

分类号：
学 号：2015210917

密 级：
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



FENO 和外周血 EOS% 在诊断支气管扩张合并哮喘中应用探讨

学 位 申 请 人	豆雪芹
指 导 教 师	许西琳
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	内科学
研 究 领 域	呼吸系统疾病
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2018 年 05 月

分类号：
学 号：2015210917

密 级：
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



FENO 和外周血 EOS% 在诊断支气管扩张合并哮喘中应用探讨

学 位 申 请 人	豆雪芹
指 导 教 师	许西琳
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	内科学
研 究 领 域	呼吸系统疾病
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2018 年 05 月

**Application of the Fractional Exhaled Nitric Oxide and Percentage of
Peripheral Blood Eosinophils in Diagnosis of Bronchiectasis
Accompanied with Asthma**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By: Dou Xueqin

(Imaging and nuclear medicine)

Supervisor: Xu Xilin

May, 2018

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名: 豆雪芹

时间: 2018年5月21日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名: 豆雪芹

时间: 2018年5月21日

导师签名: 齐琳

时间: 2018年5月21日

摘要

目的: 探讨呼出气一氧化氮(Fractional exhaled nitric oxide, FENO)、外周血嗜酸性粒细胞百分比(Percentage of eosinophils in peripheral blood, EOS%)在支气管扩张合并哮喘患者中的水平及临床意义。

方法: 收集 2016 年 9 月-2017 年 6 月新疆石河子大学第一附属医院呼吸内科住院诊断为支气管扩张合并哮喘患者 37 例, 单纯支气管扩张患者 36 例, 单纯哮喘患者 37 例, 同时选取同期健康体检者 25 例。比较各组的临床表现、肺功能、FENO、外周血 EOS%表达水平的差异。

结果: (1)支气管扩张合并哮喘组较单纯支气管扩张组的个人过敏史和肺部听诊哮鸣音发生率高分别为 20 例(54.19%)、28 例(75.77%), 而单纯支气管扩张组分别为 5 例(14.78%)和 6 例(16.76%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。单纯哮喘组比单纯支气管扩张组个人过敏史和肺部听诊哮鸣音发生率高, 分别为 18 例(48.68%)、26 例(70.30%)。

(2)使用支气管舒张剂前肺功能比较: 单纯支气管扩张组与正常对照组 FEV1、FEV1(%)、FEV1/FVC(%)、MMEF(%)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。支气管扩张合并哮喘组与单纯支气管扩张组 FEV1、FEV1(%)、FEV1/FVC(%)、MMEF(%)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

(3)单纯支气管扩张组与正常对照组 FENO、外周血 EOS%比较差异无统计学意义($P>0.05$)。支气管扩张合并哮喘组 FENO(59.51 ± 29.63)ppb、外周血 EOS%(6.34 ± 4.20)%水平明显高于单纯支气管扩张组 FENO、外周血 EOS%%水平以及正常对照组($P<0.05$)。进一步行相关性分析, 发现支气管扩张合并哮喘组 FENO 与外周血 EOS%存在正相关关系($r=0.583, P<0.05$)。

结论: FENO 和外周血 EOS%表达水平在支气管扩张合并哮喘患者中明显偏高, FENO 联合外周血 EOS%可用于辅助诊断支气管扩张合并哮喘患者。

关键词: 呼出气一氧化氮(FENO); 外周血嗜酸性粒细胞百分比(EOS%); 肺功能; 支气管扩张; 哮喘

Abstract

Objective: To investigate the expression level and clinical significance of Fractional exhaled Nitric Oxide and Percentage of eosinophils in peripheral blood in the diagnosis of Bronchiectasis accompanied with asthma.

Methods: From September 2016 to June 2017, in the Section of Respiratory of the attached Hospital of Shihezi Collage, All patients is divided into Bronchiectasis accompanied with asthma 37cases, Bronchiectasis no asthma 36cases, and Asthma no bronchiectasis 37cases, while 25cases healthy people were selected as normal control group. All patients were tested FENO and EOS% level and compared clinical manifestations of each group.

Results: (1) Bronchiectasis accompanied with asthma group had a high incidence rate in personal allergic history and pulmonary auscultation and wheeze, were 20(54.19%) and 28(75.77%), while Bronchiectasis group were 5(14.78%) and 6(16.76%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Asthma group had a high incidence rate than Bronchiectasis group in personal allergic history and pulmonary auscultation and wheeze were 18(48.68%) and 26(70.30%).

(2) Comparison of pulmonary function before bronchial dilatation. In Bronchiectasis no asthma group, FEV1, FEV1(%), FEV1/FVC(%), MMEF(%) were no different from those of normal control group. In Bronchiectasis with asthma, FEV1, FEV1(%), FEV1/FVC(%), MMEF(%) were significantly different from those of Bronchiectasis group ($P < 0.05$).

(3) It was the same in FENO and peripheral blood EOS% levels between the Bronchiectasis group and the normal control group ($P > 0.05$). Bronchiectasis accompanied with asthma group FENO (59.51 ± 29.63) ppb, EOS (6.34 ± 4.20)% was significantly higher than that of Bronchiectasis group FENO (12.36 ± 7.28) ppb, EOS level (1.73 ± 1.31)% and normal control group FENO (15.68 ± 6.68) ppb and EOS (0.69 ± 0.74)%, $P < 0.05$. Further correlation analysis showed that there was a positive correlation between FENO and peripheral blood EOS% ($r = 0.583$, $P < 0.05$) in Bronchiectasis and asthma group.

Conclusion: The expression of FENO and EOS% in peripheral blood was significantly higher in patients with Bronchiectasis complicated with asthma. FENO and EOS% may be of important reference value in the diagnosis of Bronchiectasis accompanied with asthma.

Key Words: Fractional exhaled Nitric Oxide; Percentage of eosinophils in peripheral blood; Pulmonary function; Bronchiectasis; Asthma

目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	II
英文缩略词.....	IV
前 言.....	1
材料与方法.....	4
1.实验材料.....	4
1.1 研究对象.....	4
1.2 材料、试剂、仪器.....	4
2.研究方法.....	5
2.1 采集一般资料.....	5
2.2 检测外周血 EOS%.....	5
2.4 肺功能的检测.....	5
2.5 统计学方法.....	6
2.6 技术路线.....	6
结 果.....	7
1.一般资料情况.....	7
2.临床表现的比较.....	7
3.使用支气管舒张剂前肺功能比较.....	8
4.FENO、外周血 EOS%的比较.....	8
4.1 各组 FENO 检测值结果.....	8
4.2 各组外周血 EOS%表达水平结果.....	8
讨 论.....	11
结 论.....	14
参考文献.....	15
文献综述.....	17
参考文献.....	22
知情同意书.....	24
致 谢.....	25
作 者 简 介.....	26
导师评阅表.....	27

英文缩略词

英文缩写	英文全称	中文全称
FENO	Fractional Exhaled Nitric Oxide	呼出气一氧化氮
EOS%	Peripheral blood eosinophilia percentage	外周血嗜酸性粒细胞百分比
HRCT	High resolution computed tomography	高分辨 CT
BMI	Body mass index	体重指数
PEF	Peak expiratory flow	呼气流量峰值
FVC	Forced vital capacity	用力肺活量
FEV1	Forced expiratory volume in one second	第秒用力呼气容积
FEV1%	Percentage of predicted forced expiratory volume in one second	第一秒用力呼气容积占预计值的百分比
FEV1/FVC%	Forced expiratory volume in one second/forced vital capacity	一秒率
MMEF	Midstream flow of forced exhalation	用力呼气中段流量
MMEF(%)	Percentage of forced expiratory mid stream velocity as estimated	用力呼气中段流量占预计值百分比
ICS	Inhaled corticosteroids	吸入性糖皮质激素
iNOS	indueible nitric oxide synthase	诱导型一氧化氮合酶
nNOS	neuronal nitric oxide synthase	神经型一氧化氮合酶
eNOS	endothelial nitric oxide synthase	内皮型一氧化氮合酶

前 言

(Introduction)

支气管扩张症也称为支气管扩张,是由于支气管及其周围肺组织的慢性炎症和纤维化使支气管管壁肌肉和弹性组织破坏导致了支气管变形及持久性的扩张,其中慢性咳嗽、咳痰或咯血是其主要的临床表现^[1]。美国流行病学调查结果显示,美国成人支气管扩张的患病率约为 52.3/10 万^[2]。鉴于医疗水平所限及长期以来对该疾病缺乏重视,我国支气管扩张的患病率明显高于西方国家^[3]。相关研究显示支气管扩张患者每年有 2.6%恶化^[2];支气管扩张的粗死亡率约为 0.25/10 万。其病程长,病变不可逆转可导致患者肺功能、生活质量的严重下降。

支气管哮喘也称哮喘,多种细胞(包括嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与其中从而形成的气道慢性炎症性疾病。其临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,多数患者可自行缓解或经治疗后缓解,同时伴有可变的气流受限和气道高反应性,随着病程的延长可导致一系列气道结构的改变,即气道重塑^[4]。随着环境的严重污染以及变应原的增加,近年来全球哮喘患者越来越多^[5],2001 年至 2010 年美国哮喘患病率从 7.3%提高到 8.4%^[6]。亚洲成人哮喘患病率近年来也呈逐年上升趋势。

