

不伴哮喘的鼻炎患者肺小气道功能的改变*

季俊峰¹ 王秋萍¹ 张勇¹ 王志颐¹ 时旭² 关伟杰² 吴昆旻¹
许莉¹ 陈伟¹ 薛飞¹ 江满杰¹ 程友¹ 王天友¹ 钟南山²

[摘要] 目的:观察不伴哮喘的鼻炎患者的肺小气道功能改变情况。方法:2008-06—2012-12 期间共纳入研究对象 903 例,分为 3 组,其中变应性鼻炎(AR)组 377 例,非变应性鼻炎(NAR)组 262 例,健康对照组 264 例。全部研究对象均行病史采集、鼻部专科检查、变应原皮肤点刺试验、肺通气功能检查、支气管激发试验。结果:AR 组 FEV1/FVC%、MMEF pred%以及 MEF 25pred% 指标均显著低于健康对照组($P<0.05$);NAR 组 FEV1/FVC、MMEF pred%、MEF 25pred%以及 MEF 50pred% 指标均显著低于健康对照组($P<0.05$),而 FVC pred%、FEV 1pred% 指标与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。AR 组与 NAR 组之间各肺功能指标均差异无统计学意义($P>0.05$)。AR 组出现气道高反应性的比例为 12.2%,NAR 组为 6.1%,其中气道高反应性组的小气道功能指标均显著低于无气道高反应性组($P<0.05$)。结论:与健康对照组比较,鼻炎患者出现明显小气道功能的改变,部分鼻炎患者有气道高反应性,且与小气道功能改变相关。

[关键词] 鼻炎;哮喘;小气道功能;气道高反应性
doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.21.006
[中图分类号] R765.2 **[文献标志码]** A

Changes in small airway function in rhinitis without asthma

Ji Junfeng¹ WANG Qiu ping¹ ZHANG Yong¹ WANG Zhiyi¹ SHI Xu² GUAN Weijie²
WU Kunmin¹ XU Li¹ CHEN Wei¹ XUE Fei¹ JIANG Manjie¹
CHENG You¹ WANG Tianyou¹ ZHONG Nanshan²

(¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, 210002, China;²State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University)

Corresponding author: ZHONG Nanshan, E-mail: nanshan@vip.163.com

Abstract Objective: Observe the changes of small airway function in patients with rhinitis but without asthma and/or lower airway symptoms. **Method:** Between June 2008 and December 2012, we recruited 903 subjects, including 377 with allergic rhinitis(AR), 262 with non-allergic rhinitis(NAR) and 264 healthy subjects. All subjects underwent meticulous history taking, nasal examination, allergen skin prick test, blood routine test, serum total immunoglobulin E assay, pulmonary ventilation function test and bronchial challenge test. **Result:** The indices of FEV1/FVC%, MEF25pred% and MMEFpred% were lower in AR group than in the control group($P<0.05$). The indices of FEV1/FVC, MMEFpred%, MEF25pred% and MEF50pred% were also lower in NAR group than in the control group($P<0.05$). According to the FVCpred% and FEV1pred%, there were no differences between rhinitis group and the control group($P>0.05$). The positive rate of airway hyperresponsiveness(AHR) in AR group and in NAR group was 12.2%, 6.1% respectively. Indices of small airway function were all lower in the AHR group than NAHR group in rhinitis. **Conclusion:** Compared with healthy controls, small airway function in patients with rhinitis has apparent changes, part of rhinitis patients has AHR, and is associated with small airway function changes.

