尽相同,目前存在较多的漏诊、误诊情况。以往研究多集中于儿童时期发病的过敏性哮喘,目前越来越多的研究关注成人新发哮喘这一特殊表型^[2]。相比早发型哮喘,成人晚发型哮喘尽管病程短,但是肺功能更差、控制不佳、预后更差^[3]。因此,早期就诊、早期规范化诊断与治疗,特别是实施有效的管理对提高哮喘控制水平、改善患者生活质量及预后具有重要意义。本研究回顾性分析了近年在复旦大学附属中山医院呼吸内科就诊的成年发病且新诊断为哮喘的患者的临床资料,旨在提高临床医师对成人新发哮喘的认识,以早期诊断、及时治疗,从而改善其预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015年8月至2016年8月在复旦大学附属中山医院呼吸内科就诊的成年发病且新诊断的哮喘患者共135例。入组标准依据《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)》^[4],包括:(1)成年发病且新诊断的哮喘患者;(2)能配合肺功能、呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)、血清总IgE和血清特异性IgE等检测;(3)入组患者的胸部X线或胸部CT未见明显异常。排除标准:(1)儿童时期发病,成年后再次发病的患者;(2)患有其他呼吸系统疾病,如慢性阻塞性肺疾病、哮喘慢性阻塞性肺疾病重叠、肺动脉高压等;(3)入组前4周有上呼吸道感染或肺部感染史者;(4)合并其他严重疾病。该项研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准;入组患者自愿参加并签署知情同意书。

1.2 观察指标及检测方法 详细记录入组患者的人口统计学资料(性别、年龄、哮喘病史、家族史)、过敏状态(过敏史, FeNO、血清总IgE、血清特异性IgE水平)、哮喘急性加重因素、哮喘严重程度分级、哮喘控制测试(asthma control test, ACT)问卷及评分、肺功能及疗效等。患者入院后,在静息状态下先行FeNO测定,再行肺功能检测,并在同日行血清总IgE和血清特异性IgE检测。

1.2.1 血清总IgE和特异性IgE检测 抽取患者外周静脉血3~5 mL, 1 000×g离心10 min,分离血清后立即检测或置于-20℃冰箱保存。使用特异性IgE抗体定量检测试剂盒(德国 FOOKE 公司)及 AP22 Speedy 全自动酶免分析系统(意大利

DAS公司),通过酶联免疫捕获法检测患者血清中的总IgE及19种特异性IgE抗原(屋尘螨、粉尘螨、屋尘、猫上皮、狗毛、普通豚草、艾蒿、德国小蠊、青霉菌、烟曲霉、链格孢霉、梧桐、柳絮、蛋清/蛋黄、奶、虾、花生、鳕鱼、螃蟹)。

1.2.2 肺功能检查 使用 MasterScreen PFT 型号(德国 Jaeger 公司)肺功能仪进行肺功能检测,由复旦大学附属中山医院肺功能室技师操作。主要检测指标包括第1秒用力肺活量(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)和第1秒用力肺活量与预测值的比值(FEV₁%pred)。支气管舒张试验按照美国胸科学会/欧洲呼吸学会(ATS/ERS)推荐的操作方法,FEV₁绝对值增加≥200 mL且改善率≥12%为阳性^[5]。

1.2.3 FeNO检测 采用瑞典 Aerocrine AB公司生产的 NIOX MINO 型号 FeNO 分析仪。该设备的测定程序符合 ATS/ERS 推荐的 FeNO 测量标准^[6]:呼气流速要求(50±5)mL/s,取2次测定值(差异<5%)或3次测定值(差异<10%)的平均值,计量单位为ppb(1 ppb=1 μL/m³)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后相比采用配对t检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 人口统计学分析 2015年8月至2016年8月共入组成年发病且新诊断的哮喘患者135例。其中,男性68例、女性67例,年龄20~68岁,平均年龄(43±12)岁。135例患者中,44例(32.59%)有吸烟史;112例(82.96%)来自城市,23例(17.04%)来自农村;33例(24.44%)有家族哮喘史。

2.2 过敏状态

2.2.1 过敏史 135例哮喘患者中,77例(57.03%)有过敏史,其中62(45.93%)有过敏性鼻炎。其中以尘螨过敏最常见(30例,38.96%)、食物过敏次之(11例,14.29%;部分患者过敏原不详(表1)。