呼出气一氧化氮(Fractional Exhaled Nitric Oxide,FENO)是在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)作用下由支气管气道的上皮细胞生成,同时体内的底物精氨酸和氧也在 NOS 的作用下生成了内源性一氧化氮(nitric oxide,NO)。NO 能使支气管气道的血管扩张、炎性渗出,粘膜红肿释放多种炎症因子及介质,加重气道粘膜损伤^[7]。多数学者认为 NOS 主要表达于炎性细胞表面,在病理情况下炎症产生的白介素、肿瘤坏死因子等可诱导 NOS 的产生,导致 NO 明显升高。NOS 主要有 3 种类型:神经元型 NOS(neuronal nitric oxide synthase,nNOS)、内皮细胞型 NOS(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)、诱导型 NOS(inducible nitric oxide synthase,iNOS)。FENO 不仅能刺激粘膜腺体肥大导致黏液分泌物增多,增加气道阻塞程度,还会使炎性细胞活化,释放多种炎性物质,使气道粘膜的损伤加重^[8]。有研究表明,FENO 是一种反映嗜酸性粒细胞气道炎症的生物学标志物,可以用来评估气道的炎症程度^[9]。1997 年欧洲呼吸学会率先制定了 FENO 测定指南,许多国家也随之开始了 FENO 的检测^[10]。近年来,FENO 以其简便、易于操作、可重复性的优势已成为哮喘气道炎症监测的新热点^[11]。嗜酸性粒细胞(EOS)是产生于骨髓的循环粒细胞,主要来源于骨髓造血干细胞的 CD34+细胞,它可以被特定因子迁移到特定部位引起炎性反应。EOS 能够产生并释放多种生物活性物质,可使局部炎症反应进一步放大并形成慢性持续性的气道炎症^[12]。多数学者认为 EOS 在哮喘气道炎症的进展过程中起着重要作用,是导致哮喘患者肺功能障碍和支气管粘膜损伤的重要炎症细胞^[13]。另外,近年来众多学者认为哮喘与 EOS 浸润气道上皮及气道的高反应性所致的气道重塑有关^[14]。有学者^[15]研究报道,FENO 与外周血 EOS%呈正相关关系,并

且因其具有无创、简便易行等的优点被广大医患所接受。因此 FENO 联合外周血 EOS% 在哮喘的气道炎症反应方面有重要意义，可应用于哮喘的辅助诊断。

支气管扩张患者当病变范围局限时肺功能可无明显异常改变；但当病变范围较大时肺功能常常表现为阻塞性通气功能障碍，气道的阻塞可能是由于支气管扩张患者气道内长期的细菌定植、反复的气道感染导致气道炎性水肿、分泌黏液增多、痰液排出不畅；气道阻塞也可能是由于合并有哮喘、慢性阻塞性肺疾病^[16]。一项国外研究发现^[17]，支气管扩张患者肺功能越差，急性加重、住院频率越高。为此，2012 年我国成人支气管扩张专家共识^[1]建议对所有支气管扩张患者均应行功能检测，至少每年 1 次，目的在于及早发现肺功能损害，并及早进行干预，该共识同时指出，支气管扩张患者肺功能表现为阻塞性通气功能障碍较为多见(>80%患者)，其中 33%-76%患者气道激发试验证实存在气道高反应性，还有 40%病人支气管扩张实验阳性，这部分病人是否是支气管扩张合并哮喘，指南并未明确，亦未有相关研究报道。理论上说支气管扩张伴气道阻塞时有合并哮喘的可能，尤其一些气喘在支气管扩张前、支气管扩张程度轻但阻塞程度重、遇刺激性气体有高反应者、嗜酸粒细胞高者，更要警惕有两者合并可能。

支气管扩张合并哮喘是呼吸系统疾病中一种比较特殊的慢性气道炎症，不仅仅可以表现为支气管扩张的慢性咳嗽、咳脓痰或反复咯血等临床表现外，还可以表现出哮喘的症状，如喘息、气急、胸闷等。支气管扩张导致哮喘可能是由于支气管扩张患者扩张的支气管树容易导致细菌的生长和繁殖，气道的不稳定性增加，从而增加了引起哮喘的潜在可能^[18]。有研究证实^[19]，支气管扩张合并哮喘该类疾病容易出现漏诊，考虑可能是当患者炎症反应较重时咳嗽、咳痰等支气管扩张的临床表现明显而哮喘的临床表现不典型时易出现哮喘的漏诊；再者当患者出现哮喘急性发作典型临床表现时若同时伴有咳嗽、咳痰等，往往误认为是并存感染，易出现支气管扩张的漏诊。支气管扩张和哮喘二者并存临床表现复杂，急性加重更常见，预后更差^[20-21]，给诊断与治疗也带来了困难。在治疗方面，是否可以使用吸入糖皮质激素(ICS)意见不同。一些学者认为激素的应用会诱发支气管扩张患者感染加重、扩散；另有学者研究认为，ICS 虽不能改变急性发作频率以及肺功能，但可以使支气管气道的痉挛得到缓解，有利于气道腔排出分泌物，从而减轻气道炎症，缓解症状^[22-23]。我国雾化吸入疗法在呼吸系统疾病专家共识(2016 年)中^[24]提出支气管扩张合并气流受阻及气道高反应患者可以按需使用 ICS，而对支气管扩张合并哮喘者，治疗上更应该给予 ICS。因此鉴别支气管扩张是否合并哮喘相当重要。

到目前为止，国内外关于支气管扩张合并哮喘的诊断尚缺乏指南性意见。国外支气管扩张较为少见，亦未有支气管扩张合并哮喘有关诊断标准的报道。近年来国内有学者开始关注支气管扩张合并哮喘的诊断，此类疾病大多用肺功能以及气道反应性检查作为诊断标准^[25]，但其影响因素较多。因为当支气管扩张患者处于急性感染期，炎症和痰液的刺激可引起气道出现高反应性从而易误诊为支气管扩张合并哮喘；再者当支气管扩张合并哮喘患者出现持续性气流受限时，但气道反应性检查为阴性时，此类患者又易被漏诊，并且支气管舒张试验阳性在慢性阻塞性肺疾病中也并不少见，并非哮喘的特异性检

查。因而以肺功能和气道反应性检查作为支气管扩张是否合并有哮喘的标准具有一定局限性。因此，寻找另外客观指标来辅助诊断支气管扩张合并哮喘以减少漏诊，已成亟待解决的问题。如前所述，大量研究发现 FENO 能反映气道的嗜酸性炎症程度，并与气道高反应性有关，目前已逐渐成为评价气道高反应性程度的一种新检测方法。FENO、外周血 EOS%已经可以作为哮喘气道炎症检测手段，用于辅助诊断哮喘。Tsang KW、Leung R^[26]等研究表明，支气管扩张患者 FENO 水平与正常对照组无明显差别；而张海宁^[27]、Foley SC^[28]等人研究显示支气管扩张患者 FENO 表达水平明显低于正常人。翟林^[25]等通过支气管激发试验确诊哮喘的研究发现 FENO 在支气管扩张合并哮喘患者中明显升高，可用来鉴别支气管扩张合并哮喘患者，但此类研究较少，需要进一步研究。因此本文主要通过分析支气管扩张合并哮喘患者的临床表现、肺功能的特点以及 FENO、外周血 EOS%的表达水平的差异，从而探讨 FENO、外周血 EOS%在支气管扩张合并哮喘患者中应用价值，以期发现辅助诊断支气管扩张合并哮喘的有效指标，以免出现该类疾病的漏诊，从而有利于临床医生及早发现该类疾病。

材料与方法

(Materials and Methods)

1. 实验材料

1.1 研究对象

按入选标准和排除标准纳入 2016 年 9 月至 2017 年 6 月就诊于新疆石河子大学第一附属医院呼吸内科住院诊断为支气管扩张合并哮喘患者 37 例, 单纯支气管扩张患者共 36 例, 单纯哮喘患者 37 例。同时选取同期健康体检者 25 例为正常对照组。

1.1.1 诊断标准

(1) 支气管扩张的诊断标准参照《成人支气管扩张专家共识(2012 年)》: 肺部高分辨 CT 影像学表现符合下列其中之一者即判断为支气管扩张: 1. 伴行动脉管径与支气管扩张直径比值 <1 ; 2. 邻近肺段的支气管直径与支气管扩张直径比值 <1 ; 3. 胸膜下 1cm 的视野范围内显示有支气管; 4. 某段的支气管远端大于支气管近端^[1]。

(2) 哮喘诊断标准参照《哮喘防治指南(2016 年版)》: 哮喘的诊断应根据临床症状、体征、辅助检查等综合分析。1. 反复发作喘息、气急, 伴或不伴胸闷或咳嗽, 夜间及晨间多发, 常常与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激性气体以及上呼吸道感染、运动有; 2. 发作时双肺听诊可闻及散在或弥漫性哮鸣音, 呼气音延长; 3. 上述症状和体征可经治疗后缓解或自行缓解; 4. 可变气流受限的客观检查: 支气管舒张试验阳性(吸入支气管扩张剂之后 FEV₁ 增加 $>12\%$, 且 FEV₁ 绝对值增加 >200 毫升); 支气管激发试验阳性; 呼气流量峰值(PEF) 平均每日变异率 $>10\%$ 或 PEF 周变异率 $>20\%$ 。符合上述症状和体征, 同时具备气流受限客观检查中的任一条^[4]。

(3) 支气管扩张合并哮喘诊断标准同时符合上述 1 和 2^[29]。

1.1.2 纳入标准

入选标准: ①能配合行肺功能、FENO 的检测; ②愿意签署知情同意书。

1.1.3 排除标准

排除标准: ①4h 内食用高硝酸盐食物、饮含有咖啡因类的物质、饮酒、使用过支气管舒张剂以及剧烈运动者; ②近 4 周内上有上呼吸道感染史或者合并有其他部位感染; ③近 4 周内使用过全身或吸入型糖皮质激素; ④吸烟者; ⑤合并其它心肺疾病: 慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、重叠综合征患者(根据病史及肺功能检查结果除外慢性阻塞性肺疾病及重叠综合征患者)、肺脓肿、多发肺囊肿、肺大泡以及冠状动脉粥样硬化性心脏病、慢性肺源性心脏病、扩张性心肌病等引起的心功能不全诱发的心源性哮喘; ⑥伴严重心、血液、肿瘤、免疫系统以及寄生虫等疾病。

1.2 材料、试剂、仪器

万托林(硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂)、乙酰甲胆碱溶液、肺功能测定仪、Astograph Jupiter-21 气道反应性测定仪、呼出气一氧化氮测定仪、全自动血液分析测定仪