Key words rhinitis; asthma; small airway function; airway hyperresponsiveness

鼻炎和哮喘均属于气道炎症性疾病且发病密切相关。1997 年 Grossman^[1] 首先明确提出“同一

气道,同一疾病”,强调呼吸道炎症性疾病的整体性。世界卫生组织编写的《变应性鼻炎及其对哮喘的影响(ARIA)》系列指南^[2] 强调变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)与哮喘的密切关联。最新研究表明,非变应性鼻炎(nonallergic rhinitis, NAR)同样与哮喘的发生、发展密切相关。Shaaban 等^[3] 的大样本流行病学研究报道证实了 NAR 也同样是哮喘发生的高风险因素。哮喘是一种慢性炎症性

* 基金项目:呼吸疾病国家重点实验室开放课题(No: 2007DA780154F0907)

¹南京军区南京总医院耳鼻咽喉头颈外科(南京,210002)

²广州呼吸疾病研究所 呼吸疾病国家重点实验室 广州医科大学附属第一医院

通信作者:钟南山, E-mail: nanshan@vip.163.com

疾病,其病理改变特征是慢性气道炎症和可逆性气道阻塞,小气道受损是哮喘肺功能早期损伤的表现,且与(airway hyperresponsiveness, AHR)密切相关。研究表明,一部分不伴哮喘的 AR 患者可出现 AHR^[4],那么,不伴哮喘的鼻炎患者是否会出现肺小气道功能的变化,其小气道功能是否与 AHR 有关,目前相关研究报道少见。因此,我们通过多中心招募无哮喘、喘息、慢性咳嗽等病史或症状的鼻炎患者,并以正常健康志愿者作对照,明确鼻炎患者小气道功能的特征。

1 资料与方法

1.1 临床资料

于 2008-06—2012-12 期间在南京军区南京总医院耳鼻咽喉头颈外科和广州呼吸疾病研究所招募具有典型喷嚏、清涕、鼻痒、鼻塞(至少有 2 项)症状以及鼻腔黏膜苍白或者充血、水肿、水样分泌物等体征、变应原皮肤点刺试验(SPT)阳性或 sIgE 呈阳性反应的患者为 AR 组;具有前述相同症状及体征、而 SPT 和 sIgE 均呈阴性反应的患者为 NAR 组;诊断标准参照文献^[3]及 ARIA 2008 标准^[5]。入选的鼻炎患者 4 周内均未口服或鼻用或吸入激素和抗组胺药物。在 2 所医院体检中心招募无任何鼻部症状的健康志愿者为对照组,入选志愿者体检、血常规、胸部 X 线片及肺通气功能检查均未见异常,SPT 和 sIgE 呈阴性反应。入选受试者均无哮喘、喘息、慢性咳嗽及其他系统慢性疾病史,近 8 周无呼吸道感染病史,无鼻部及颜面部外伤史,无吸烟史,鼻内镜检查无明显鼻中隔偏曲,女性患者均不处于妊娠期或哺乳期。3 组受试者的年龄、性别、身高、体重以及 BMI 均差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

所有入选受试者均行肺通气功能检查、支气管激发试验。本研究经南京军区南京总医院以及广州呼吸疾病研究所医学伦理委员会审批同意,测试前所有受试者均被告知本研究内容后同意参加,并签署知情同意书。

1.2 检测项目及方法

SPT:采用国际标准化致敏原(丹麦 ALK 公司提供;安脱达系列产品),共含 13 组致敏原:屋尘螨、粉尘螨、热带螨、狗毛、猫毛、花粉 I 组、

花粉 IV 组、德国小蠊、美洲大蠊、艾蒿、豚草、真菌 I 组、真菌 IV 组,以组胺为阳性对照、生理盐水为阴性对照,按标准操作方法进行皮肤点刺刺激试验,以风团直径大于阴性对照 3 mm 为阳性^[7]。

肺通气功能检查:采用德国 Jeager Master-Screen 系列肺功能仪进行肺通气功能检查。操作规程参照 ATS/ERS 的指南及文献^[6];受试者至少测定 3 次(一般最多不超过 8 次),最佳值与次佳值 2 次间差异 $<5\%$ FVC 或 <200 ml。检查指标包括:用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、第 1 秒用力呼气容积占肺活量比值(FEV1/FVC),以及代表小气道功能的指标最大呼气中段流量(MMEF)、用力呼出 50%肺活量的呼气流量(MEF50%)、用力呼出 25%肺活量的呼气流量(MEF25%)。所有用力肺活量指标均报告为绝对值以及其占预计值的百分比(pred%)。