表1 77例患者的主要过敏原

过敏原	n(%)
尘螨	30(38.96)
食物	11(14.29)
刺激气味	10(12.99)
药物	6(7.79)
乙醇	2(2.60)
霉菌	1(1.30)

2.2.2 血清总 IgE 及特异性 IgE 检测 135 例哮喘患者均进行血清总 IgE 检测,其中 89 例(65.93%)血清总 IgE 升高,为(0.13~981.13) U/mL,平均(204.32±26.67)U/mL。有 79 例(58.52%)患者行特异性 IgE 抗原检测,其中阳性患者共 36 例(45.57%),以粉尘螨(25 例,69.44%)和屋尘螨(23 例,63.89%)常见(表 2)。

表 2 36 例特异性 IgE 检测阳性患者的过敏原	
过敏原	n(%)
粉尘螨	25(69.44)
屋尘螨	23(63.89)
热带螨	6(16.67)
烟曲霉	4(11.11)
青霉菌	3(8.33)
猫上皮	4(11.11)
狗上皮	2(5.56)

2.3 哮喘急性加重诱因 135 例哮喘患者中,哮喘加重因素主要包括气温变化及呼吸道感染(77 例),接触化学试剂或烟雾(37 例),接触尘螨(16 例),花粉(6 例),情绪波动(15 例)。

2.4 肺功能及 FeNO 135 例哮喘患者均进行了肺功能检查,其中 FEV₁%pred≥80% 者有 73 例,FEV₁%pred<80% 者有 62 例;111 例支气管舒张试验阳性,24 例阴性。FeNO 为 10~657 ppb,平均(92.19±83.97)ppb。

2.5 哮喘严重程度及控制情况 根据哮喘严重程度分级,其中处于间歇状态者 8 例、轻度持续者 19 例、中度持续者 17 例、重度持续者 91 例。根据 ACT 问卷评分,其中哮喘控制良好(20~25 分)者 6 例,哮喘控制不佳(16~19 分)者 63 例,哮喘控制很差(5~15 分)者 66 例。

2.6 FeNO 与血清总 IgE、FEV₁ 的相关性 135 例哮喘患者中,FeNO 与血清总 IgE 无相关性;77 例过敏性哮喘患者中,FeNO 与血清总 IgE 正相关($r=0.245, P<0.05$;图 1)。135 例哮喘患者中,FeNO 与 FEV₁ 无相关性;77 例过敏性哮喘患者中,FeNO 和 FEV₁ 无相关性。

2.7 治疗 135 例新诊断哮喘患者中,63 例予布地奈德福莫特罗和白三烯受体拮抗剂,42 例予布地奈德福莫特罗,16 例予倍氯米松福莫特罗,7 例予沙美特罗替卡松,1 例予布地奈德治疗,6 例重度持续者予布地奈德福莫特罗及强的松(强的松 5~10 mg,3 次/d,口服 5~7 d)。

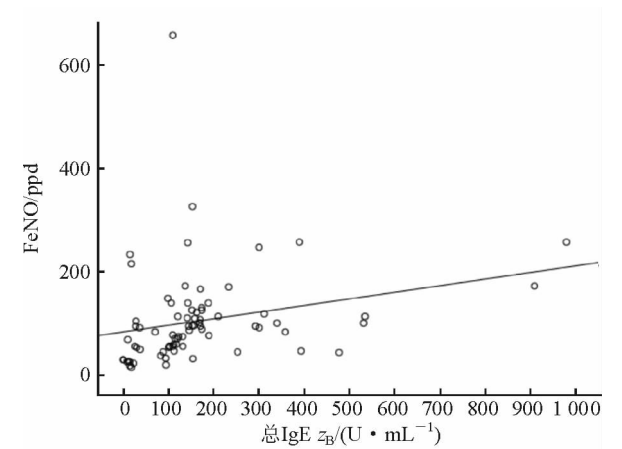


图 1 过敏性哮喘患者 FeNO 与血清总 IgE 的相关性

2.8 随访 治疗期间每月电话随访患者用药情况。用药 3 个月后,ACT 问卷评估哮喘控制情况,并复查肺功能、FeNO。除失访的 32 例患者外,103 例患者中,58 例哮喘控制良好,39 例哮喘控制不佳,6 例哮喘控制很差。治疗 3 个月后,患者的肺功能改善[FEV₁%pred:(91.87±16.50)% vs (80.87±20.90)%],FeNO 降低[(57.59±23.98)% vs (92.19±83.97) U/mL],差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