2. 研究方法

2.1 采集一般资料

收集被检者的性别、年龄、身高(cm)、体重(Kg)以及体重指数(BMI)。BMI=体重/身高²。

2.2 检测外周血 EOS%

采取肘部静脉血 3-4ml 并用全自动血液分析测定仪。

2.3 FENO 的检测

使用瑞典尼尔斯测定仪 NIOX MINO。该仪器由经培训过的医务人员进行操作。步骤如下：被检者采取端坐位，尽力呼气后用口包住过滤器，用力吸气至肺总量后再以均匀的速度吹气，约十秒左右，同时读出并记录 FENO 值(检测三次取平均值)。FENO 的单位是(ppb)。

2.4 肺功能的检测

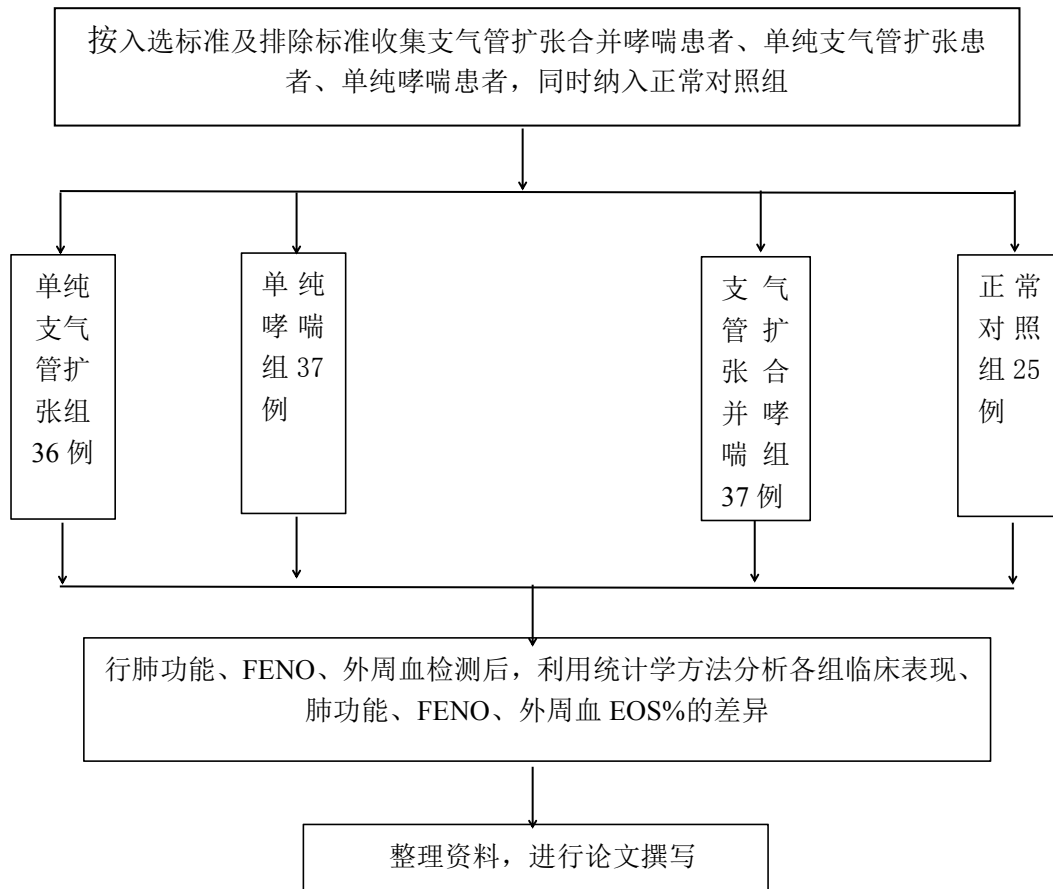
使用美国 MEDGRAPHICS(麦加菲) ELITE DL 型号肺功能检测仪。检测前需要注意被检者需休息至少 15 分钟；如有活动性义齿应当取下；吸氧者需停止吸氧至少 20 分钟。被检者采取端坐位，双脚着地，后背挺直。检测者嘱被检者用嘴咬紧咬口同时要确认口角无漏气。具体步骤如下：

- (1)检测前记录被检者出生年月、性别、身高以及体重。测身高及体重时需要赤足免冠，平视前方、立正站直；检测者要正确读出数值。
- (2)肺活量检测、用力肺活量检测：被检者均匀呼吸，4-5 次的平稳的呼吸后，首先嘱被检者先吹气到达残气位，再吸气到底肺总量位；然后再嘱被检者先吸气到达肺总量位再吹气到达残气位。并且告知被检者在呼吸的全过程内均匀要保持顺畅。
- (3)最大通气量检测：被检者最快、最深吸气和吹气，约 15 秒机器会记录结果。
- (4)气道阻力的检测：被检者右手捏鼻翼，口含咬口。关闭箱门，嘱被检者平静呼吸，先完成约 4-5 次均匀的呼吸后再做轻、快的喘息式呼吸，调整斜率，选取合格图形。
- (5)支气管舒张试验：当检测结果提示 FEV1%低于正常时则需进一步检测。先让被检者吸入约 200 微克的万托林，20 分钟后再次重复上述步骤 2-5 重复测定肺功能。当结果显示 FEV1 百分比较用药前增加不低于 12%并且其绝对值较使用药物之前增加不低于 200 毫升时则提示试验结果为阳性。
- (6)支气管激发试验：No.C 雾化器中是生理盐水；1-10 个雾化器是不同溶度的乙酰甲胆碱溶液。BD 雾化器中是沙丁胺醇。被检者用鼻夹夹鼻翼，当呼吸阻力稳定后，从 No.C 雾化器开始测试，并记录好基础呼吸阻力后转入乙酰甲胆碱雾化器，持续 1 分钟后，仪器将自动转到下一雾化器。当吸入不同雾化器内的不同浓度的溶液时，若呼吸阻力水平达基础水平的两倍左右、被检者出现严重的呼吸困难、过程中被检者肺部听诊哮鸣音，可立即让被检者吸入支舒剂。结果判定标准：最小诱发累计剂量值：小于 1，提示绝对哮喘；3-6 之间，为强阳性提示哮喘的可能性大；7-8 之间，阳性提示可能是哮喘；大于 10，弱阳性提示气道高反应(东京医科大学)。

2.5 统计学方法

使用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。正态性检验所有资料。计量资料以均数±标准差表示，多组间计量资料比较采用单因素方差分析，若存在差异可进一步行 LSD 方法比较。计数资料用百分率或构成比表示，多组间计数资料比较采用卡方检验(χ^2) (当有理论频数小于 5 和小于 1 的情况，用校正的 χ^2 或 Fisher 确切概率法)，若存在差异进一步可行卡方分割法比较。两变量间的相关关系，用 Pearson 相关进行分析。以 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2.6 技术路线



结 果

(Result)

1.一般资料情况

按入选标准和排除标准,共纳入来自新疆石河子大学第一附属医院呼吸内科及门诊诊断为支气管扩张合并哮喘患者 37 例(男 15 例,女 22 例),单纯支气管扩张患者共 36 例(男 18 例,女 18 例),单纯哮喘患者 37 例(男 19 例,女 18 例)。同时选取同期健康体检者 25 例(男 11 例,女 14 例)为正常对照组。四组中,一般资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表 1)。

表 1 一般资料比较

参数	支气管扩张合并哮喘组	单纯支气管扩张组	单纯哮喘组	对照组	F	P
年龄(岁)	54.51±9.76	55.69±8.29	51.46±7.18	52.92±10.79	1.53	0.280
男性 ^a	15 (40.54)	18 (50.50)	19 (51.35)	11 (44.00)	1.16	0.773
身高(cm)	163.24±7.96	163.92±8.12	167.11±9.11	167.32±6.45	2.28	0.082
体重(kg)	63.14±10.14	65.11±10.63	69.29±15.73	65.16±7.94	1.77	0.155
BMI(kg/m ²)	23.49±0.42	24.10±3.23	24.65±4.41	22.88±2.46	1.43	0.234

注:^a以例(%)表示,统计为 χ^2 值

2.临床表现的比较

三组患者临床表现在咳嗽、咳痰、气短的发生率比较差异无统计学意义,在发生个人过敏史、肺部听诊闻及哮鸣音比较差异有统计学意义。进一步研究比较发现,支气管扩张合并哮喘组与单纯支气管扩张组在个人过敏史、肺部听诊闻及哮鸣音比较差异有统计学意义。支气管扩张合并哮喘组与单纯哮喘组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 临床表现的比较

人数(%)	支气管扩张合并哮喘组	单纯支气管扩张组	单纯哮喘组
咳 嗽	35(94.61)	34(94.40)	32(86.54)
咳 痰	34(91.91)	34(94.40)	32(86.54)
气 短	34(91.91)	28(77.88)	28(75.70)
个人过敏史	20(54.19)*	5(14.78)	18(48.68)*
肺部听诊哮鸣音	28(75.77)*	6(16.76)	26(70.30)*

注:*与单纯支气管扩张组比较, $P<0.05$

3.使用支气管舒张剂前肺功能比较

四组中,在使用支气管舒张剂前 FEV1、FEV1(%)、FEV1/FVC(%)、MMEF(%)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步研究发现,单纯支气管扩张组与正常对照组 FEV1、FEV1(%)、FEV1/FVC(%)、MMEF(%)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。支气管扩张合并哮喘组与单纯支气管扩张组 FEV1、FEV1(%)、FEV1/FVC(%)、MMEF(%)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。支气管扩张合并哮喘组与单纯哮喘组 FEV1、FEV1(%)、FEV1/FVC(%)、MMEF(%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表 3)。

表 3 使用支气管舒张剂前肺功能比较

参 数	支气管扩张合并哮喘组	单纯支气管扩张组	单纯哮喘组	正常对照组
FEV1(L)	1.72±0.59	2.26±0.44 [▲]	1.93±0.52 [●]	3.02±0.33 ^{▲●}
FEV1(%)	60.95±20.70	78.75±2.19 [▲]	65.92±14.50 [●]	93.76±4.36 ^{▲●}
FEV1/FVC(%)	63.49±12.74	72.75±3.50 [▲]	66.11±10.88 [●]	85.80±3.47 ^{▲●}
MMEF(%)	47.86±21.59	69.47±4.96 [▲]	46.27±19.89 [●]	97.72±6.03 ^{▲●}

