

痰热郁肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者证候特点及理化指标的 Logistic 回归分析

韩桂玲 韩春生 张纾难 史利卿

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 痰热郁肺型患者的临床证候特点及实验室指标的变化, 为 AECOPD 的中医分型诊断提供方法学依据。**方法** 回顾性收集 815 例 AECOPD 患者的临床资料, 其中中医辨证分为痰热郁肺型者 467 例, 非痰热郁肺型者 348 例, 采用 Logistic 回归法对痰热郁肺型 AECOPD 的中医证候特点和实验室指标进行分析并建立回归模型, 总结影响痰热郁肺 AECOPD 诊断的主要证候特点及理化因素。**结果** 在纳入研究的 14 个自变量中, 高血清同型半胱氨酸 ($OR = 1.111, P = 0.004$)、发热 ($OR = 13.061, P = 0.008$)、怕热 ($OR = 2.425, P = 0.016$)、苔黄 ($OR = 124.061, P = 0.000$) 均为痰热郁肺的阳性诊断指标, 这四个变量拟合的回归方程用于预测 AECOPD 的中医分型, 正确率为 98.4%。**结论** 高血清同型半胱氨酸、发热、怕热、苔黄对痰热郁肺型 AECOPD 的辨证和诊断更具价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 痰热郁肺; 证候; 理化指标; Logistic 回归

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.04.003

Logistic regression analysis on symptoms and physicochemical indexes in AECOPD patients with heat phlegm obstructing lung syndrome HAN Guiling, HAN Chunsheng, ZHANG Shunan, et al. China-Japan friendship hospital pulmonary disease of traditional Chinese medicine, Beijing 100029, China Corresponding author: SHI Liqing, E-mail: shiliqing3662@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the features of clinical symptom and laboratory parameters in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) patients with heat phlegm obstructing lung syndrome, and to provide a methodological approach for the classificatory diagnosis of this disease. **Methods** Clinical data from 815 AECOPD patients, which were differentiated between heat phlegm obstructing lung syndrome (467 individuals) and non-heat phlegm obstructing lung syndrome (348 individuals) by the principle of TCM, were collected retrospectively. The characteristic of TCM clinical symptoms and laboratory parameters in AECOPD patients were explored by Logistic regression analysis. Logistic equation and ROC curve were used for depicting the prediction value of regression model. **Results**

Logistic regression analysis indicated that 4 of 14 independent variables were statistically significant in this study, that high level of serum homocysteine ($OR = 1.111, P = 0.004$), fever ($OR = 13.061, P = 0.008$), intolerance of heat ($OR = 2.425, P = 0.016$) and yellow tongue fur ($OR = 124.061, P = 0.000$) were positive indicators for the diagnosis of heat phlegm obstructing lung syndrome. The prediction accuracy of Logistic equation was 98.4% and the area under ROC curve was 0.992. **Conclusion**

基金项目: 国家自然科学基金(81541173); 国家临床重点专科

作者单位: 100029 北京, 国家呼吸疾病临床研究中心 中日友好医院呼吸中心 中日友好医院中医肺病科(韩桂玲、韩春生、张纾难); 北京中医药大学附属东方医院呼吸科(史利卿)

作者简介: 韩桂玲(1977-), 女, 硕士, 副主任医师。世界中医药联合会呼吸病专业委员会委员, 中华中医药学会急诊分会委员, 北京中医药学会肺系病分会秘书。研究方向: 中医药防治肺系病。E-mail: hjsxdehan@163.com

通信作者: 史利卿(1965-), 博士, 主任医师, 博士生导师。研究方向: 中医药防治肺系病。E-mail: shiliqing3662@sina.com

Serum Hcy, fever, intolerance of heat and yellow tongue fur are four valuable factors for the syndrome differentiation and diagnosis in AECOPD patients.