2016 年支气管哮喘防治指南^[7]对哮喘的诊断标准作了修改,强调诊断哮喘要有典型的临床症状、体征以及可变气流受限的客观依据。其中,客观依据符合以下 3 条之一即可:(1)支气管舒张试验阳性;(2)支气管激发试验阳性;(3)呼气流量峰值(peak expiratory flow,PEF)平均每天昼夜变异率大于 10%,或周变异率>20%。本研究患者均于新版指南发布前入组,故诊断仍按 2008 年标准。

哮喘是一种异质性疾病,包括多种表型,其中发病年龄是区分哮喘表型的一项重要因素^[8]。以往认为哮喘主要在童年期发病,然而现在越来越多发生于成人。研究^[9]发现,在美国,成人哮喘是 40 岁以上妇女最主要的哮喘表型。成年发病哮喘患者的发病机制及炎症特点与童年发病哮喘患者不同^[10]。而且,由于人均寿命的延长,成年发病哮喘发病率逐渐增加,已成为临床上重要的哮喘表型,近年来受到越来越多的关注。

成人哮喘的发病机制目前尚不清楚,其危险因素主要包括接触致敏物或刺激性物质、肥胖、药物因素、鼻炎、吸烟、环境污染物、呼吸道感染和心理

压力等^[11]。吸烟能加重哮喘,加速成人哮喘患者肺功能的下降。本研究中,135例成人新发哮喘患者中,有吸烟史者共44例(32.59%),鼻炎者62例(45.93%),提示吸烟及鼻炎是成人哮喘的危险因素。

哮喘的加重因素主要包括呼吸道感染、化学试剂、烟雾、气温变化、情绪波动、尘螨和花粉等。成人哮喘患者最常见的过敏原仍然是粉尘螨和屋尘螨。135例哮喘患者中,有89例血清总IgE升高,平均 (204.32 ± 26.67) U/mL、FeNO平均 (92.19 ± 83.97) ppb,而且过敏性哮喘患者的FeNO与血清总IgE正相关。

成年发病且新诊断的哮喘患者中,以ACT评分差、重度持续者居多,说明这些哮喘患者病程短,病情较重,在规范化治疗前控制水平差。但是,该类患者在规范化治疗3个月后ACT评分明显改善,肺功能及FeNO均较治疗前明显改善。因此,对于成年发病且新诊断的哮喘患者,及早识别、早期就诊、及时规范化治疗,对提高哮喘控制水平、改善患者生存质量及预后具有重要意义。

参考文献

- [1] CASCIANO J, KRISHNAN J, DOTIWALA Z, et al. Clinical and economic burden of elevated blood eosinophils in patients with and without uncontrolled asthma[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2017, 23(1):85-91.
- [2] THOMSEN S F, ULRIK C S, KYVIK K O, et al. The incidence of asthma in young adults[J]. *Chest*, 2005, 127(6): 1928-1934.
- [3] COUMOU H, WESTERHOF G A, DE NIJS S B, et al. Predictors of accelerated decline in lung function in adult-onset asthma[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(2): 1-8.
- [4] 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.
- [5] MILLER M R, HANKINSON J, BRUSASCO V, et al. Standardisation of spirometry[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(2):319-338.
- [6] American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8):912-930.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675-697.
- [8] AMELINK M, DE NIJS S B, DE GROOT J C, et al. Three phenotypes of adult-onset asthma[J]. *Allergy*, 2013, 68(5): 674-680.
- [9] SOOD A, QUALLS C, SCHUYLER M, et al. Adult-onset asthma becomes the dominant phenotype among women by age 40 years. the longitudinal CARDIA study[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10(3):188-197.
- [10] DE NIJS S B, VENEKAMP L N, BEL E N. Adult-onset asthma: is it really different? [J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22(127):44-52.
- [11] IIMARINEN P, TUOMISTO L E, KANKAANRANTA H. Phenotypes, risk factors, and mechanisms of adult-onset asthma[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:514868.

[本文编辑] 姬静芳