注: FEV1:一秒用力呼气容积; FEV1%: 第一秒用力呼气容积占预计值的百分比; FEV1/FVC%: 1 秒率; MMEF: 用力呼气中段流速; MMEF%: 用力呼气中段流速占预计值百分比; [▲]与支气管扩张合并哮喘组比较, $P<0.05$; [●]与单纯支气管扩张比较, $P<0.05$;

4.FENO、外周血 EOS%的比较

4.1 各组 FENO 检测值结果

四组中,单纯支气管扩张组与正常对照组 FENO 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。支气管扩张合并哮喘组 FENO 表达水平显著高于单纯支气管扩张组与正常对照组($P<0.05$), FENO 检测值分别为(12.36±7.28)ppb、(15.68±6.68)ppb。FENO 在单纯哮喘组中的测定值为(68.16±24.75)ppb 显著高于单纯支气管扩张组与正常对照组($P<0.05$)。支气管扩张合并哮喘组和单纯哮喘组 FENO 表达水平的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表 4、图 1)。

4.2 各组外周血 EOS%表达水平结果

四组中,单纯支气管扩张组与正常对照组外周血 EOS%表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。支气管扩张合并哮喘组外周血 EOS%水平为(6.34±4.20)%,显著高于单纯支气管扩张组与正常对照组($P<0.05$), 外周血 EOS%表达水平分别为(1.73±1.31)%、(0.69±0.74)%。外周血 EOS%水平在单纯哮喘组中的测定值为(7.07±4.01)% 显著高于单纯支气管扩张组与正常对照组($P<0.05$)。另外,支气管扩张合并哮喘组和单纯哮喘组外周血 EOS%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表 4、图 2)。

表 4 FENO、外周血 EOS%的比较

参 数	支气管扩张合并哮喘组	单纯支气管扩张组	单纯哮喘组	对照组
FENO	59.51±29.63 ^{●▲}	12.36±7.28	68.16±24.75 ^{●▲}	15.68±6.68
外周血 EOS%	6.34±4.20 ^{●▲}	1.73±1.31	7.07±4.01 ^{●▲}	0.69±0.74

注：●与正常对照组比较， $P<0.05$ ；▲与单纯支气管扩张组比较， $P<0.05$

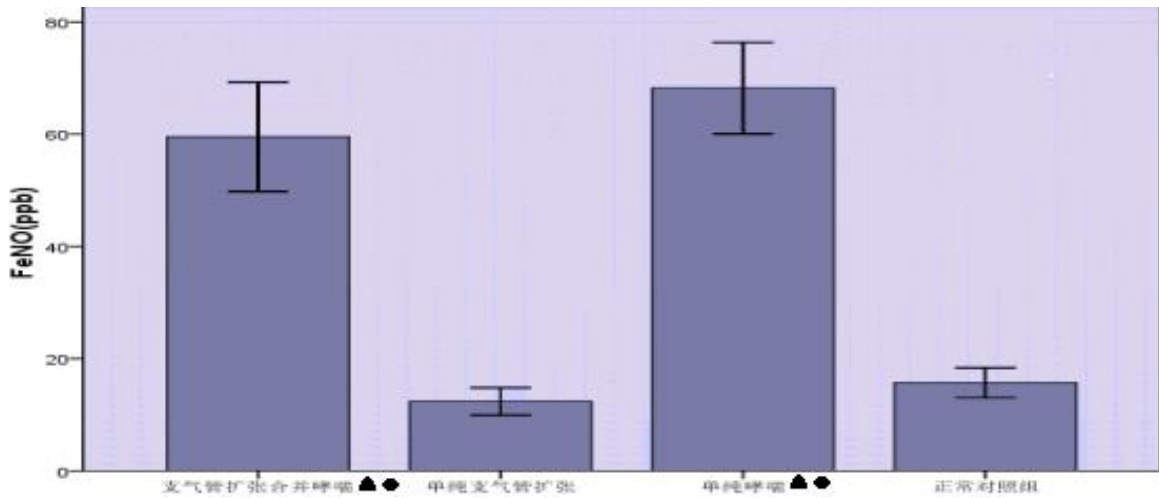


图 1 FeNO 水平(ppb)

注：▲与正常对照组比较， $P<0.05$ ；●与单纯支气管扩张组比较， $P<0.05$

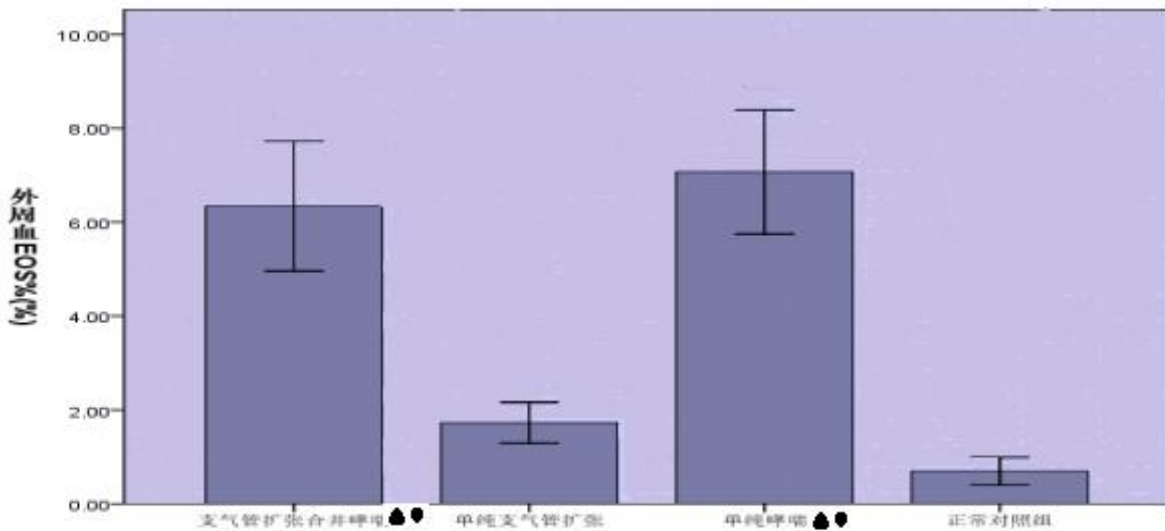


图 2 外周血 EOS%水平(%)

注：▲与正常对照组比较， $P<0.05$ ；●与单纯支气管扩张组比较， $P<0.05$

5. 支气管扩张合并哮喘组 FENO 与外周血 EOS%、FEV1%之间的相关性分

析

支气管扩张合并哮喘组 FENO 表达水平与外周血 EOS%表达水平存在正相关关系($r=0.583$, $P<0.05$)。FENO 表达水平与 FEV1%无相关关系($r=0.191$, $P>0.05$)。(见表 5, 图 3、4)。

表 5 支气管扩张合并哮喘组 FENO 与外周血 EOS%、FEV1%之间的相关性

指 标	FENO	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
外周血 EOS%	0.583	0.000
FEV1%	0.191	0.257

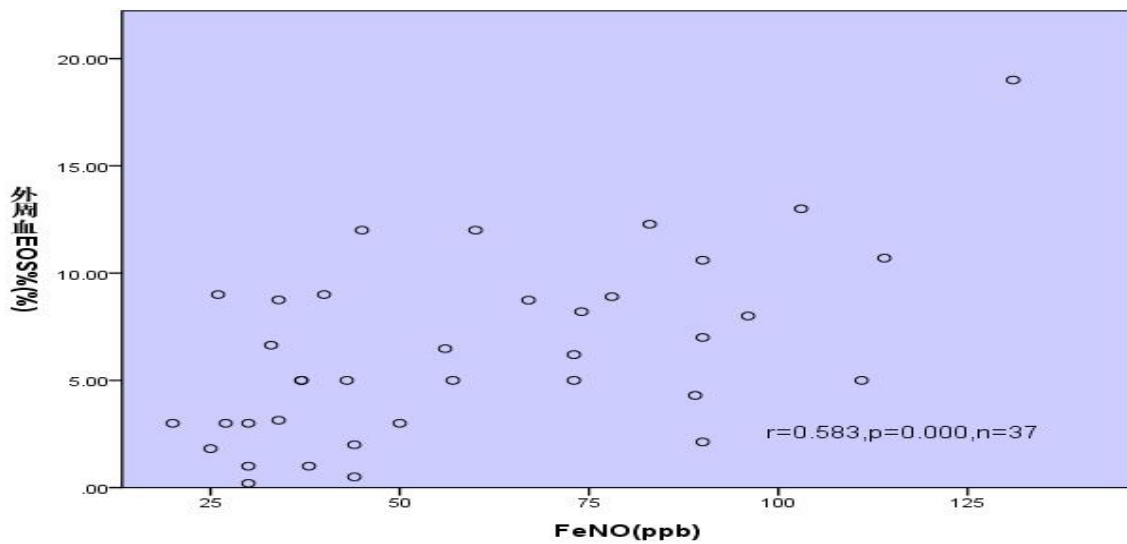


图 3 支气管扩张合并哮喘组 FENO 与外周血 EOS%相关性分析散点图

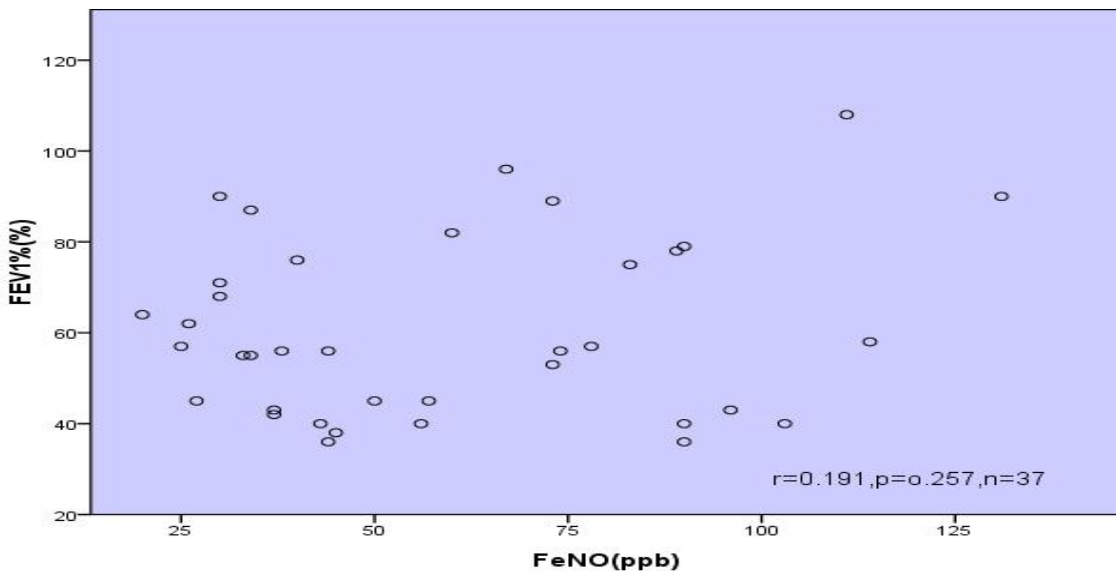


图 4 支气管扩张合并哮喘组 FENO 与 FEV1%相关性分析散点图

讨 论

(Discussion)