[Key words] Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Heat Phlegm Obstructing Lung; Symptom; Laboratory parameters; Logistic regression

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以持续气流受限为特征的可以预防 and 治疗的疾病, 气流受限多呈进行性发展, 主要累及肺脏, 但也可引起全身 (或肺外) 的不良反应, 可存在多种合并症, 急性加重和合并症会影响疾病的严重程度, 进而影响患者的生活质量, 给家庭及社会带来沉重的经济负担, 预计至 2020 年, COPD 将位居世界疾病经济负担的第 5 位, 位居全球死亡原因的第 3 位^[1]。本病属于中医“肺胀”范畴, 多项研究证实中医药辨证论治肺胀具有多靶点、多环节的特点和优势, 但规范证候、辨证准确是关键, 根据张伯礼等主编的《中医内科学》^[2] 肺胀临床辨证分型共 6 个, 而在 COPD 急性发作期痰、热构成比高达 64.29%, 出现频次最多^[3], 可见痰、热郁结于肺是慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者中最常见、最主要的证候类别。本研究通过对病例资料的回顾性分析, 总结 467 例痰热郁肺型 COPD 急性发作期患者的证候特点, 采用 Logistic 回归, 归纳痰热郁肺型 AECOPD 患者的主要证候特点, 以期为本病的辨证论治提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

所有病例资料均来源于 2011 年 10 月 ~ 2016 年 4 月中日友好医院中医肺病科住院患者, 共 817 例, 明确诊断为 AECOPD。其中, 痰热郁肺型患者 467 例, 其中女 175 例, 男 292 例, 年龄 (75.7±9.5) 岁, 非痰热郁肺型患者 348 例, 女 130 例, 男 218 例, 年龄 (74.9±10.5) 岁。两组患者的性别、年龄等指标不存在统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[1]: 任何有呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰, 且有暴露于危险因素病史的患者, 肺功能检查提示吸入支气管舒张剂后 FEV/FVC <70% 即明确存在持续的气流受限, 除外其他疾病后可确诊为 COPD。其症状变化程度超过日常变异范围并导致药物治疗方案即可诊断为 AECOPD。

1.2.2 中医辨证依据 参照张伯礼等主编的《中医内科学》^[2] 中肺胀的辨证分型: 咳逆喘息气粗, 胸满, 咯痰黄, 或白, 黏稠难咯, 身热, 烦躁, 目睛胀突, 溲黄, 便干, 口渴欲饮; 或发热微恶寒, 咽痒疼痛, 身体酸楚, 汗出。舌红, 苔黄腻, 脉滑数。参照朱文锋主编的《中医诊断学》^[4] 中痰热郁肺证的证候特点及苔色的主要证型: 苔白可为正常舌苔, 病中多主表证、寒证、湿证; 苔黄多主热证、里证。

1.2.3 病例纳入标准 符合 AECOPD 急性发作的诊断标准。

1.2.4 病例排除标准 合并心、肝、肾及血液系统等严重原发性疾病, 精神疾病, 妊娠或哺乳期妇女。

1.3 变量赋值

本研究共纳入 15 个变量。其中, 痰热郁肺为应变量, 自变量分别为血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、发热、怕冷、怕热、腹泻、便秘、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、咳嗽、苔色、住院时间、咳痰、喘息、吸烟指数。其中, Hcy、CRP、PCT、住院时间为连续型变量; 咳嗽、咳痰、喘息为等级计数资料; 吸烟指数为非正态分布的连续型变量, 经重新赋值转变为等级变量; 其余指标为二分类变量。变量赋值情况见表 1。

表 1 变量赋值表

变量名	代码	赋值
Hcy	X_1	—a
发热	X_2	无=0; 有=1
怕冷	X_3	无=0; 有=1
怕热	X_4	无=0; 有=1
腹泻	X_5	无=0; 有=1
便秘	X_6	无=0; 有=1
PCT	X_7	—a
CRP	X_8	—a
咳嗽	X_9	无=0; 轻度=1; 中度=2; 重度=3
苔色	X_{10}	白=0; 黄=1
住院时间	X_{11}	—a
咳痰	X_{12}	轻度=1; 中度=2; 重度=3
喘息	X_{13}	无=0; 轻度=1; 中度=2; 重度=3
吸烟指数	X_{14}	无=0; 1~200=1; 201~400=2; >400=3
痰热郁肺	Y	无=0; 有=1

