

慢性阻塞性肺疾病肺气肿表型的研究进展

郭媛媛 洪敏俐

摘要 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种异质性疾病,根据其异质性特点可将 COPD 分为多种表型。肺气肿表型作为重要的 COPD 表型之一,在胸部影像、呼吸生理、临床表现、对治疗的选择等方面均有其特殊性,了解肺气肿表型与其他表型的差异性,有助于制定个体化的诊疗方案,提高临床疗效。本文主要对近年来肺气肿表型的研究进展进行综述。

关键词 慢性阻塞性肺病 肺气肿表型 临床特征 治疗 综述

中图分类号 R563.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.045

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病。气流受限呈不完全可逆、进行性发展,与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常反应有关。随着现代临床研究对该病认识的不断深入,2010 年 Han 等^[1]根据其异质性的特点,提出 COPD 表型的定义,并指出这种异质性体现在症状、病因和发病机制、病情严重程度、加重频率和治疗的差异性等方面。肺气肿表型作为重要的 COPD 表型之一,相较于其他表型,容易并发多种并发症,故可作为一种评估 COPD 病情及预后、指导个体化治疗的特殊临床表型^[2]。本文就近年来肺气肿表型的临床特征和治疗等方面进行综述。

一、临床特征

1. 影像学表现:肺气肿表型主要依赖于 CT 检查来评估肺气肿是否存在和病情严重程度,CT 在测定肺气肿方面可以比肺通气量值更敏感。CT 以显示肺叶上的无壁的异常低密度区为肺气肿的主要表现,因为 CT 无法提供肺气肿区域分布的相关信息,所以可以使用 HRCT 的方法来测定肺气肿的区域分布^[3,4]。评估肺气肿方法主要包括 Goddard 评分法、视觉评分法、LAA% 评分法、EI 评分法。1982 年 Goddard 评分法首次被提出,即取 3 个解剖层面进行观察:主动脉搏弓上缘 1cm(上肺野水平)、隆突下方 1cm(中肺野水平)、横膈膜顶端上方约 3cm(下肺野水平),分别对左右侧的上、中、下肺野血管紊乱中断和低密度区进

行评分,统计各个区域的评分之和作为总分,进行分级,将 ≥ 2 级者定为肺气肿型^[5]。Goddard 评分是主要对肺气肿程度的评价,具有较好的重复性和稳定性,诊断肺气肿敏感度高;1986 年出现 Bergin 等^[6]的视觉评分法,由于这种评估办法明显存在片面性,同时还受观察者的主观因素影响较大,现临床应用较少。目前以通过肺功能评价软件识别和定量肺的低衰减区(low attenuation area, LAA)百分比(LAA%)作为肺气肿表型的主要评估手段,多以密度低于 -950HU 定义为肺密度减低区,张伟宏等^[7]对肺气肿表型的严重程度进行分级:0 级:LAA% < 15%;1 级:15 < LAA% < 25%;2 级:25 < LAA% < 35%;3 级:LAA% $\geq$ 35%。这种方法可以减小视觉定量所产生的主观差异及不同窗条件 CT 表现的差异。Fan 等^[8]使用肺气肿指数(EI)及 MRI 检查分析来定义肺气肿程度,将 COPD 患者分为 A 型(无或轻度肺气肿,0 $\leq$ EI $\leq$ 15%,有或无气道壁增厚)、E 型(明显肺气肿, EI $\geq$ 15%,无气道壁增厚)、M 型(明显肺气肿, EI $\geq$ 15%,有气道壁增厚),MR 灌注方面, A 型显示小的灌注缺陷, E 型显示大的灌注缺陷, M 型显示中等大小的灌注缺陷。