近年来,随着城市化进程的不断加快、环境污染的日趋严重,使得呼吸系统疾病的患病率逐年上升,而支气管扩张合并哮喘是呼吸系统疾病中较为特殊的慢性气道炎症,其发病率也不断升高。相关研究显示,支气管扩张患者发生哮喘的为2.7%-27%^[30]。由此可知,支气管扩张合并哮喘患者并不罕见,但与单纯支气管扩张和单纯哮喘相比较,临床工作中仍有较高的漏诊率、治疗不及时、预后差等特点。本研究通过探讨支气管扩张合并哮喘患者的特点,以期临床工作中支气管扩张合并哮喘的诊断提供一定的指导和借鉴。

本研究共纳入支气管扩张合并哮喘患者37例,单纯支气管扩张患者36例,单纯哮喘患者37例,发现三组患者在咳嗽、咳痰、气短的临床表现上无差异。支气管扩张合并哮喘组有过敏性病史者20例(54.19%),单纯哮喘组为18例(48.68%),而单纯支气管扩张组只是个别发生有5例(14.78%),研究表明支气管扩张合并哮喘组较单纯支气管扩张组更易发生个人过敏史,支气管扩张合并哮喘患者更易发生个人过敏史考虑可能与速发型或迟发型变态反应有关。支气管扩张合并哮喘患者的临床特点除固定部位湿啰音外,尚可闻及哮鸣音者28例(75.77%)、单纯哮喘组为26例(70.30%)明显高于单纯支气管扩张组(6例,16.76%)。支气管扩张合并哮喘患者肺部听诊更易闻及哮鸣音这可能是由于支气管扩张合并哮喘患者的气道易出现痉挛,空气进出气道时易发生湍流,因此肺部听诊可闻及哮鸣音。因此,这提示病史采集时要详细询问患者过敏史以及体格检查时要重视患者肺部听诊的特点对于支气管合并哮喘的诊断有一定帮助。

支气管扩张是慢性的气道炎症,病变范围较小时肺功能可正常,但是当患者支气管扩张病变范围较大时可出现阻塞性通气功能障碍,部分患者还可出现气道高反应性。本研究也证实了单纯支气管扩张患者(36例)肺功能较正常对照组有一定程度的下降,出现气流受限患者为9例(占25%),考虑可能是支气管扩张形成后,纤毛上皮破坏、反复的炎症感染,引起气道充血水肿、细胞浸润、肺组织的弹性回缩力降低,最终导致支气管管腔狭窄以及气道阻力的增加。哮喘的诊断的标准主要依据肺功能,多数患者的肺功能为可逆性气流受限,但是当哮喘患者控制较差时会出现不完全可逆的气流受限,阻塞性通气功能障碍也较为常见。但是,目前关于支气管扩张合并哮喘患者肺功能的特点研究相对较少。国外有关研究^[29]证实在吸入支气管舒张剂前肺功能比较支气管扩张合并哮喘患者与单纯支气管扩张患者FEV₁、FEV₁/FVC(%)差异无统计学意义;国内相关研究^[27]显示,在吸入支气管舒张药物前支气管扩张合并哮喘患者FEV₁%、FEV₁/FVC(%)比单纯支气管扩张的差。本研究进一步发现使用支气管舒张剂前肺功能支气管扩张合并哮喘组FEV₁、FEV₁(%)、FEV₁/FVC(%)、MMEF(%)与单纯支气管扩张组比较差异有统计学意义,提示支气管扩张合并哮喘患者的肺功能在使用支气管舒张剂前较单纯支气管扩张患者更差。原因可能是我国仍处于发展中阶段,医疗卫生服务水平有限,并且临床医师

对支气管扩张合并哮喘这类疾病缺乏重视,目前还存在较高的漏诊、误诊,在患者诊断明确时,往往肺功能已经严重下降。所以说,对于支气管扩张患者要及早行肺功能检查,有利于支气管扩张合并哮喘的早期诊断。

有学者在 1987 年首次发现血管内皮能够释放一种舒张血管的物质即 NO, NO 在机体的所有组织、器官中均可出现,但以肺组织、神经组织、血管内皮中分布较多, NO 在肺组织中具有扩张肺血管、传递信号以及舒张支气管的作用。近年来,大量研究发现 FENO 能反映气道的嗜酸性炎症程度,并且其与气道高反应性有关。本研究显示单纯支气管扩张组 FENO 表达水平与正常对照组表达水平无差异,支气管扩张合并哮喘组与单纯哮喘组 FENO 表达水平同样无差异,与 Feng-jia chen^[31]等人研究结果一致。并且本研究进一步发现支气管扩张合并哮喘组 FENO(59.51 ± 29.63)ppb 表达水平和单纯哮喘组 FENO(68.16 ± 24.75)ppb 表达水平明显高于单纯支气管扩张组及正常对照组,这与张爱兰^[32]等人研究结果类似。EOS 被认为是引起哮喘支气管粘膜损伤的重要炎症细胞,在哮喘患者疾病进展中起着非常重要的作用^[13],但是目前关于支气管扩张合并哮喘患者体内外周血 EOS%表达水平,鲜有文献报道。本研究进一步分析了四组患者外周血 EOS%表达水平,结果显示支气管扩张合并哮喘患者外周血 EOS%(6.34 ± 4.20)%和单纯哮喘组外周血 EOS%(7.07 ± 4.01)%表达水平明显高于单纯支气管扩张组外周血 EOS%(1.73 ± 1.31)%表达及正常对照组 EOS%(0.69 ± 0.74)%表达水平。但是支气管扩张合并哮喘组与单纯哮喘组,单纯支气管扩张组与正常对照组的外周血 EOS%表达水平比较无差异。单纯支气管扩张患者与正常对照组的 FENO、外周血 EOS%表达水平无差异,考虑单纯支气管扩张患者的发病机制可能与气道嗜酸性细胞炎性浸润的关系不大;而 FENO 和外周血 EOS%在支气管扩张合并哮喘患者中明显升高,考虑原因可能是支气管扩张合并哮喘患者体内仍然是以嗜酸性粒细胞为主的慢性气道炎症。本研究进一步行相关性分析发现,支气管扩张合并哮喘患者 FENO 表达水平与外周血 EOS%表达水平呈正相关关系,提示 FENO 联合外周血 EOS%在反映支气管扩张合并哮喘气道炎症方面具有重要意义,两者共同检测可能提高支气管扩张合并哮喘患者的检出率。研究还发现支气管扩张合并哮喘患者 FENO 表达水平与 FEV1%无明显关联,推测支气管扩张合并哮喘患者气道的炎性反应与气道阻塞的程度并非完全同步,并且临床工作中肺功能无阻塞, FENO 升高的现象也并不少见。然而,有学者有不同报道^[33],发现 FENO 与 FEV1%呈负相关关系。因此,有关于两者的相关性有待进一步大样本的研究实验进行验证。

综上所述,本研究通过分析支气管扩张合并哮喘患者临床表现、肺功能的特点并行 FENO、外周血 EOS%表达水平的检测,发现支气管扩张合并哮喘患者较单纯支气管扩张患者在临床表现上易发生个人过敏史、双肺听诊更易闻及哮鸣音,使用支气管舒张剂前肺功能更差, FENO 及外周血 EOS%表达水平明显升高。这提示临床工作中,对于支气管扩张患者在病史采集时应注重详细询问患者过敏史以及注意患者肺部的听诊特点。FENO、外周血 EOS%可用于辅助诊断支气管扩张合并哮喘。支气管扩张患者可出现气流受限,尤其对于一些肺功能提示存在气流受限的支气管扩张患者更要考虑到有合并了

哮喘的可能, 并应当尽早行 FENO 和外周血 EOS%表达水平的检测, 以免漏诊该类疾病, 延误病情导致肺功能持续的下降。由于本研究所选样本量较少, 并且不能定期追踪观察 FENO 在治疗后的动态变化, 同时对气道反应性检查来诊断支气管扩张合并哮喘患者会出现假阳性和阴性的可能, 因此关于支气管扩张合并哮喘这种疾病还需增加样本量进行进一步研究。

结 论

(Conclusion)

- 1.单纯支气管扩张患者肺功能较正常对照组差。单纯支气管扩张患者 FENO、外周血 EOS%检测值与正常对照组无差别。
- 2.支气管扩张合并哮喘患者较单纯支气管扩张患者临床表现更易出现个人过敏史，双肺听诊更易闻及哮鸣音，使用支气管舒张剂前肺功能更差，FENO 以及外周血 EOS%的水平明显偏高。
- 3.FENO 联合外周血 EOS%可用于辅助诊断支气管扩张合并哮喘患者。

参考文献

(References)