注: a, 连续型变量。

1.4 统计学处理

所有数据录入到 SPSS 13.0 中。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组患者基本情况的比较,符合正态分布的计量资料采用独立样本 t 检验;等级计数资料采用 Manny-Whitney U 检验;二分类变量采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。症状、体征、实验室指标与症型的相关性采用二分类 Logistic 回归,变量的筛选使用基于条件参数估计的前进法,变量入选标准为 $P<0.05$, $P>0.10$ 则剔除,最大迭代 20 次。

2 结果

2.1 两组患者症状、体征和实验室指标的单因素分析

本研究共回顾性收集 815 例 AECOPD 患者的临床资料。单因素分析发现,年龄、性别、CRP、咳嗽、咳痰、喘息、住院时间和吸烟指数这些指标在两组患者中的差异无统计学意义($P>0.05$)。但是,Hcy、发热、怕冷、怕热、腹泻、便秘、PCT、苔色这 8 个症状、实验室检查指标,在两组间的差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者的临床资料的比较($n=815$)				
变量名	痰热郁肺	非痰热郁肺	统计量	P 值
年龄	75.7±9.5	74.9±10.5	1.133 ^a	0.257
性别				
男	292	218	0.001 ^b	0.973
女	175	130		
Hcy	28.14±8.88	25.31±9.72	4.311 ^a	0.000
发热				
是	453	10	719.03 ^b	0.000
否	14	337		
怕冷				
是	28	312	574.00 ^b	0.000
否	439	36		
怕热				
是	428	23	583.47 ^b	0.000
否	39	325		
腹泻				
是	7	330	716.17 ^b	0.000
否	460	18		
便秘				
是	464	21	624.43 ^b	0.000
否	3	327		

续表				
变量名	痰热郁肺	非痰热郁肺	统计量	P 值
PCT	0.84±0.70	1.02±0.50	3.70 ^a	0.000
CRP	24.66±18.27	24.58±16.48	0.06 ^a	0.952
咳嗽				
无	35	29	0.45 ^c	0.653
轻	137	106		
中	133	94		
重	162	119		
苔色				
白	130	303	280.94 ^b	0.000
黄	337	45		
住院时间	13.10±4.38	13.38±4.45	0.90 ^a	0.367
咳痰				
轻	17	6	0.74 ^c	0.458
中	295	235		
重	155	107		
喘息				
无	37	16	0.77 ^c	0.441
轻	194	171		
中	134	96		
重	102	65		
吸烟指数				
无	189	148	1.609 ^c	0.108
1	39	44		
2	193	135		
3	46	21		

注: a,t 检验;b, χ^2 检验;c,Manny-Whitney U 检验

2.2 Logistic 回归分析

单因素分析表明,共有 8 个症状、体征或实验室检查指标与痰热郁肺的分型有关,但痰热郁肺的 AECOPD 不可能依靠一个指标而获得明确诊断。因此,本研究把 Hcy、发热、怕冷、怕热、腹泻、便秘、PCT、CRP、咳嗽、苔色、住院时间、咳痰、喘息、吸烟指数这 14 个 COPD 患者最常见的临床指标纳入 Logistic 模型中,考察哪些指标的组合能有助于提高诊断效率。经计算,SPSS 共筛选出 4 个自变量进入模型中,分别为 Hcy($OR=1.111,P=0.004$)、发热($OR=13.061,P=0.008$)、怕热($OR=2.425,P=0.016$)、苔色($OR=124.061,P=0.000$),其余的 10 个自变量被剔除。该模型的-2 Log likelihood 为 88.732,Nagelkerke R^2 为 0.961,Cox & Snell R^2 为 0.715,拟合后的回归方程为:Logit (P)= $-7.913+0.106X_1+2.570X_2+0.886X_4+4.821X_{10}$ 对模型进行似然比检验, $\chi^2=1023.66,P<0.001$ 。见表 3。

