

慢性阻塞性肺疾病临床表型与中医证型相关性研究

朱海¹, 黄昕雯², 杨荣源¹, 李际强¹

1. 广东省中医院, 广东 广州 510120; 2. 祈福医院, 广东 广州 511495

[摘要] 目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床表型与中医证型的相关性。方法: 收集于本院就诊的 513 例 COPD 患者的病例资料, 采用横断面调查研究法设计信息采集表, 在对表型特征、证候特征分别进行聚类及描述性统计后, 再进行二者的相关性分析。结果: 气道病变为慢性支气管炎、有肺气肿、炎症反应至少 1 项为阳性、无二氧化碳潴留等在 COPD 患者中所占比例较高。慢性支气管炎、肺气肿均存在于 4 类临床表型中, 对区分不同类别的多维表型意义不大, 而年龄、身高质量指数(BMI)、急性加重次数、COPD 自我评估测试问卷(CAT)评分则有助于区分不同的多维表型。经聚类分析后, 中医证型可划分气阴两虚、痰热瘀阻证, 脾肾阳虚、痰浊阻肺证, 脾肾气虚、痰浊阻肺证, 脾肾阳虚、痰浊瘀阻证 4 类。临床表型 2 与气阴两虚, 痰热瘀阻证呈正相关 ($r=0.90, P=0.042$), 临床表型 4 与脾肾阳虚、痰浊瘀阻证呈正相关 ($r=0.113, P=0.010$)。气阴两虚, 痰热瘀阻证与吸烟指数呈正相关 ($r=0.133, P=0.010$); 脾肾气虚, 痰浊阻肺证与支气管壁增厚呈正相关 ($r=0.108, P=0.015$); 脾肾阳虚, 痰浊瘀阻证与肺气肿呈负相关 ($r=-0.122, P=0.006$)。结论: COPD 患者某一临床表型要素特征相同的患者, 在其他要素方面可能存在明显的差异。COPD 临床表型与中医证型之间有一定的相关性, 对制定中西医结合个体化治疗方案有一定的参考价值。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病(COPD); 临床表型; 中医证型; 相关性

[中图分类号] R563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2016)10-0056-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.10.022

一项多中心、大样本的流行病学调查显示, 我国 40 岁以上人群中慢性阻塞性肺疾病(COPD)的患病率高达 8.2%, 每年约有几百万 COPD 患者反复发生急性加重(AECOPD), 因 COPD 死亡的人数更是每年高达 100 万^[1]。随着慢性阻塞性肺疾病全球倡议机构(GOLD)颁布的《慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略》的不断更新, 人们已经认识到 COPD 患者在临床表现、生理学、影像学、对治疗的反应、肺功能下降速度和死亡等方面均存在明显的异质性。这就需要通过一定的方法对疾病进行细分, 再对患者实施针对性治疗。临床表型概念的提出有助于阐明 COPD 患者之间的差异, 辅助解决上述问题。另外, 基于对表型整体观、可塑性、异质性、个体化等特征的认识, 本研究团队已从理论层面分析了中医证候与 COPD 临床表型之间的联系^[2]。为进一步探讨二者之间的相关性, 笔者从临床实践出发, 进行了归纳、分析和总结。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月—2014 年 2 月于广东省中医院急诊、呼吸科就诊的 513 例 COPD 患者为研究对象。男 399 例, 女 114 例; 年龄 48~94 岁, 平均(76.4±8.2)岁; 病

程 3~15 年, 平均(9.62±4.37)年; 身体质量指数(BMI) 13.15~24.31。

1.2 诊断标准 符合《慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2011 年修订版解读》^[3]中 COPD 的诊断标准, 肺功能检查吸入支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁/FEV)₀<70%, 即可确诊。若未行肺功能检查, 且年龄>40 岁, 则结合呼吸困难、慢性咳嗽、接触危险因素、COPD 家族史等进行诊断。

1.3 辨证标准 参照《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准》^[4]中肺脾气虚、肺肾气虚、肺肾气阴两虚以及痰热壅肺、痰浊阻肺、血瘀证等证候的辨证标准, 进行单独或兼夹证辨证。

1.4 纳入标准 ①符合以上诊断标准和辨证标准; ②能配合完成调查问卷; ③患者自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①有智力障碍、认知损害、精神或心理疾患等, 不能对自身病史及症状进行合理表述者; ②依从性差者。

2 研究方法

采用横断面调查研究法, 设计信息采集表, 内容包括临床表型要素和中医证候要素。临床表型要素包括吸烟指数、改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(mMRC)评分、COPD 自我评

[收稿日期] 2016-06-17

[基金项目] 广东省科技计划项目(2014KT1505); 国家中医临床研究基地业务建设科研专项项目(JDZX2012034)

