

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.23.018

呼吸系统疾病风热犯肺证生物样本特征

常艳鹏^{1,2}, 王连心¹, 谢雁鸣^{1*}, 尤 丽³, 卢鹏飞¹

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 沈阳市骨科医院; 3. 中国人民大学)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (200907001-5-6)

摘要 **目的** 研究呼吸系统疾病风热犯肺证和非风热犯肺证生物样本的差异。 **方法** 采用多中心、大样本、前瞻性的研究方法, 对 1136 例入院诊断为上呼吸道感染及肺炎的患者中医辨证为风热犯肺证 (885 例) 和非风热犯肺证 (251 例), 采集血液样本检测白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、环磷酸腺苷 (cAMP)、巨噬细胞炎性蛋白 1 β (MIP-1 β)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量, 并采用倾向性评分的方法对两组中的混杂因素进行平衡, 采用带协变量调整的倾向性评分加权 Logistic 回归方法比较风热犯肺证是否对各项检测指标产生影响。 **结果** 上呼吸道感染及肺炎的风热犯肺证患者与非风热犯肺证患者比较, 血清 IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、cAMP、MIP-1 β 、PGE₂、TNF- α 指标含量均明显升高 ($P < 0.01$); 采用倾向性评分加权结合协变量调整的统计学方法控制混杂因素, 结果显示风热犯肺证对 IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、cAMP、MIP-1 β 、PGE₂、TNF- α 均具有明显的影响 ($P < 0.05$)。 **结论** 呼吸系统疾病发病早期, 风热犯肺证与非风热犯肺证相比, 患者生物样本指标呈现一定的差异。

关键词 上呼吸道感染; 肺炎; 风热犯肺证; 白细胞介素; 炎症因子

呼吸系统疾病是临床常见病、多发病, 多数由细菌或病毒感染引起, 在疾病发展的不同阶段, 其临床理化检测指标的变化存在不同。中医学认为, 在疾病发生、发展、转归等演变过程中, 可以按照其不同阶段不同的临床表现辨为不同的中医证候, 进而采用不同的中药方剂或其他手段进行对证治疗。将西医的“病”与中医的“证”联系在一起, “病证结合”来研究同一疾病不同中医证候之间除了在宏观临床表现方面的差异外, 在微观临床检测指标上生物样本方面是否不同。本文主要研究呼吸系统疾病风热犯肺证和非风热犯肺证生物样本的差异。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2012 年 9 月至 2013 年 10 月在北京佑安医院、辽宁中医药大学附属医院、长春中医药大学附属医院、安徽中医药大学第一附属医院、大连儿童医院、烟台毓璜顶医院、长沙市第一医院、福州

市传染病医院、石家庄市第五医院、成都传染病医院等多家医院入院诊断为上呼吸道感染及肺炎的患者 1136 例, 其中入院中医辨证为风热犯肺证 885 例, 非风热犯肺证 251 例。

1.2 诊断及辨证标准

上呼吸道感染及肺炎西医诊断参照陈灏珠主编《实用内科学》^[1]。风热犯肺证辨证标准参照《中医内科学》^[2]。

1.3 研究方法

本研究中所有患者入院西医诊断符合上呼吸道感染或肺炎, 同时进行中医辨证, 在签订知情同意后, 风热犯肺证和非风热犯肺证患者均于用药前抽取肘部静脉血 10 ml, 血样在室温放置 30 min 以上, 使血清析出; 3000 r/min 离心 5 min, 以无菌吸管将血清吸入 1.5 ml 冻存管, 于 -80℃ 低温冰箱保存待测, 并通过专业的冷链运输公司将血清送至中心实验室进行检测。检测指标包括白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、环磷酸腺苷 (cAMP)、巨噬细胞炎性蛋白 1 β (MIP-1 β)、前列