- [1]成人支气管扩张症诊治专家共识编写组,成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版)[J]. 中华危重症医学杂志:电子版,2012,5(5):310-329.
- [2]Kwak HJ, Moon JY, Choi YW, et al. High prevalence of bronchi-oasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. *Tohoku J Exp Med.* 2010,222(4):238-241.
- [3]Arzu B, Duygu O, Nevin U, et al. A neglected problem of developing countries:Noncystic fibrosis bronchiectasis [J].*Ann Thorac Med.*2009 Jan-Mar,4 (1):22-23.
- [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(2016 年版)[J].*中华结核与呼吸杂志*,2016,9(39):675-9.
- [5]Song WJ,Kang MG,Chang YS,et al.Epidemiology of adult asthma in Asia:toward a better understanding J I.Asia Pac Allergy,2014,4(2):75-85.
- [6]Akinbami LJ,Moorman JE,Bailey C,et al.Trends in asthma prevalence,health care use,and mortality in the United States,2001-2010[J].*NCHS Data Brief*,2012,(94):2-7.
- [7]Aminuddin F, Hackett TL,Stefanowicz D,et al. Nitric oxide synthase poly morphisms, gene expression and lung function in chronic obstructive pulmonary disease [J].*BMC Pulm Med*,2013,13(1):63-65.
- [8]Mitsuru Munakata.Exhaled Nitric Oxide (FENO) as a Non-Invasive Marker of Airway Inflammation.*Allergy International.* 2012,61:364-373.
- [9]Stang J,Couto M,Carlsen KH,et al.Increased bronchial parasympathetic tone in elite crosscountry and biathlon skiers:a rang crossover study.*British J Sports Med*,2015,49:56-9.
- [10]Dweik R A,Boggs P B, Erzurum SC,et al. An Official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications[J].*Am J Respir Crit Care Med*, 2011(184):603 -610.
- [11]BrzozowskaA,MajakP,Jerzyhska,J,etal.Exhalednitricoxiditriccorrelateswith 1L-2,MCP-1,PDGF-BB and TIMP-2 in exhaled breath condensate of children with refractory asthma[J].*Postepy Der-matol Alergol*,2015,32(2):107-113.
- [12]Kumawat K, Koopmans T, Gosens R. beta-catenin as a regulator and therapeutic target for asthmatic airway remodeling. *Expert Opin Ther Targets.*2014;18(9):1023-1034.
- [13]Maria Pedrosa,Nataly Cancelliere,et al.Usefulness of Exhaled Nitric Oxide for Diagnosing Asthma.*Journal of Asthma.*2010,47:818-820.
- [14]霍龙,范晓云,陆兆双,等,哮喘急性发作 FENO 与外周血嗜酸粒细胞及肺功能的相关性研究[J].*临床肺科杂志*,2014,4:582-588.
- [15]Sorkness RL, Dweik RA, Wenzel S, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma [J].*Am J Respir Crit Care*

- Med,2010,181(10):1035-1040.
- [16]浦晓雯,蔡孝楨,李晶,支气管扩张症患者不同程度肺功能受损临床分析[J].海南医学,2009,20(8):72-74.
- [17]Martinezfiarcia MAI de la Rosa Carnllo D, Sole-ataluna Jet al.Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-toevere chronic obstructive pulmonary disease. Am,Respir Crit Care Med,2013,15(187) :822-830.
- [18]孙灿,支气管扩张合并支气管哮喘的诊治分析.中国继续医学教育,2016, 8(4):88-89.
- [19]李玉玲,邢芳远,陈静,等,老年支气管扩张患者发病年限与铜绿假单胞菌感染、合并支气管哮喘的相关性,中国老年医学杂志,2015,2(35):644-8.
- [20]徐全富,林洁璐,翟介明,中国支气管扩张症诊治现状及面临的挑战[J].中国结核与呼吸杂志,2017,1(40):8-13.
- [21]Mao B,Yang JW,Lu HW,et al.Asthma and bronchiectasis exacerbation[J].Eur Respir J,2016,47(6):1680-1686.
- [22]董云丽,表面激素吸入对支气管扩张合并支气管哮喘的临床应用观察,guide of China Medicine, 2017, 15(9):64-65.
- [23]杨保华,支气管扩张合并支气管哮喘的诊治分析,中国现代药用,2016,10(20):195-197.
- [24]中华医学会呼吸病学分会雾化吸入疗法在呼吸系统疾病中的应用专家共识制定专家组,雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识[J].中华医学杂志,2016,9(96):2702.
- [25]翟林,支气管扩张合并哮喘患者呼出气一氧化氮的测定.临床医学.[J],2014,9:55-57.
- [26]Tsang KW,Leung R,Fung PC, et al. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis: correlation with clinical parameters. Chest 2002,121:88-94.
- [27]张海宁,张晴,张辉, 支气管扩张症合并哮喘患者 IL-4 和 IFN-r 的表达水平及临床意义 [J].临床肺科杂志,2017,3(22):573-574.
- [28]Foley SC,Hopkins NO, Fitzgerald MX,et al.Airway nitric oxide output is reduced in bronchiectasis. Respir Med 2007,101:1550-1553.
- [29] Menzies D,Holmes L, McCumesky G,et al. Aspergillus sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma[J].Allergy,2011,66 (5): 679-685.
- [30]Kang HR,Choi GS, Park SJ, et al. The effects of bronchiectasis on asthma exacerbation.[J].Tuberc Respir Dis,2014,77(5):209-214.
- [31]Chen FJ, Liao H, Huang XY, Xie CM,Importance of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of bronchiectasis accompanied with bronchial asthma.JThoracic,Dis 2016,8(5):992-999.
- [32]张爱兰,张茜茜,潘金兵,支气管扩张合并支气管哮喘患者呼出气一氧化氮的测定[J].医药论坛杂志,2014,6(35):92-94.
- [33]金芬华,杜俊华,戴元荣,等,支气管哮喘患者 FENO 与肺功能、诱导痰及外周血嗜酸性粒细胞比例等指标的相关性分析及其临床意义.[J]浙江医学 2016,38(17):1401-1405.

文献综述

(Review)

支气管扩张诊治的研究进展

【摘要】支气管扩张其病因、临床表现复杂多样，发病机制尚未完全明确，并且具有病程长、肺功能进行性下降等特点，给诊断带来一定的难度，在治疗时往往也效果不佳^[1]。近年来，在临床工作中发现支气管扩张与其他呼吸系统疾病不仅仅可以独立存在，还可以并存，使得诊断以及治疗更为复杂。本文将简要介绍支气管扩张在诊断、治疗以及呼吸系统合并症等方面的研究进展。

【关键词】支气管扩张；诊断；治疗；合并症

支气管扩张是一种常见的慢性呼吸系统疾病，是由于感染和阻塞引起的支气管和细支气管的不可逆性扩张。主要表现为反复咳嗽、咳痰、咯血^[1]。在美国，支气管扩张的患病率大约为 52.3/10 万^[2]。在我国，支气管扩张的死亡率约为 0.25/10 万^[3]。因此，支气管扩张是一种需要高度关注的呼吸系统疾病。

1. 支气管扩张的诊断

1.1 支气管扩张的病因

支气管扩张患者的病因复杂。在西方国家，免疫缺陷综合征、代谢异常和超微结构缺陷引起的支气管扩张较为常见。而在我国，既往感染是引起支气管扩张的主要病因^[4]。相关研究显示，支气管扩张患者的发病机制尚未完全明确^[5]。感染是支气管扩张主要的病因，主要的病原体为细菌、病毒、结核、麻疹、百日咳等，尤其是结核的感染。研究还发现结核引起的支气管扩张多发生于上叶的支气管，考虑其引流较好因此多表现为干性支气管扩张。其次免疫功能的异常也是引起支气管扩张发病的重要病因，有学者发现表现为免疫功能缺陷的支气管扩张患者高达 7-8%^[6]。因为免疫功能缺陷患者体内的保护性抗体较正常者明显减少因而易出现反复的气道感染，从而导致了肺组织以及结构的严重破坏^[7]，并且该类患者支气管扩张发病常见于两肺的中叶。另外，巨大气管-支气管症、先天性支气管软骨发育不全等先天性支气管发育异常，引起纤毛运动或者粘液排出障碍的囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍等， α 1-抗胰蛋白酶缺乏症等常染色体遗传病均可导致支气管扩张^[8]。

1.2 支气管扩张的发病机制

到目前为止支气管扩张的发病机制尚未完全明确。多数研究认为，感染及阻塞是导致支气管扩张发生的主要发病机制。感染等因素会引起支气管气道纤毛清除能力下降、分泌物的潴留，使肺组织弹性回缩功能降低，进而引起一定程度的气流阻塞^[9]。但是在支气管扩张早期，肺功能常常表现为正常，考虑这可能与人体肺具有强大的代偿功能有关，但是支气管扩张患者随着疾病病情的进展肺功能常表现为不同程度的改变^[1]。有研究指出^[10]，支气管扩张患者肺功能的改变与住院次数以及疾病的预后有很大关系。也有不少研究认为支气管扩张肺功能出现异常时可能是该患者病情进展合并出现了慢性阻

塞性肺疾病和哮喘等。另有研究显示急性加重的次数、铜绿假单胞杆菌的定植是影响支气管扩张患者肺功能损害的常见原因因素^[11]。因此，支气管扩张的患者应常规行肺功能检查，这可以帮助我们明确患者气道的气流受限，同时可以指导我们临床早期干预。

1.3 支气管扩张临床表现

支气管扩张患者临床表现多种多样。病情较轻的支气管扩张患者临床表现可无明显异常；然而病情较重的支气管扩张患者临床表现复杂。当支气管扩张作为综合症的诸多表现之一，其临床表现可能被掩盖，再者由于抗菌药物的广泛使用使得近年支气管扩张患者表现更不典型^[12]。其中结核引起的支气管扩张以咯血为其主要症状，可能是由于长期气道炎症刺激可引起支气管壁管壁血管增多、支气管内膜内的动静脉相互吻合可形成血管瘤最终可导致患者出现大量的咯血。另外，粗湿啰音是支气管扩张特征性的体征，1/3 的患者也可闻及哮鸣音或粗大的干啰音，有的可出现杵状指(趾)。并且不同病因、部位及分类的支气管扩张临床表现亦千差万别。