[作者简介] 朱海(1973-), 女, 副主任医师, 主要从事呼吸内科临床与研究工作。

[通讯作者] 李际强, E-mail: lijiaqiangjizhen@163.com。

估测试问卷(CAT)评分、急性加重次数、COPD 综合评估、气道病变、气道高反应性、肺气肿、炎症反应状况、机体缺氧状况、二氧化碳潴留状况、合并症情况；中医证候要素包括：望、闻、问、切四诊信息。收集 COPD 患者上述各项相关信息并建立数据库。

3 统计学方法

采用 PASW Statistics 18.0 统计学软件建立数据库并分析数据。采用 K-mean 聚类方法，分别对 COPD 的临床表型及中医证型进行聚类分析。计数资料以频数及率表示，采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析方法分析临床表型与中医证型之间的相关性。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 研究结果

4.1 临床表型要素的出现频数与百分比 见表 1。气道病变为慢性支气管炎、有肺气肿、炎症反应至少 1 项为阳性、无二氧化碳潴留等在 COPD 患者中所占比例较高。

表1 临床表型要素的出现频数与百分比

项目	变量	频数(次)	百分比(%)
年龄(岁)	~60	31	6.0
	61~	77	15.0
	71~	239	46.6
	81~	166	32.4
	~18.49	108	31.3
BMI	18.50~	173	50.1
	24.00~	64	18.6
吸烟指数 [年*(支数/天)]	0~299	156	30.4
	300~999	200	39.0
mMRC评分(分)	1000~3000	157	30.6
	~1	111	21.6
	2	234	45.6
	3	119	23.2
	4	49	7.6
CAT评分(分)	~10	68	13.2
	11~	200	39.0
	21~	207	40.4
	31~	38	7.4
	≤1	245	47.8
急性加重次数(次/年)	2~3	209	40.7
	≥4	59	11.5
	A	53	10.4
COPD综合评估	B	160	31.0
	C	32	6.3
	D	268	52.2
	气道病变	慢性支气管炎	427
	支气管扩张	78	15.2

(上接表1)

项目	变量	频数(次)	百分比(%)
气道病变	支气管壁增厚	6	1.2
	没有气道病变	77	15.0
	有且仅有1种气道病变	362	70.6
	有且仅有2种气道病变	73	14.2
	存在3种气道病变	1	0.2
气道高反应性	支气管哮喘	45	8.8
	嗜酸性粒细胞比例增高	12	2.3
肺气肿	支气管哮喘+嗜酸性粒细胞比例增高	4	0.8
	有肺气肿	429	83.6
炎症反应状况	无肺气肿	84	16.4
	白细胞计数升高或下降	203	39.6
	中性粒细胞计数升高	278	54.2
	降钙素原(PCT)升高	207	40.4
	C-反应蛋白(CRP)升高	300	58.5
	血沉(ESR)升高	169	32.9
	至少1项结果为阳性	425	82.8
	氧分压(PaO ₂)<60 mmHg	106	20.7
	男:血红蛋白>175 g/L	12	2.4
	女:血红蛋白>155 g/L	117	22.8
二氧化碳潴留状况	以上2项中至少1项阳性	156	30.4
	二氧化碳潴留	357	69.6
	无二氧化碳潴留	270	52.6
	心血管疾病	20	3.9
合并症情况	肺恶性肿瘤	199	38.8
	肺部感染	3	0.6
	肺结核	38	7.4
	糖尿病等代谢综合征	29	5.7
	肾功能异常	19	3.7
	骨质疏松	6	1.2
	焦虑、抑郁		

注：因部分病例未提供身高或体重，所以计算 BMI 时病例总数不为 503。

4.2 临床表型聚类分组频数与表型要素统计 见表 2。选择以上对多维表型有意义的要素作为变量，用 K-mean 聚类法反复进行分析，聚类数从 2~8 反复进行对比。最终选择“全身炎症反应、慢性支气管炎、支气管扩张、支气管壁增厚、肺气肿、支气管哮喘、吸烟指数、BMI、mMRC 评分、CAT 评分、每年急性加重次数、机体缺氧、二氧化碳潴留、合并症总数、年龄”作为变量且聚为 4 个表型分类。结果表明，慢性支气管炎、肺气肿均存在于 4 类临床表型中，对区分不同类别的多维表型意义不大，而年龄、BMI、急性加重次数、CAT 评分则有助于区分不同的多维表型。