* 通讯作者: datamining5288@163.com, (010) 64014411 转 3302

腺素 E₂ (PGE₂)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)，均采用 ELISA 方法进行检测，ELISA 试剂盒均由上海达豪生物科技有限公司提供。酶标仪，型号：RT6100，深圳雷杜生命科学股份有限公司。

1.4 统计学分析

采用 *t* 检验比较两组患者各项检测指标的差异；由于本研究为非随机化数据，不可避免的存在影响最终数据判定的混杂因素，为此本研究选择倾向性评分^[5-7]这一能够均衡基线的新方法。采用倾向性评分的方法对两组中的混杂因素进行平衡，采用带协变量调整的倾向性评分加权 Logistic 回归方法比较风热犯肺证是否对各项检测指标产生影响，统计软件为 SAS 9.2，R 软件 2.15 版。由于部分患者部分检测指标超出试剂盒检测范围 ±20%，故将这部分数据删除。

2 结果

2.1 风热犯肺证与非风热犯肺证患者血清学指标比较

表 1 示，上呼吸道感染及肺炎的风热犯肺证患者与非风热犯肺证患者比较，血清 cAMP、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、MIP-1β、PGE₂、TNF-α 指标含量均较高，差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。

2.2 采用倾向性评分方法对影响两组间平衡的因素进行调整

将性别、年龄、地域、季节、体温、病种、发病天数作为混杂因素，采用倾向性评分进行调整，以探讨风热犯肺证是否为各指标变化的影响因素。表 2 示，在利用倾向性评分进行加权之后，两组协变量之间的差异被大大的减小了。

表 1 风热犯肺证与非风热犯肺证患者血清学指标比较

指标	证候	例数	删除	实际例数	均值	标准差	中位数	<i>P</i> 值
IL-1β (ng/L)	风热犯肺证	885	1	884	4.87	4.06	3.31	<0.01
	非风热犯肺证	251	0	251	3.79	3.12	2.90	
IL-4 (ng/L)	风热犯肺证	885	2	883	89.18	72.83	61.34	<0.01
	非风热犯肺证	251	0	251	65.89	50.80	52.07	
IL-6 (ng/L)	风热犯肺证	885	1	884	1.66	1.45	1.15	<0.01
	非风热犯肺证	251	0	251	1.24	1.08	0.96	
IL-8 (ng/L)	风热犯肺证	885	8	877	251.65	204.75	181.19	<0.01
	非风热犯肺证	251	2	249	189.86	136.52	154.85	
cAMP (nmol/L)	风热犯肺证	885	8	877	5.13	3.98	3.65	<0.01
	非风热犯肺证	251	2	249	3.56	2.31	2.83	
MIP-1β (ng/L)	风热犯肺证	885	3	882	18.41	14.34	12.62	<0.01
	非风热犯肺证	251	1	250	14.49	9.67	11.21	
PGE ₂ (ng/L)	风热犯肺证	885	12	873	95.10	73.27	70.19	<0.01
	非风热犯肺证	251	2	249	73.80	55.46	59.39	
TNF-α (ng/L)	风热犯肺证	885	8	877	87.07	71.18	61.33	<0.01
	非风热犯肺证	251	0	251	68.79	54.77	52.08	