2. 肺功能检查:肺功能指标用于定义 COPD 的存在和严重程度分级,虽然 FEV₁ 已经不再单独作为评估病情的指标,在肺气肿表型评估方面还是有着重要的作用。近年多项研究证明影像学 and 肺功能之间存在相关性, Tanabe 等^[9]通过观察 131 例 COPD 患者肺气肿分布与每年肺功能变化情况,发现低衰减容量百分比(LAV%)与 FEV₁ 年下降率呈高度正相关。Kitaguchi 等^[10]研究发现肺气肿程度与吸烟指数、BMI、DLco 降低和低的 FEV₁/FVC 呈正相关,且 E 型、M 型较 A 型患者 FEV₁/FVC(%)、TLC % pred、

基金项目:福建省中医药科研基金资助项目(wzhw201311);福建省中医肺系病重点研究室建设项目(内科类-5)

作者单位:350000 福州,福建中医药大学

通讯作者:洪敏俐,教授,硕士生导师,电子信箱:1501499678@qq.com

com

DLco% pred 更差,而 E 型则较 M 型和 A 型气道可逆性更低。李然等^[11]以 LAA% $\geq 15\%$ 为肺气肿组, < 15% 为无肺气肿组,发现肺气肿组患者 FEV₁/FVC% 和 FEV₁% pred 低于无肺气肿组, LAA% 与 FEV₁/FVC% 和 FEV₁% pred 呈显著负相关。Suzuki 等^[12]研究发现 LAV% 越高, GOLD 分级越高。

3. 临床综合评估: 不同于气道表型的咳嗽、咳痰, 肺气肿表型通常以咳嗽、胸闷为首发症状, 平素胸闷、气促在活动时加重, 且呈进行性加重。随着疾病的发展, 伴有脓痰咳出, 部分患者呼吸变浅, 频率增快, 严重者可有缩唇呼吸, 后期出现胸廓畸形^[13]。近年来使用 CAT 量表、BODE 指数、GOLD 分级、A - D 分组等综合评价指标, 以便能更好地预测肺气肿的严重程度及病死率。Alvar 等^[14]通过对 ECLIPSE 研究对象进行横截面分析, 发现 BODE 指数越高, 吸烟指数(男性)、mMRC 指数、SGRQ 总分、LAA% 越大、6min 步行距离缩短, BMI 下降。Makita 等^[15]对 274 例患者采用 Goddard 评分系统根据肺气肿的严重程度将 COPD 患者分为轻、中、重 3 级, 研究发现重度肺气肿患者的 BMI 及 SGRQ 评分明显低于轻/中度肺气肿。李瑛等^[16]选取肺气肿型 COPD 患者, 发现 Goddard 评分等级越高, COPD 急性加重发生的频率和严重程度也越高, 更易于合并呼吸衰竭, 心力衰竭和恶性肿瘤等合并症; 研究表明, 肺气肿占双肺 > 35%, LAA% 每增加 5%, COPD 急性发作的风险增加 1.18 倍^[17]。Fan 等^[8]的研究则发现, E 型和 M 型较 A 型 BMI 低、肺功能较差、痰和喘息症状重。李然等^[11]发现肺气肿组 BODE 指数和 CAT 评分、心血管合并症明显高于无肺气肿组, 而且肺气肿严重程度和运动耐力、生活质量呈负相关, 与 BODE 指数呈正相关。Suzuki 等^[12]对 269 例 COPD 患者进行 GOLD 分级, 发现肺气肿程度越高的 CAT 评分越高, 弥散程度越低; 症状多的 B、D 组 LAV% 高于症状少的 A、C 组。Han 等^[18]提出在香烟烟雾的易感性、生理差异、生活质量和对治疗的反应等方面均存在性别差异, 肺气肿表型更易见于男性, 但尚需要更多的数据证明性别发病的差异性。Izquierdo - Alonso 等^[19]通过 331 例患者调查, 认为女性患者更常见于肺气肿表型和慢性支气管炎表型混合。