乙酰甲胆碱支气管激发试验:通过手握式雾化喷雾装置喷雾,嘱患者吸入生理盐水后,测定基础肺通气功能以作对照,然后从最低浓度及剂量开始倍增吸入乙酰甲胆碱,重复测定肺通气功能,直至肺功能指标达阳性标准(FEV1 下降 $\geq 20\%$)或出现明显的不适及临床症状,或吸入最高浓度乙酰甲胆碱仍呈阴性反应时,终止试验。结果定性判断:①支气管激发试验阴性:若吸入最大浓度和剂量后,FEV1 较基础值下降 $<20\%$,可判定为阴性,即下气道反应性正常;②支气管激发试验阳性:若 FEV1 较基础值下降 $\geq 20\%$,可判定为阳性,即气道高反应性 AHR^[6]。

1.3 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,连续变量的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA);率的比较采用 χ^2 检验的 Fisher's 确切概率法。以 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础肺通气功能及气道反应性检查结果

如表 2 所示,3 组受试者 FVC pred% 与 FEV1 pred% 差异无统计学意义($P>0.05$)。AR 组 FEV1/FVC、MMEF pred% 以及 MEF 25pred% 均显著低于对照组($P<0.05$);NAR 组 FEV1/FVC、

表 1 3 组临床特征及基线水平的比较

指标	NAR 组	AR 组	对照组
年龄/岁	29.8±13.2	28.4±11.3	28.2±13.2
女性/例(%)	154(58.8)	201(53.3)	154(58.3)
身高/cm	163.7±8.9	163.7±8.8	164.6±8.6
体重/kg	58.1±11.6	56.7±10.3	58.1±10.6
BMI	22.3±8.7	21.7±7.9	21.6±6.6

MMEF pred%、MEF 50pred%以及 MEF 25pred%均显著低于对照组($P < 0.05$)。而 NAR 组与 AR 组基线水平上用力肺活量指标均差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组间 AHR 阳性率两两比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 3 组基础肺通气功能的比较

指标	NAR 组	AR 组	对照组
FVC pred%	94.2±12.2	93.3±12.3	91.4±10.8
FEV1pred%	93.7±11.7	94.3±11.5	94.4±9.7
FEV1/FVC	85.6±7.4	85.5±7.3	89.5±5.97
MMEF pred%	81.2±19.9	82.3±20.7	85.5±17.2
MEF 50pred%	84.8±20.7	86.7±22.2	88.4±17.8
MEF 25pred%	82.9±28.6	83.5±28.4	92.7±25.9
AHR 阳性率/%	6.1	12.2	1.1

2.2 气道反应性与气道功能的关系

NAR 组内以及 AR 组内气道高反应性(AHR)组与非气道高反应性(NAHR)组 FEV1pred%、FEV1/FVC 差异无统计学意义($P > 0.05$)；AHR 组 MMEF pred%、MEF 25pred% 以及 MEF 50pred%均显著低于 NAHR 组($P < 0.05$)。NAR 组内 AHR 组 FVC pred%显著高于 NAHR 组($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

本研究发现,鼻炎患者较正常人存在明显的肺小气道功能指标异常,且小气道功能异常与 AHR 有关,NAR 与 AR 之间并无显著区别;提示不论是 NAR 还是 AR 均存在可能发展为哮喘的气道早期损伤改变,为今后早期干预鼻炎从而延缓或扭转下气道损伤发展为哮喘提供了科学依据。

小气道是人为的概念,一般指内径 2 mm 以下的气道,其有以下特点:其总横截面积大,但阻力仅占总气道阻力的 20%以下;气流缓慢,以层流为主,从而有利于气体的均匀分布,但也易致致病物质的沉积;其结构的维持主要依赖肺组织的弹力纤维,后者的破坏将引起小气道内径缩小甚至陷闭;