表 2 倾向性评分加权调整前后的平衡效果

混杂因素	加权调整前				加权调整后		
	风热犯肺证 均值或% (标准误)	非风热犯肺证 均值或% (标准误)	<i>K-S</i>	<i>P</i> 值	非风热犯肺证 均值或% (标准误)	<i>K-S</i>	<i>P</i> 值
男	57.1 (0.5)	59.0 (0.5)	0.019	0.620	52.3 (0.5)	0.047	0.606
女	42.9 (0.5)	41.0 (0.5)			47.7 (0.5)		
年龄	7.9 (16.3)	36.5 (34.9)	0.429	<0.01	9.0 (18.4)	0.120	0.614
北方地区	85.4 (0.4)	35.3 (0.4)	0.432	<0.01	80.6 (0.4)	0.048	0.430
南方地区	14.6 (0.4)	0.6 (0.5)			19.4 (0.4)		
春季	65.8 (0.5)	54.2 (0.5)	0.116	<0.01	56.9 (0.5)	0.088	0.288
冬季	27.1 (0.5)	45.8 (0.5)	0.187	<0.01	43.1 (0.5)	0.160	0.038
夏季	7.1 (0.3)	0	0.071	<0.01	0	0.071	0.094
体温	37.5 (1.0)	37.1 (0.9)	0.172	<0.01	37.6 (1.3)	0.108	0.668
上呼吸道感染	18.4 (0.4)	16.3 (0.4)	0.021	0.404	23.7 (0.4)	0.053	0.460
肺炎	76.6 (0.4)	69.7 (0.5)	0.069	0.018	71.0 (0.5)	0.056	0.470
其他疾病	5.0 (0.2)	13.9 (0.4)	0.090	<0.01	5.3 (0.2)	0.003	0.960
发病天数	3.1 (2.4)	1.9 (2.5)	0.342	<0.01	2.6 (1.9)	0.128	0.342

2.3 经倾向性评分调整后影响各项指标变化的因素

表 3 示, 风热犯肺证对血清 IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、cAMP、MIP-1 β 、PGE₂、TNF- α 含量均具有明显的影响 ($P < 0.05$); 对于 IL-1 β , 年龄、地域 (南方)、季节 (冬季)、肺炎、常数项同样是其影响因素 ($P < 0.05$); 对于 IL-4, 常数项同样是其影响因素 ($P < 0.05$); 对于 IL-6, 年龄、季节 (冬季) 同样是其影响因素 ($P < 0.05$); 对于 IL-8, 年龄、常数项、体温同样是其影响因素 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对于 cAMP, 肺炎同样是其影响因素 ($P < 0.05$); 对于 MIP-1 β , 年龄、地域 (南方)、季节 (冬季) 同样是其影响因素 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对于 PGE₂, 年龄、季节 (夏季)、

表 3 倾向性评分加权结合协变量调整后
处理效应估计结果

指标	因素	系数估计	标准差	统计量	P 值
IL-1 β	常数项	8.24	3.80	2.169	0.030
	风热犯肺证	1.42	0.26	5.562	<0.01
	年龄	-0.02	0.01	-2.553	0.011
	地域 (南方)	1.08	0.43	2.513	0.012
	季节 (冬季)	0.55	0.26	2.109	0.035
	肺炎	0.55	0.27	2.028	0.043
IL-4	常数项	141.85	69.43	2.043	0.041
	风热犯肺证	24.93	4.58	5.438	<0.01
IL-6	常数项	1.37	1.98	0.693	0.489
	风热犯肺证	0.49	0.11	4.585	<0.01
	年龄	-0.01	0.00	-2.289	0.022
	季节 (冬季)	0.20	0.10	1.986	0.047
IL-8	常数项	587.28	173.63	3.382	0.001
	风热犯肺证	49.70	12.46	3.988	<0.01
	年龄	-1.38	0.34	-4.024	<0.01
	体温	-10.14	4.42	-2.296	0.022
cAMP	常数项	4.35	3.40	1.282	0.200
	风热犯肺证	1.50	0.22	6.723	<0.01
	肺炎	0.53	0.22	2.417	0.016
MIP-1 β	常数项	28.78	19.06	1.510	0.131
	风热犯肺证	5.19	1.02	5.078	<0.01
	年龄	-0.06	0.02	-2.647	0.008
	地域 (南方)	3.60	1.35	2.657	0.008
	季节 (冬季)	2.52	1.02	2.480	0.013
PGE ₂	常数项	64.18	68.58	0.936	0.350
	风热犯肺证	28.60	4.62	6.194	<0.01
	年龄	-0.43	0.14	-3.107	0.002
	地域 (南方)	31.68	8.13	3.895	<0.01
	季节 (夏季)	31.36	10.72	2.925	0.004
TNF- α	常数项	153.20	71.76	2.135	0.033
	风热犯肺证	20.01	4.46	4.481	<0.01
	年龄	-0.49	0.13	-3.862	<0.01
	地域 (南方)	15.62	7.85	1.990	0.047
	季节 (冬季)	12.91	4.75	2.720	0.007
	季节 (夏季)	41.47	10.65	3.894	<0.01