表 3 痰热郁肺症状、体征的多因素 Logistic 回归分析表

变量名	β	S. E.	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI	
Hcy	0.106	0.036	8.390	0.004	1.1110	1.035	1.194
发热	2.570	0.970	7.024	0.008	13.061	1.958	87.358
怕热	0.886	0.367	5.817	0.016	2.425	1.181	4.980
苔色	4.821	1.246	14.971	0.000	124.061	10.792	1426.191
常量	-7.913	1.942	16.610	0.000	0.000		

模型的预测能力为 98.4%。根据这 4 个指标, 467 例痰热郁肺型患者, 有 463 例(99%) 被正确预测;而非痰热郁肺型的 348 例患者中, 有 339 例(97.4%) 被正确预测。根据模型绘制出 ROC 曲线, 曲线下面积为 0.992(95% CI:0.986;0.998), 最左上的点可达敏感性 99.4%, 特异性 96.5%, 表明在临床上只需要关注血清 Hcy, 发热症状、怕热症状和黄苔这 4 个症状, 就可以有效判别 AECOPD 患者是否属于痰热郁肺。见图 1。

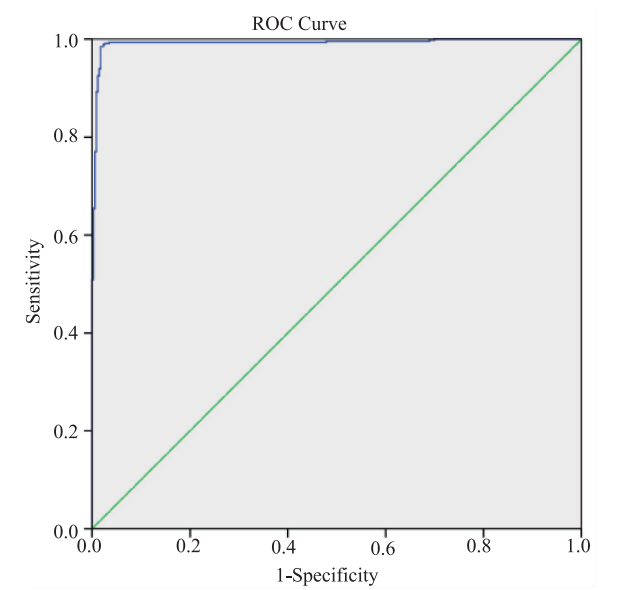


图 1 回归模型的 ROC 曲线

3 讨论

AECOPD 是指患者以呼吸道症状变化程度超过日常变异范围并导致药物治疗方案改变为特征的临床事件,急性加重不仅是症状加重,还可加快肺功能恶化速率,与住院患者的病死率增加相关,加重社会经济负担^[1]。目前的研究^[5-6]证实中西医结合治疗 AECOPD 可以更好地缓解临床症状、提高生活质量,改善肺功能,而辨证精准与否是中医处方用药的关键,但 AECOPD 证候因素复杂,有研究表明^[3],构成 COPD 急性加重的证候要素按频次从高

到低排列主要有痰、热(火)、血瘀、气虚、阴虚、水饮、寒等 13 种,作用的靶点有肺、肾、脾、心、肝、大肠,但以肺为主。王天芳等^[7]通过对临床常见疾病中医证候要素分布特点的文献研究也发现,COPD 急性期证候要素依次出现的频率居前三位的是痰、热火和血瘀,可见 COPD 急性加重期痰热郁肺是病机关键。