表 2 临床表型聚类分组频数与表型要素统计

类别	频数(次)	百分比(%)	临床表型要素
临床表型 1	57	11.1	慢性支气管炎, 肺气肿, 年龄 > 80 岁, BM ≥ 24, 频发急性加重, CAT 评分 11 ~ 20
临床表型 2	85	16.6	慢性支气管炎, 肺气肿, 年龄 > 80 岁, BM 18.5 ~ 23.9, 频发急性加重, CAT 评分 > 20
临床表型 3	96	18.7	慢性支气管炎, 肺气肿, 年龄 < 80 岁, BM < 18.5, 频发急性加重, CAT 评分 11 ~ 20
临床表型 4	69	13.4	慢性支气管炎, 肺气肿, 年龄 < 80 岁, BM 18.5 ~ 23.9, 无频发急性加重, CAT 评分 ≤ 10

4.3 中医证型聚类分组频数与证候要素统计 见表 3。将中医四诊所得的 94 项中医证候要素作为变量, 剔除 10 例无可用中医证候要素且未进行辨证的病例, 对信息完整的 503 例患者的资料, 采用 K-mean 聚类法反复进行分析, 聚类数从

2~8 反复进行对比。由 2 名经验丰富的临床医生结合证候要素选择聚为 4 类, 并给出聚类证型, 分别为气阴两虚、痰热瘀阻证, 脾肾阳虚、痰浊阻肺证, 脾肾气虚、痰浊阻肺证, 脾肾阳虚、痰浊瘀阻证。

表 3 中医证型聚类分组频数与证候要素统计

证型类别	频数(次)	百分比(%)	中医证候要素
气阴两虚、痰热瘀阻证	180	35.1	神疲、形体消瘦、活动后气促、阵发咳嗽、痰量多、痰色黄白、痰黏、发热恶寒、渴喜冷饮、口苦、纳眠差、舌暗红、苔黄、脉数、脉弦、脉滑
脾肾阳虚、痰浊阻肺证	124	24.2	神疲、活动后气促、阵发咳嗽、痰量多、痰色白、痰黏、水肿、纳眠差、舌淡或淡暗、舌胖、苔白、脉细、脉沉、脉滑
脾肾气虚、痰浊阻肺证	76	14.8	神疲、形体消瘦、活动后气促、间中咳嗽、痰量中等、痰色白、痰黏、渴喜热饮、纳眠差、尿频、舌暗红、苔厚腻、脉弦、脉滑
脾肾阳虚、痰浊瘀阻证	123	23.9	神疲、活动后气促、间中咳嗽、痰量少、痰色白、痰黏、水肿、渴喜热饮、纳眠差、舌暗淡、苔白、脉细、脉沉、脉滑

4.4 临床表型与中医证型相关性分析 见表 4。临床表型 2 与气阴两虚、痰热瘀阻证呈正相关($r=0.90$, $P=0.042$), 临床表型 4 与脾肾阳虚、痰浊瘀阻证呈正相关($r=0.113$, $P=0.010$)。

表 4 COPD 临床表型与中医证型相关性分析

中医证型	临床表型 1	临床表型 2	临床表型 3	临床表型 4
气阴两虚、 痰热瘀阻证	r 值 0.000	0.090	0.066	-0.014
	P 值 1.000	0.042	0.135	0.743
脾肾阳虚、 痰浊阻肺证	r 值 -0.011	-0.080	-0.061	-0.036
	P 值 0.799	0.070	0.169	0.419
脾肾气虚、 痰浊阻肺证	r 值 -0.043	0.021	0.039	-0.068
	P 值 0.335	0.639	0.377	0.125
脾肾阳虚、 痰浊瘀阻证	r 值 0.048	-0.054	-0.047	0.113
	P 值 0.274	0.224	0.288	0.010

4.5 临床表型要素与中医证型相关性分析 见表 5。气阴两虚、痰热瘀阻证与吸烟指数呈正相关($r=0.133$, $P=0.010$); 脾肾气虚、痰浊阻肺证与支气管壁增厚呈正相关($r=0.108$, $P=0.015$); 脾肾阳虚、痰浊瘀阻证与肺气肿呈负相关($r=-0.122$, $P=0.006$)。

5 讨论

近年来, COPD 临床表型的研究在国内外受到广泛关注, 但因 COPD 患者病情复杂, 多数情况下可能同时表现出几种表型。若仅从单一表型角度进行判断, 必然不能满足临床诊疗

的需求。由此, 较多研究者已提出建立 COPD 多维表型的策略。本研究纳入的 COPD 临床表型要素主要包括年龄、BMI、吸烟指数、mMRC 评分、CAT 评分、急性加重次数、COPD 综合评估、气道病变、气道高反应性、肺气肿、炎症反应情况、机体缺氧状况、二氧化碳潴留状况及合并症情况, 体现了多维表型的概念。COPD 临床表型聚类分析结果表明, 慢性支气管炎、肺气肿在 COPD 患者中的发生率均非常高, 且均存在于 4 类临床表型中, 但对区分不同类别的多维表型意义不大, 而年龄、BMI、急性加重次数、CAT 评分则有助于区分不同的多维表型。