地域 (南方) 同样是其影响因素 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对于 TNF- α , 常数项、地域 (南方)、季节 (冬季)、季节 (夏季)、年龄同样是其影响因素 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨论

病证结合研究是中医学研究的重点之一, 目前病证结合的主要研究成果有: 不同疾病中医证候动物模型的建立^[5-7]、病证结合流调学研究^[8-10]、中医药在“病证结合”理论指导下治疗疾病的疗效研究^[11-13]等。本课题旨在研究疾病演变过程中不同阶段中医证候之间、疾病同一阶段不同中医证候之间微观指标的情况。结果发现: ①在不考虑影响因素的情况下, 上呼吸道感染及肺炎的风热犯肺证患者与非风热犯肺证患者相比, IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、cAMP、MIP-1 β 、PGE₂、TNF- α 等指标均明显升高 ($P < 0.01$); ②为了控制混杂因素, 采用倾向性评分加权结合协变量调整的统计学方法, 结果显示风热犯肺证对上述检测指标均有明显的影响作用。

本研究所选指标以白细胞介素系列因子及与感染性疾病相关因子为主, 既往研究及报道中均提示其在呼吸道疾病中能够产生变化^[14-16]。本研究结果显示, 各项检测指标在风热犯肺证和非风热犯肺证两组人群中出现不同的升高趋势, 其原因可能是: 风热犯肺证系因外感风热之邪或风寒郁久化热, 侵犯肺卫, 肺失宣肃, 肺卫受病所表现的证候。风邪具有升发、向上向外的特性, 常伤人肺部; 风善行而数变, 其致病的特点是发病快、变化多。热邪依附风邪侵袭于肺, 与其他中医证候相比, 风热犯肺证由于致病特点可以更加迅速出现相应的临床表现, 导致机体相关因子出现变化, 表现为各项指标均明显高于非风热犯肺证。

在对临床研究结果的统计过程中, 混杂因素能够对结果产生明显的影响, 因此需要采用相应的方法进行控制, 本研究选用倾向性评分加权结合协变量调整的统计学方法对可能影响研究结果的混杂因素进行控制。本研究认为, 在平衡了目前已知的混杂因素后, 风热犯肺证能够对相关指标产生影响。同时对于某些指标来讲, 年龄不同、患者所处地域不同、发病季节不同, 同样可能对其变化产生影响, 这与中医理论中“天人相应”理论, “因时、因地、因人”的治疗理论相统一。

综上所述, 呼吸系统疾病发病早期, 风热犯肺

证与非风热犯肺证相比,患者生物样本指标变化有一定的特征,中医采用“异病同治”理论治疗不同疾病相同中医证候并能取得疗效的机制,可能与患者临床微观指标的改善相关,对这些指标变化情况进行检测,可能是对“异病同治”理论的进一步验证及补充,需要进行更加深入的研究进行证实。

参考文献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 367.
- [2] 王永炎. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 59.
- [3] 杨伟, 易丹辉, 谢雁鸣, 等. 基于 GBM 倾向评分法对疏血通注射液导致丙转氨酶异常变化的影响分析 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3039-3047.
- [4] 廖星, 曾宪斌, 谢雁鸣, 等. 运用倾向性评分方法探索真实世界苦碟子注射液治疗冠心病的疗效 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3172-3179.
- [5] 张艳霞, 周红艳, 李建生. 病证结合模型的研究进展 [J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(5): 97-99.
- [6] 纪冬琛, 李昌煜. 病证结合动物模型的制作、评价与展望 [J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(4): 615-618.
- [7] 李晓红, 杨力强. 中医证候动物模型研究述评 [J]. 广西中医学院学报, 2012, 15(1): 78-80.