1.4 支气管扩张的辅助检查

1.4.1 血清学、微生物学、免疫学检测

我国支气管扩张的首要病因是感染，因此其应行相应的血液学检测，包括血球分析、C 反应蛋白、降钙素原、血沉等，疾病活动期以及感染期这些指标可相应升高，并且有学者认为囊状支气管扩张患者中性粒细胞百分比明显较高。病原学检查是必不可少的检测方法，应留取深部痰标本(不同日至少 3 次)可提高检测的阳性率。支气管扩张患者的致病菌主要是绿脓杆菌、流感嗜血菌。另外免疫缺陷病引起的支气管扩张患者免疫球蛋白可出现明显的降低，所以外周血免疫球蛋白测定也是必要的检测指标^[13]。并且一旦查明，应予以免疫替代治疗可预防或减慢疾病进展^[14]。

1.4.2 肺功能、肺部高分辨 CT、支气管镜检查

支气管扩张患者肺功能表现多样，因此有研究建议支气管扩张患者最好行肺功能检查^[1]。既往支气管碘油造影曾一度用于支气管扩张的诊断和病变范围的确定，但此法创伤性大，操作复杂且技术方法难以控制目前已被肺部高分辨率 CT(high resolution computerized tomography,HRCT) 所替代。随着 HRCT 在临床广泛应用，目前其被认为是诊断支气管扩张患者的金标准。HRCT 是目前诊断支气管扩张简便易行的工具，并且也可以进一步明确扩张的形态、部位^[15]。根据支气管扩张在 HRCT 上的影像学表现支气管扩张可分为：柱状支气管扩张、囊状支气管扩张、不规则支气管扩张。近年来，由于 HRCT 的大范围的使用，使得部分可能被漏诊的支气管扩张得以诊断明确。支气管镜检查并不作为诊断支气管扩张的常规辅助检查，仅当支气管扩张患者抗感染治疗的疗效欠佳时，这时可通过支气管镜检查来取得感染的病原学标本；另外，对于部分支气管扩张伴大量咯血患者可通过行支气管镜检查来确定出血的部位、评估手术范围^[16]。另外，可通过纤维支气管镜肺泡灌洗清除气道内的分泌物并直接进行病原学的培养，从而可指导选择敏感的抗菌药物，近年来常常用于支气管扩张合并感染的患者^[17]。

2. 支气管扩张的治疗

健康的教育以及适当锻炼对于支气管扩患者是有益的。其中对吸烟的支气管扩张的患者戒烟教育非常重要。一般通过常规的检查大多数支气管扩张患者均可以明确具体的病因，对因给予治疗可获得较好的疗效。除此之外，物理方法以及药物的方法排痰、抗感染、糖皮质激素以及外科手术同样是治疗支气管扩张的重要方法。

2.1 物理排痰

气道黏液高分泌是支气管扩张患者发生的主要原因。因此，对于支气管扩张患者尤其对于合并有分泌大量黏液的患者进行有效的祛痰治疗有助于避免反复感染从而延缓患者肺功能的进一步下降。其中物理排痰方法主要有锻炼肺功能(指导患者深呼吸、咳嗽)、拍击胸部等。另外体位引流排痰也是支气管扩张患者排痰治疗的重要措施，不同的患者不同的病灶可使用不同的排痰引流体位。除此之外，还可以使用促黏液排出的药物如促黏液排出的药物：去除呼吸道痰液的祛痰剂、调节黏液分泌的黏液调节剂、降低黏液黏稠度的化痰剂以及黏液动力学促进剂。

2.2 支气管扩张剂

近年来，大多数学者针对支气管扩张的气流阻塞使用支气管扩张剂进行有效治疗，发现此种药物不仅可以缓解患者的气急症状，也利于痰液的排出。支气管扩张剂主要有两大类：抗胆碱能药和 p2 受体激动剂。其中抗胆碱能药物可减轻支气管扩张患者因刺激迷走神经释放乙酰胆碱所引起的支气管的痉挛。p2 受体激动剂可引起气道舒张，减少炎症介质的释放，减弱炎症反应对气道上皮的破坏并且可以抑制胆碱能神经递质的传递，促进气道排痰。

2.3 抗感染以及糖皮质激素

抗感染药物的应用是目前治疗该类疾病最常用的一大类药物。主要方法包括：全身使用或者雾化吸入抗生素。多数研究显示，支气管扩张患者急性加重期可全身使用抗生素治疗，但长期或长疗程的抗生素治疗对病死率也有一定的影响，目前并不推荐长期使用抗生素，一般建议给予两周的疗程^[18]。雾化抗生素也成为目前研究的新方向，因为局部雾化使用使药物于局部达到高浓度从而减轻了全身使用的不良反应，但不少患者可出现气道痉挛等不适，因此对于支气管扩张患者是否雾化吸入抗生素还需进一步研究。大环内酯类的药物因其具抗菌、抗炎作用，近年来在临床中普遍使用，一项五年的研究发现，大环内脂类药物可以减少痰量、急性发作次数^[19]。目前支气管扩张患者长期应用 ICS 效果尚未明确，大多学者认为对于有明显气道阻塞、存在气道高反应的患者可以给予适量的 ICS^[20]；但不少研究提示并不能改善患者肺功能及急性加重的频率并且激素的应用可诱发体内真菌的感染。

2.4 中性粒细胞靶点

中性粒细胞弹性蛋白酶是一种丝氨酸蛋白酶。其不仅能够导致细胞外基质、蛋白质的降解还能破坏肺组织及气道管壁。由此可见，抑制中性粒细胞的弹性蛋白酶活性可以防治肺组织损伤以及疾病的的进一步进展^[21]。目前有研究表明，中性粒细胞弹性蛋白酶活性抑制剂 Azd9668，对于支气管扩张患者口服一月可使支气管扩张患者的肺功能能

够改善^[22]。但是目前有关该类药物治疗支气管扩张这类疾病的相关研究相对少见，还需进一步进行研究。

2.5 手术治疗

外科手术(肺段支气管切除术、肺叶切除)是治疗支气管扩张的有效方法，手术常常用于咯血、严重的感染且病变仅累及一个或者是两个肺叶的患者^[23]。全胸腔镜肺叶切除手术与常规开胸手术相比，能够缩短手术及住院时间，降低并发症发生几率，并且完全可以获得开胸手术所有的治疗效果，安全性更高^[24]。甚至有不少学者建议，对于只要无手术禁忌症的支气管扩张患者均可进行相关的手术治疗，可以从根本上治愈支气管扩张。另外，支气管扩张患者疾病进展到最后常常并发出现大咯血，并且大咯血常常成为多数危重患者的主要死亡原因，随着而出现的支气管动脉栓塞术，近年来已经成为临床工作中治疗大咯血的主要手段^[25]，但是进行支气管动脉栓塞手术时也要注意到有脊髓损伤或截瘫的危险。另外，随着医疗科技的快速发展，近年来，对于支气管扩张病情危重的患者肺移植也为一种有效的干预措施。

3. 支气管扩张与呼吸系统相关疾病

3.1 支气管扩张与慢性阻塞性肺疾病

既往大多研究认为支气管扩张与慢性阻塞性肺疾病是两个独立不相关的疾病，但是近年来临床工作中，越来越多的研究发现慢性阻塞性肺疾病与支气管扩张不仅可以独立存在，还可以共同存在^[26]。有研究还指出对于支气管扩张患者当其肺功能提示存在气流受限时常常提示着该类患者疾病的预后不好；当慢性阻塞性肺疾病患者的 HRCT 出现支气管扩张的征象时这时可以认为这是其多数表型中的一种^[27]。2014 年起，慢性阻塞性肺疾病全球倡议正式将支气管扩张列为慢性阻塞性肺疾病的合并症之一，并且支气管扩张可以影响慢性阻塞性肺疾病的自然病程^[28]。当两者合并易出现引流不畅，肺功能下降显著，急性发作更易发生，预后更差^[29]。另有研究指出，吸烟、高龄是支气管扩张患者易于发展成为慢性阻塞性肺疾病的危险因素。

3.2 支气管扩张与哮喘

支气管扩张合并哮喘是呼吸系统疾病的一个特殊类型。此类型的特点有类似哮喘的家族及个人过敏史，同时还有支气管扩张的肺部感染症状和体征。临床上对这两种疾病虽然都有其相应的诊断标准，但当两者合并时易被误诊。原因主要是当哮喘的临床表现不典型，支气管扩张症状明显时，容易掩盖哮喘症状，从而仅诊断为支气管扩张，而忽略哮喘的存在，因此在临床上对该类疾病需仔细观察加强鉴别，以免延误诊断及治疗。两者并存发生机制尚未完全明确。一种观点认为，支气管扩张发生后，细菌易于定植、分泌物易于滞留，可引起气流受阻刺激机体引起哮喘；另一种观点则认为，哮喘发生之后可导致气道的痉挛、阻塞，反复作用可形成支气管扩张。两者互为因果。有学者认为支气管扩张患者发病时间越长，更易合并哮喘，症状表现就更为复杂，急性加重更为常见，并且更不易治愈^[30]。另有研究显示，发病年龄、病变范围、病程是决定支气管扩张是否合并哮喘的重要因素。由于支气管扩张合并哮喘的发病机制尚未完全明确，给诊断与治

疗均带来了困难^[31]。目前支气管扩张合并哮喘的治疗，除常规抗感染、化痰等对症治疗外，是否加用 ICS 药物治疗，争议颇大。一些学者认为激素的应用会增加支气管扩张患者感染及感染扩散；但有学者认为，ICS 虽不能改善患者的肺功能，但可以减少痰液的分泌。但近些年来越来越多的研究表明一定剂量的 ICS 对支气管扩张合并哮喘患者来说是安全有效的。并且 p2 受体激动剂和糖皮质激素联合使用具有协同抗炎以及解痉平喘作用，并且能促进患者肺功能的改善、提高患者的生活质量。目前大多研究认为传统的单纯支气管扩张药物治疗的效果较差，而抗哮喘药物以及抗支气管扩张药物联合治疗则相对效果较好，临床应用价值的会更高。