其管壁菲薄,炎症容易波及全层以及周围组织;管腔较纤细,易致分泌物或渗出物等阻塞;纤毛少或消失,致病物质等易沉积致病^[7]。

尽管哮喘的发病率在全球都在上升,但很多潜在的哮喘仍未得到明确诊断,特别是儿童和年轻人^[8]。已有报道证实 AR 和哮喘存在密切联系,AR 是成人哮喘发作的强危险因子^[2]。NAR 尽管诊断目前仍存在很大争议,但其代表了除 AR 外的大部分其他类型鼻炎,多项大样本的研究同样表明,其为哮喘发作的强烈危险因素^[3,5]。哮喘是气道慢性炎症性疾病,通常出现广泛、可逆的气流受限,可累及气道的各部位,大多数情况下以周边气道(包括小气道和 2~4 mm 的气道)为主。哮喘的病理改变特征是小气道受累及可逆性气道阻塞,小气道是哮喘炎症的主要部位^[8]。正常人下气道阻力占总气道阻力的 15%~24%,而严重疾病患者所占比例要更高。当 FEV1 指标正常时 MMEF 或者 FEF25-75 是测量末端气道功能的指标之一。此外,在 FEV1 指标正常时,FEF25-75 是小气道病变的测量指标。因此,小气道病变定义为 FEV1 指标正常而 FEF25-75 下降,可能是不伴哮喘的变应性疾病早期炎症累及小气道的标志^[9]。小气道炎症在哮喘患者的气流阻塞中占主导地位,在肺功能正常和轻度损伤的哮喘患者就已存在小气道炎症,小气道和外周肺组织存在的多种 Th2 细胞因子和趋化因子参与气道炎症的起始和持续进程^[10]。所以,小气道炎症至少在哮喘病程的早期就已存在,并且可以借助 MMEF、FEF50 等小气道功能的评估指标来判断小气道的炎症情况。本研究中鼻炎(包括 AR、NAR)患者部分出现小气道功能的下降,说明部分鼻炎患者已经出现类似哮喘的下气道功能的变化,其存在较大的发展为哮喘的可能性。

小气道异常是肺功能早期损伤的标志^[10],与气道高反应性、FEV1 轻度下降、对多重过敏原的敏感性相关^[11]。本研究发现鼻炎患者小气道指标均显著低于正常人,NAR 与 AR 组比较并无显著差异,这提示 NAR 与 AR 对小气道的损害程度相

表 3 AHR 组与 NAHR 基础肺通气功能的比较

指标	NAR 组		P	AR 组		P
	AHR 组 (n=12)	NAHR 组 (n=246)		AHR 组 (n=46)	NAHR 组 (n=331)	
FVC pred%	97.8±13.2	92.5±10.8	<0.05	96.7±12.2	93.1±10.8	>0.05
FEV1 pred%	92.5±11.7	93.9±10.1	>0.05	92.3±11.7	94.8±9.6	>0.05
FEV1/FVC	84.3±7.4	86.5±5.9	>0.05	83.9±6.9	85.9±6.7	>0.05
MMEF pred%	76.3±19.9	83.6±16.9	<0.05	78.3±20.9	84.2±18.1	<0.05
MEF 50 pred%	74.8±21.7	87.4±18.7	<0.05	73.7±19.7	87.9±18.2	<0.05
MEF 25 pred%	76.9±27.6	83.7±26.7	<0.01	77.9±26.7	85.1±23.3	<0.01