- [8] 张明雪, 曹洪欣, 常艳鹏. 冠心病(稳定性心绞痛)证候演变规律研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 24-27.
- [9] 王阶, 李军, 杨戈, 等. 冠心病心绞痛病证结合的证候诊断量表的制订思路与方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(3): 13-17.
- [10] 王贤良, 毛静远, 崔小磊, 等. 基于病证结合的心力衰竭中医分期辨治方案集成研究 [J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 475-477.
- [11] 张佩青, 李淑菊, 王今朝. 张琪教授病证结合治疗慢性肾衰竭经验撷菁 [J]. 新中医, 2011, 43(8): 171-173.
- [12] 张艳, 卢昌均, 孙云广, 等. 脑梗死病证结合诊疗方案的临床疗效评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(8): 939-941.
- [13] 张晓东, 潘国凤. 病证结合模式评价中药临床前有效性探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(10): 2144-2146.
- [14] 孙国英. 小儿肺炎血清中白介素 6 和白介素 10 的临床意义研究 [J]. 河北医药, 2009, 31(18): 2395-2396.
- [15] 陆彩霞, 李筠, 彭德伟, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血清白介素 18、TNF- α 、TGF- β 1 的临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(12): 2199-2201.
- [16] 蓝肇熙, 张进淘, 张发荣, 等. 抗高热 I 号合剂对肺炎双球菌所致发热家兔脑脊液 PGE₂、cAMP 含量的影响 [J]. 华西药学杂志, 2001, 16(2): 81-83.

Study on Biological Samples of Wind-Heat Invading Lung Syndrome In Respiratory System Diseases

CHANG Yanpeng^{1,2}, WANG Lianxin¹, XIE Yanming¹, YOU Li³, LU Pengfei¹

(1. Institute of Clinical Basic Medical Sciences, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Shenyang Orthopedics Hospital; 3. Renmin University of China)

ABSTRACT Objective To study on the differences of biological samples between wind-heat invading lung syndrome and non wind-heat invading lung syndrome of diseases in respiratory system. **Methods** A multi-center, large sample, prospective research method was launched. We used syndrome differentiation to diagnose patients with wind-heat invading lung syndrome (885 cases) and non wind-heat invading lung syndrome (251 cases) out of 1136 patient who was admitted as upper respiratory tract infection or pneumonia, then took blood samples to detect interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 4 (IL-4), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), cyclic adenosine monophosphate (cAMP), macrophage inflammatory protein 1 β (MIP-1 β), prostaglandin E₂ (PGE₂), tumor necrosis factor α (TNF- α). Then propensity scoring was applied to balance confounding factors in these two groups and the method of propensity score weighted Logistic regression with adjusted covariate was used to determine whether wind-heat invading lung syndrome had an impact on each test result. **Results** Comparing wind-heat invading lung syndrome with non wind-heat invading lung syndrome in upper respiratory tract infection and pneumonia, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, cAMP, MIP-1 β , PGE₂, and TNF- α in blood serum were notably increased and the differences showed statistical significance ($P < 0.01$). With statistic method of propensity score weighted with adjusted covariate adopted to control confounding factors, results suggested that wind-heat invading lung syndrome had a great impact on IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, cAMP, MIP-1 β , PGE₂, TNF- α , which had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** On early stage of respiratory system disease, we find certain differences of patients' biological sample when comparing wind-heat invading lung syndrome with non wind-heat invading lung syndrome.

Keywords upper respiratory tract infection; pneumonia; syndrome of wind-heat invading lung; interleukin; inflammatory factor

(收稿日期: 2014-06-10; 修回日期: 2014-09-11)

[编辑: 邓媛]