4. 小结

总之，支气管扩张是目前易被忽视和低估的疾病，我国支气管扩张的患病率大大升高。其病因、临床表现复杂，发病机制尚未完全明确。但近年发现支气管扩张与呼吸系统其他疾病常常可以合并存在，诊断虽然主要依靠 HRCT，但也要注重肺功能等其他检查的应用。其治疗除了使用支气管扩张药物治疗外，抗炎药物治疗不仅能改善肺功能还可以减少痰量、急性发作次数。医务人员要给予支气管扩张更多的关注。

参考文献

(References)

- [1]成人支气管扩张症诊治专家共识编写组,成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版).中华危重症医学杂志:2012,5(5):315-328.
- [2]Seitz AE,Olivier KN,Steiner CA,et al.Trends and burden of bronchiectasis associated hospitalizations in the United States, 1993-2006.Chest.2010 Oct,138(4):944-9.
- [3]李晓燕,胡楠,黄正京等.2004-2005年中国居民呼吸系统疾病死亡水平及构成[J].中华预防医学杂志,2010,44(4):298-302.
- [4]Cobanoglu U,Yalcinkaya I,Er M,Isik AF,Sayir F,Mergan D. Surgery for bronchiectasis: The effect of morphological types to prognosis. Ann Thorac Med 2011,6:25-32.
- [5]Suarez-Cuartin G,Chalmers JD,Sibila O.Diagnostic challenges of bronchiectasis. Respire Med,2016,116: 70-77.
- [6]王黎君,胡楠,万霞等.中国人群伤害死亡状况与变化趋势[J].中华预防医学杂志,2010,44(4): 309-313.
- [7]Touw CM,van de Ven AA,de Jong PA,et al.Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency[J].Pediatric:Allergy immunol, Pediatric,2010,21(5):793-805.
- [8]何雄平,戴路明,不同原因引起的支气管扩张影像学特点浅析,国际呼吸杂志,2017,37(3),236-239.
- [9]Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Mol immunology.2013 Aug,55(1):27-34.
- [10]Martinezfiarcia MAI de la Rosa Carnllo D, Sole-ataluna Jet al.Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate severe chronic obstructive pulmonary disease. Am,Respire Crit Care Med,2013,15(187): 823-831.
- [11]黎惠珍.支气管扩张症患者不同程度肺功能受损的临床研究[J].临床和实验医学杂志. 2013,12(5):346-347.
- [12]Rademacher J,Welte T.Bronchiectasis diagnosis ch Arztebl Int.E,HolmesPW.Cofadult bronchiectand treatment. Dts.2011,108(48):809-815.
- [13]Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax.2010,65(11):51-58.
- [14]李訔,李久荣,高金明.北京协和医院136例支气管扩张症住院患者临床特征分析[J].中国医学科学院学报,2014,36,(1): 61-67.
- [15]徐小勇,施毅,支气管扩张的诊断和治疗进展,中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(2):186-7.
- [16]尚愚,李雪莉,支气管肺泡灌洗治疗支气管扩张合并感染临床分析,中国实用医药,2017,12(14):115-116.

- [17]Khan M H.Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in suspected sputum smear negative pulmonary tuberculosis cases at microscopy centre under [J].International Journal of Medical Science & Public Health,2014,3(1):31-34.
- [18]Roberts ME, Lowndes L, Milne DG, et al. Socioeconomic deprivation, read missions, mortality and acute exacerbation of bronchiectasis. Intern Med J,2012,42(6):e129-e136.
- [19]武文娟, 张国俊, 大环内酯类抗菌药物在支气管扩张症中的应用. 检验医学与临床. 2017, 14(10):1513-1516.
- [20]Wei Ping ,Yang Jw,Lu Hw,et al.Combined inhaled coreised and long-acting p2-adrenergicagonist therapy for non cystic fibrosis bronchiectasis with airflow limitation an observational study[J].Medicine,2016,95(42):e5116.
- [21]Stockley R, De Soyza A, Gunawardena K, et al. Phase II study of a neutrophil elastase inhibitor (AZD9668) in patients with bronchiectasis. Respir Med,2013,107(4): 524-533.
- [22]De Soyza A, Pavord I, Elborn JS, et al. A randomised, placebocontrolled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis. Eur Respir J, 2015, 46(4):1021-1032.
- [23]Fan LC ,Liang S,L hw,et al.Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis:a meta nanlysis [J].Sci Rep,2015,5:17382.
- [24]乃峰,全胸腔镜肺叶切除术治疗支气管扩张症的临床效果分析[J].中国继续医学教育,2015,7(33):111-112.
- [25]杨帆, 何杰, 代文静, 等. 支气管动脉栓塞术治疗支气管扩张大咯血的临床疗效评价, 中华肺部疾病杂志,2016,9(3):311-313.
- [26]Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC,et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. Ann Am Thorac Soc,2015,12(12):1764-1770.
- [27]文富强, 曾妮, 支气管扩张症-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征研究进展, 西部医学, 2017,29(1):1-4.
- [28]Martinez-Garcia MA,de la Rosa Carrillo D,Soler-Catalufia Jet a1.Prognostic value of bronchiectasis inpatients:with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease[J].Am J Respir Crit Care Med,2013,187:823-831.
- [29]Mao B ,Lu HW,LiMH,et al.The existence of bronchiectasis predicts woress prognosis in patients with COPD[J].sci Rep,2015,5:10961-5.
- [30]彭丹, 侯欣. 支气管扩张合并支气管哮喘 32 例临床分析 [J]. 陕西医学杂志, 2012,07:810-811.
- [31]董云丽, 表面激素吸入对支气管扩张合并支气管哮喘的临床应用观察, guide of China Medicine, 2017, 15(9):64-65.

知情同意书

尊敬的先生/女士：您好！

您将被邀参加一项临床研究。本知情同意书提供给您一些信息以帮助您决定是否参加此项临床研究。请您仔细阅读，如有任何疑问请向负责该研究的研究员提出。您参加本项研究是自愿的，本次研究通过本院的伦理审查委员会审查。

研究课题：FENO 和外周血 EOS%在诊断支气管扩张合并哮喘中应用探讨

研究机构：

主要研究员：

本课题采用前瞻性研究，探讨 FENO 和外周血 EOS%在诊断支气管扩张合并哮喘鉴别诊断临床应用价值，使该技术更加合理有效地服务于临床。

本研究将客观的记录您的一般资料，包括：性别、年龄、身高、体重，并了解您的疾病史，参与调查的不会占用您太多的时间，且不会给您带来任何的风险，而您将得到免费的肺功能检查、FENO 检查、外周血检查，在研究的过程中我们需要采集一些您的标本，将由专业人员为您取样，您的样本仅用于本课题的研究。

如果您决定参加本项研究，您参加的试验及在试验中的个人资料均属保密。您的血液标本将以研究编号代替您的姓名。您的信息将不会透露给研究小组以外的成员，除非得到您的许可，所用的研究员都被要求对你的身份保密。您的资料将保存入本研究的档案，仅供研究人员查阅，必要时，政府管理部门或伦理审查委员会的成员按规定可以在研究单位查阅您的资料。本项研究研究结果发表时，将不会披露您个人的任何资料。如果您因任何原因不同意接受本次调查，可以在研究的任何阶段选择退出，不会因此受到任何不公正的待遇或责任追究。

如您已阅读并理解本知情同意书，并完全自愿参加本调查，请您在以下参加者签名栏中签字，并填写调查日期。

非常感谢您的参与！

参加者签名：

日期：

研究者签名：

日期：

致 谢

三年的时光转瞬即逝，我想这三年将是最怀念的时光，我生命中最美好的三年得到了师长、同学、家人的无私帮助，再次诚挚的想全体老师和同学表达本人最真诚的谢意！

首先衷心的感谢我的导师许西琳教授，感谢她对我学业上的悉心教导和在生活上关怀备至。她认真负责、勤奋严谨的科学态度深深感染了我，激励我不断前进，教会我许多为人处世的道理。我由衷的感谢许西琳教授三年来对我的教导和帮助，使我能如此顺利的完成学业和课题研究。

感谢高老师、卢老师在临床工作以及课题方面的帮助；感谢师兄、师姐、师妹在学习及生活中的帮助及爱护。

感谢所有给予我帮助及鼓励的老师、同学、朋友和亲人们！

作者简介

豆雪芹，女，生于 1992 年 11 月，籍贯新疆伊宁。2015 年毕业于河南科技大学医学院临床医学专业，获医学学士学位。2015 年 9 月起在石河子大学医学院呼吸内科专业学习。

在校期间发表的文章

(1) 豆雪芹, 刘冬, 许西琳, 等. FENO 和外周血 EOS%在支气管扩张合并哮喘中的诊断价值[J]. 现代临床医学, 已收录。

(2) 豆雪芹, 骆树新, 许西琳, 等. 支气管扩张合并哮喘中 FENO 水平及与外周血 EOS%、FEVI%相关性的研究[J]. 现代临床医学, 已收录。

石河子大学硕士研究生学位论文


导师评阅表

研究生姓名	豆雪芹	学制	3 年
专业	内科学	研究方向	呼吸系统疾病

学术评语:

该生课题为《FENO 和外周血 EOS%在诊断支气管扩张合并哮喘中应用探讨》，本课题通过探讨 FENO 和外周血 EOS%在支气管扩张合并哮喘中的临床价值，得出 FENO 和外周血 EOS%可作为协助支气管扩张合并哮喘诊断的重要检测指标，尤其对于支气管扩张伴气道阻塞患者更应考虑合并有哮喘的可能，尽早行 FENO 和外周血 EOS%检测，以免该类疾病的漏诊。

本研究立意新颖，构思严谨，实验设计完整、合理，技术路线清晰，结果真实、可靠。该研究生具备严肃的科学态度和严谨求实的科研作风，科研动手能力强，勤奋钻研，善于思考，论文撰写观点明确，论据充分，条理性和逻辑性强。同意硕士学位论文提交答辩委员会进入答辩过程。

指导教师签字: 

2018年 5月 31日