实际上, 聚类分析应用于 COPD 多维表型的大样本研究早已有研究报道, Burgel PR 等^[9]纳入 322 例 COPD 病例, 选取与疾病相关的 8 个变量(年龄、吸烟指数、FEV₁% pred、BMI、急性加重次数、呼吸困难评分、健康状态 SGRQ 评分、抑郁状态评分)。应用聚类分析的方法分为 4 类: 年轻/重度/低体重组、年轻/中度/正常体重组、老年/轻度/超重组、老年/中度/超重组。其结果与本研究结果具有共性, 提示具有某一种相同表型要素特征的患者, 在其他表型要素方面可能存在明显的差异, 故研究多维表型对于 COPD 的诊治及评估具有重要意义。

另外, 基于 COPD 的临床表型与中医证型的分类方法有相似之处, 有研究者提出可以借鉴临床表型研究的方法开展 COPD 的中医证候研究, 或者将表型研究与中医证候研究相结

表 5 临床表型要素与中医证型相关性分析

临床表型要素	气阴两虚、痰热瘀阻证		脾肾阳虚、痰浊阻肺证		脾肾气虚、痰浊阻肺证		脾肾阳虚、痰浊瘀阻证	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
炎症反应组	0.085	0.053	- 0.033	0.656	- 0.014	0.751	- 0.047	0.286
慢性支气管炎	0.024	0.591	0.022	0.622	0.011	0.806	- 0.066	0.137
支气管扩张	0.064	0.147	- 0.011	0.807	- 0.008	0.848	- 0.047	0.287
支气管壁增厚	- 0.004	0.928	- 0.019	0.667	0.108	0.015	- 0.661	0.167
肺气肿	0.005	0.906	0.065	0.140	0.066	0.136	- 0.122	0.006
支气管哮喘	- 0.011	0.797	- 0.014	0.750	0.065	0.144	- 0.077	0.080
吸烟指数分组	0.133	0.010	- 0.042	0.340	- 0.008	0.854	- 0.071	0.106
BM	- 0.040	0.460	- 0.029	0.594	0.030	0.580	0.033	0.543
mMRC 评分	- 0.029	0.518	- 0.008	0.864	0.014	0.744	0.008	0.854
CAT 评分	- 0.013	0.765	0.012	0.779	0.034	0.444	- 0.046	0.303
急性加重次数	0.007	0.871	0.646	0.296	0.006	0.897	- 0.056	0.209
机体缺氧	- 0.034	0.456	0.029	0.532	0.044	0.335	- 0.025	0.584
PaCO ₂ >50 mmHg	- 0.045	0.327	0.087	0.057	- 0.209	0.522	- 0.021	0.652
合并症总数	- 0.069	0.121	0.056	0.202	0.035	0.424	0.011	0.807
年龄	- 0.052	0.238	0.006	0.894	- 0.024	0.588	0.072	0.102

合,探讨二者之间的相关性。从本研究对 COPD 临床表型与中医证候证型的相关性分析可见,在同样存在“慢性支气管炎、肺气肿、营养状况良好”的患者中,“频发急性加重、重度影响生命质量”的患者以“气阴两虚、痰热瘀阻证”为多;“非频发急性加重、轻度影响生命质量”的患者则以“脾肾阳虚、痰浊瘀阻证”为多。进一步分析中医证型与临床表型要素之间的相关性,发现 COPD 患者中吸烟者更常见气阴两虚、痰热瘀阻证,肺气肿患者少见脾肾阳虚、痰浊瘀阻证,支气管壁增厚则有可能与脾肾气虚、痰浊阻肺证相关。

以上研究结果对认识 COPD 临床表型与中医证型之间的相关性提供了有利依据,但受本研究纳入病例的代表性及资料完整性等的影响,研究结果有待今后大样本临床研究的验证。

[参考文献]

[1] 周新. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的诊断与治疗进展[J].

上海医学, 2007, 30(9): 649- 651.

- [2] 杨荣源, 李际强, 刘云涛. 浅议慢性阻塞性肺病表型研究中体现的中医学辨证理论[J]. 新中医, 2014, 46(7): 3- 4.
- [3] 陈建, 王广发. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2011 修订版解读[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2012, 4(1): 42- 44.
- [4] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 177- 178.
- [5] Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses[J]. European Respiratory Journal, 2010, 36(3): 531- 539.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)