本研究通过回顾性分析病例资料发现,血清 Hcy、发热、怕热、苔色对痰热郁肺的辨证更有意义。利用二分类 Logistic 回归发现,高血清 Hcy、发热、怕热、苔黄辨证为痰热郁肺的概率分别是非痰热郁肺的 1.110、13.061、2.435、124.061 倍,四个变量拟合的回归方程用于预测 AECOPD 的痰热郁肺中医分型,正确率为 98.4%。而血清 PCT、CRP、怕冷、腹泻、便秘、咳嗽、咳痰、喘息、吸烟指数、住院时间对辨证痰热郁肺型与非痰热郁肺型 COPD 没有差异。由此可以说明发热、怕热、苔黄对于痰热郁肺的辨证更有价值,这与中医基础理论中热邪致病的一些特点是相符的。热为阳邪,热邪犯肺,热灼津液则发热、怕热,苔黄亦是典型热邪致病特点。

此外,单因素分析发现,痰热郁肺型 AECOPD 患者的血清 Hcy 显著高于非痰热郁肺型患者($t=4.311, P<0.001$), Logistic 回归发现,高血清 Hcy 的患者有更高的概率被诊断为痰热郁肺型($OR=1.111, P=0.004$),而血清 PCT 及 CRP 在诊断痰热郁肺型与非痰热郁肺型之间的概率没有差异。有研究^[8]发现,COPD 患者无论处于急性发作期还是缓解期,均存在高 Hcy,且 Hcy 水平与病情严重程度有关。杨静^[9]研究发现,急性加重期 COPD 患者的 Hcy 水平明显高于缓解期,且病情越重,Hcy 水平越高。究其机制,可能与 COPD 患者全身及肺部的氧化应激增强,使甲硫氨酸合酶以及胱硫酰 β 合酶数量减少、活性降低,导致 Hcy 的代谢途径受损,从而在体内积聚有关^[10]。另外,COPD 患者大多存在严重的营养不良,尤其是体内维生素 B 及叶酸水平明显降低,而这两者是 Hcy 代谢的重要辅助

因子,其摄入不足,可以直接导致 Hcy 水平升高^[11]。综合前面所述,痰热郁肺是 COPD 急性发作的病机关键,进一步验证了高血清 Hcy 与痰热郁肺型 AECOPD 的相关性。

综合以上,本研究表明,临床上可以通过高血清 Hcy、发热、怕热、苔黄等 4 个指标,准确辨证诊断痰热郁肺型 AECOPD,这与《伤寒论》101 条所云“伤寒中风,有柴胡证,但见一证便是,不必悉具”的指导思想是一致的,进一步说明临床辨证“抓主症,不必悉具,识病机最为根本”。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 36(5):67-80.
- [2] 张伯礼,薛博瑜. 中医内科学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2012: 61-67.
- [3] 王至婉,李建生,王明航,等. 基于文献的慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候要素分布规律的研究[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(4):325-327.
- [4] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 第 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2012:78-82,171-181.

- [5] 陆益民,奚肇庆,虞乐群,等. 中西医结合治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性发作期的疗效观察[J]. 中国老年学, 2013, 33(2):296-298.
- [6] 周建龙,梁静,邓青南. 中西医结合联合治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 中国中医急症, 2014, 23(1):30-31.
- [7] 王天芳,吴秀艳,赵燕,等. 临床常见疾病中医证候要素分布特点的文献研究[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(9): 594-597.
- [8] 李戈阳,朱蕾,郭志军,等. 慢性阻塞性肺病患者同型半胱氨酸水平变化及意义探讨[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(20):1238-1241.
- [9] 杨静. 检测同型半胱氨酸对诊断老年性肺部感染和老年慢性阻塞性肺疾病的临床价值研究[J]. 当代医药论丛, 2014(20):37-38.
- [10] 赵娟,毛达勇. 血浆同型半胱氨酸、NO 致 COPD 的发展机制研究[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(1):97-98.
- [11] Fimognari FL, Loffredo L, Di SS, et al. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases, 2009, 19(9):654-659.

(收稿日期: 2016-07-05)

(本文编辑: 王馨瑶)