二、治 疗

1. 内科治疗: 2013 年西班牙指南提出具有慢性支气管炎或肺气肿表型的非频繁急性加重型(A 型)治疗以单独或联合支气管舒张剂为基础, 重度患者可

联合茶碱, 即使为重度 and 极重度, 也不建议使用 ICS; 肺气肿为主的频繁急性加重(C 型), 药物治疗的基础是长效支气管舒张剂, 对于 I 级患者, 建议单独使用 LAMA 或 LABA, 2 级以上患者联合 ICS^[20,21]。Kitaguchi 等^[10]的研究发现 A 型患者可逆性最好, M 型患者居中, 而 E 型患者可逆性最差。Makita 等^[15]研究发现, 茶碱类药物更经常用于中重度肺气肿患者, 抗胆碱能药物更经常用于重度肺气肿患者。何毅珺^[22]发现肺气肿型较慢性支气管炎型对 LABA/ICS 治疗应答性差, 两组治疗 12 周后 Δ FEV₁、 Δ RV 差异有统计学意义($P < 0.05$), 肺气肿型差于慢性支气管炎型。

2. 外科治疗: 常规内科治疗仅能使肺气肿患者症状缓解, 并不能阻断或逆转疾病的发展。美国肺气肿治疗研究成果表明^[23]: 对于重度不均一性上叶肺气肿且运动能力低的患者, 肺减容术(LVRS)能确切地改善肺功能和生存质量, 有研究者提出肺总量 < 120% 及均质型肺气肿患者为禁忌证^[24-26]。但由于肺气肿患者普遍年龄偏大, 合并症多, 多数不能耐受开胸手术, 且术后短期内病死率达 5%, 肺炎、心律失常、再插管等严重并发症的发生率为 59%, 使 LVRS 受到限制^[23]。支气管镜肺减容术(BLVR)较 LVRS 安全有效, 但其在一定程度上仍存在风险与给患者带来痛苦, 使部分患者不能耐受。支气管内(单向)活瓣技术(EBV)近年来被提出, 但 EBV 术后可能出现活瓣移位、肺部感染及气胸等术后并发症, 痰液堆积过多不能及时排出甚至引起肺炎。外科治疗目前仍有许多问题有待解决, 尚不能广泛应用于临床。

3. 中医治疗: 近年来中医也开始重视表型的研究。李峥等发现 COPD 表型与中医证型显著相关, 其中非频繁急性加重的慢性支气管炎或肺气肿表型与痰热郁肺关系密切; 以肺气肿为主的频繁急性加重表型与肺肾气虚关系密切。郑苏群等认为肺气肿表型可能与中医肺肾气虚型相关, 治当补肺纳肾、降气平喘, 方可选用平喘固本汤、补肺汤加减。杨荣源认为表型研究与中医学辨证论治理论不谋而合, 表型的概念中体现了辨证理论, 证候可作为 COPD 的一种临床表型, 表型的可塑性与证候的形成、演变有相似之处, 基于表型异质性的个体化治疗与辨证论治个体化诊疗具有良好的契合。因此, 针对 COPD 表型研究, 中医中药可能提供更好的治疗方案。

4. 肺康复训练: 研究表明, 所有 COPD 患者均可以从肺康复计划中获益。李群发现肺康复训练能提

高不同严重程度 COPD 患者活动耐量和生存质量,重度 COPD 组康复训练后 6min 步行距离的增加值明显大于中度、极重度 COPD 患者。极重度患者康复训练后 mMRC 指数改善效果最好,尤其可以减少重度 COPD 患者急性加重次数,减轻极重度患者呼吸困难程度。肺气肿患者能够通过缩唇呼吸延缓呼气流速让气道内保持一定的气压,防止外周小气道过早陷闭,使肺泡残气量减少。依靠腹式呼吸使腹肌和膈肌的收缩而进行呼吸,在提高潮气量的同时减少无效腔,增加肺泡通气量,改善换气功能。因此肺气肿表型患者可能比其他表型更能从肺康复中获益。

三、展 望

肺气肿表型作为 COPD 临床表型中的重要表型,在胸部影像、呼吸生理、临床表现、对治疗的选择等方面均有其特殊性,识别肺气肿表型与其他表型的差异,制定出个体化的诊疗方案,将有助于提高临床疗效。虽然表型研究日益受到重视,但临床上不同表型没有统一的诊断标准,在临床特征和诊疗方面仍有待进一步研究,以便今后更好地指导临床。