似,即在下气道症状出现前已有表现。AHR 是哮喘的特征性检测标志之一,存在 AHR 是诊断哮喘重要的标准。以往研究发现在无症状但 AHR 阳性的个体中,14%~58%有可能发展成为有症状的哮喘^[8];Zhong 等^[12]将这部分人命名为“Subclinical (or potential) asthma”。笔者推测,小气道功能受损很可能与气道反应性增高有关,因既往曾有文献报道过,轻度哮喘患者已经存在小气道病变,其可导致通气不均,且与气道反应性的程度相关^[13]。事实上在本研究中,NAR 组 AHR 的出现率为 6.1%,AR 组出现率为 12.2%,均显著高于正常组(1.1%)。这一发现进一步支持了鼻炎患者存在相当比例的“subclinical asthma”和(或)小气道病变。

小气道病变常常对支气管哮喘等疾病有较高的预测价值,且小气道发生病变后较大气道有较好的可逆性。而鼻炎患者出现下气道的异常,说明其已经有支气管哮喘的很多特性,发展为哮喘的可能性大。另一方面,因为小气道病变具有较好的可逆性,因此在早期对这些鼻炎患者进行积极的治疗,有可能避免发展为典型哮喘。

本文将鼻炎作为一整体进行了肺通气功能的研究,包括了 AR 与 NAR 这 2 种鼻炎的主要类型,并进行了对比。NAR 的诊断目前尚存争议,其包含嗜酸粒细胞增多性鼻炎、血管运动型鼻炎、职业性鼻炎等,因检查条件及研究设计所限,本研究并未将其进行详细分类研究,这也是本文的缺陷所在。在以后的研究中若能针对不同类型的鼻炎进行系列下气道肺功能的研究,可能会有更进一步的发现。不过,本文的结果也表明不论是 NAR 还是 AR 均存在类似的小气道损伤表现。

综上所述,部分不伴哮喘的鼻炎患者存在以小气道功能受损、AHR 为特征的下气道损伤,其下气道病变和损伤与支气管哮喘的病变类似。以上发现为今后早期开展对鼻炎的干预治疗从而达到减缓或预防下气道炎症及支气管哮喘的发生提供了重要的科学依据。

参考文献

- [1] GROSSMAN J. One airway, one disease[J]. *Chest*, 1997, 111:11S-16S.
- [2] BROZEK J L, BOUSQUET J, BAENA-CAGNANI C E, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

(ARIA) guidelines: 2010 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010,126:466-476.

- [3] SHAABAN R, ZUREIK M, SOUSSAN D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study[J]. *Lancet*, 2008,372:1049-1057.
- [4] 梁美君,徐睿,许庚. 变应性鼻炎研究新进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015,29(3):202-206.
- [5] BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) [J]. *Allergy*, 2008,86:8-160.
- [6] GUAN W J, ZHENG J P, GAO Y, et al. Responsiveness to leukotriene D₄ and methacholine for predicting efficacy of montelukast in asthma[J]. *J Thorac Dis*, 2013,5:298-301.
- [7] CONTOLI M, SANTUS P, PAPI A. Small airway disease in asthma: pathophysiological and diagnostic considerations[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21: 68-73.
- [8] BOULET L P, FITZGERALD J M, REDDEL H K. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015,21:1-7.
- [9] KHALID I, OBEID I, DIGIOVINE B, et al. Predictive value of sGaw, FEF(25-75), and FEV₁ for development of asthma after a negative methacholine challenge test[J]. *J Asthma*, 2009,46:284-290.
- [10] CIPRANDI G, CIRILLO I, KLERSY C. Lower airways may also be affected in asymptomatic patients with recent onset of allergic rhinitis [J]. *Laryngoscope*, 2010,120:1288-1291.
- [11] CIPRANDI G, CIRILLO I, PISTORIO A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters[J]. *Allergy*, 2008,63:255-260.
- [12] ZHONG N S, CHEN R C, YANG M O, et al. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two-year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness [J]. *Chest*, 1992,102:1104-1109.
- [13] SCICHILONE N, BATTAGLIA S, TAORMINA S, et al. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131:1513-1517.

(收稿日期:2015-08-11)