参考文献

- Han MK, Agusti A, Calverley PM, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5): 598 – 604
- 陈亚红, 姚婉贞. 慢性阻塞性肺疾病表型的研究进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(8): 619 – 622
- Matsuoka S, Yamashiro T, Washko GR, *et al.* Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Radiographics*, 2010, 30(1): 55 – 66
- 李铁一. 中华影像医学(呼吸系统卷) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 88
- Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, *et al.* Computed tomography in pulmonary emphysema [J]. *Clin Radiol*, 1982, 33(4): 379 – 387
- Bergin C, Muller N, Nichol DM, *et al.* The diagnosis of emphysema: a computed tomographic – pathologic correlation [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 133(4): 541 – 546
- 张伟宏, 蔡柏蔷, 王京鼠, 等. 肺气肿的 CT 肺功能成像: CT 技术与肺功能检查的对照研究 [J]. *中华结核与呼吸杂志*, 2002, 25(3): 150 – 153
- Fan L, Xia Y, Guan Y, *et al.* Characteristic features of Pulmonary function test, CT volume analysis and MR perfusion imaging in COPD patients with different HRCT phenotypes [J]. *Clin Respir J*, 2014, 8(1): 45 – 54
- Tanabe N, Muro S, Tanaka S, *et al.* Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2012, 13(1): 31

- Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, *et al.* Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT [J]. *Respir Med*, 2006, 100(10): 1742 – 1752
- 李然, 白澎, 孙永昌. 慢性阻塞性肺疾病肺气肿表型的临床与病理生理特征分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(11): 857 – 858
- Suzuki T, Tada Y, Kawata N, *et al.* Influence of pulmonary emphysema on COPD assessment test – oriented categorization in GOLD document [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10(1): 1199 – 205
- 黄昕雯, 李际强, 杨荣源, 等. 慢性阻塞性肺疾病临床表型的研究进展 [J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(17): 2651 – 2655
- Agusti A, Calverley PM, Celli B, *et al.* Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort [J]. *Respir Res*, 2010, 11(1): 122
- Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, *et al.* Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2007, 62(11): 932 – 937
- 李瑛, 凌芳, 胡成平, 等. 肺气肿型慢性阻塞性肺病患者肺功能及预后与 Goddard 评分的相关性分析 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2015, 14(4): 327 – 331
- Kazerooni EA, Lynch DA, Murray S, *et al.* COPD Gene 研究: 与慢性阻塞性肺疾病急性发作相关的影像学表型 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2011, 34(6): 594
- Han MK, Postma D, Mannino DM, *et al.* Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(12): 1179 – 1184
- Izquierdo – Alonso JL, Rodriguez – Gonzálezmorro JM, de Lucas – Ramos P, *et al.* Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Respir Med*, 2013, 107(5): 724 – 731
- Miravittles M, Soler – Catalufia JJ, Calle M, *et al.* A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC) [J]. *Prim Care Respir J*, 2013, 22(1): 117 – 121
- 孙永昌. 慢性阻塞性肺疾病基于临床表型的分级和治疗——西班牙指南解读 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(9): 652 – 653
- 何毅珺. 不同表型慢性阻塞性肺疾病治疗应答性差异比较 [J]. *四川医学*, 2015, 36(7): 1010 – 1013
- National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung – volume – reduction surgery with medical therapy for severe emphysema [J]. *New Engl J Med*, 2003, 348(21): 2059 – 2073
- 吴君旭, 石开虎, 赵旭东, 等. 肺气肿胸腔镜下肺减容术的临床应用 [J]. *安徽医学*, 2011, 32(2): 152 – 154
- 尹光浩, 张维民, 付裕, 等. 胸腔镜辅助小切口肺减容术治疗老年肺气肿 11 例 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(22): 4468 – 4469

(收稿日期: 2016 – 05 – 18)

(修回日期: 2016 – 06 – 16)