

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.16.012

## 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的临床特征分析\*

何军颖<sup>1,2</sup>, 申永春<sup>2</sup>, 蒙毅<sup>1</sup>, 马丽珠<sup>1</sup>, 李瑾<sup>1</sup>, 查 蓥<sup>1</sup>, 文富强<sup>2△</sup>

(1. 四川大学华西医院西藏成办分院呼吸内科, 成都 610041; 2. 四川大学华西医院呼吸内科, 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 分析慢性支气管炎(以下简称:慢支炎)与肺气肿表型慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重(AECOPD)患者的临床特征。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 11 月于四川大学华西医院西藏成办分院就诊的慢支炎表型 AECOPD 患者 73 例、肺气肿表型 AECOPD 患者 82 例,所有患者均完善肺功能检查、基础信息采集、呼吸困难量表评分(MMRC)、COPD 评估测试(CAT),收集患者血清进行 C 反应蛋白(CRP)检测,比较其临床特征、肺功能、并发症、系统性炎症等指标差异。**结果** 慢支炎表型与肺气肿表型 AECOPD 患者在体质量指数(BMI)、CAT 评分、血清 CRP 水平、平均住院时间等方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与慢支炎表型 COPD 患者相比,肺气肿表型 COPD 患者吸烟史更长,呼吸困难更加明显,肺功能受损程度更加严重( $P<0.05$ )。**结论** 不同表型的 AECOPD 患者具有不同的临床特征,肺气肿表型 AECOPD 患者呼吸困难、肺功能受损程度较慢支炎表型更加明显。

**[关键词]** 肺疾病,慢性阻塞性;支气管炎,慢性;肺气肿;表型;临床特征**[中图法分类号]** R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)16-2162-03**Analysis of clinical features of acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients\***HE Junjun<sup>1,2</sup>, SHEN Yongjun<sup>2</sup>, MENG Yi<sup>1</sup>, MA Lizhu<sup>1</sup>, LI Jin<sup>1</sup>, ZHA Heng<sup>1</sup>, WEN Fuqiang<sup>2△</sup>

(1. Department of Respiratory Medicine, Tibet Chengdu Branch Hospital, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Respiratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare clinical characteristics between acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) patients with chronic bronchitis phenotype and emphysema phenotype. **Methods** A total of 73 AECOPD patients with chronic bronchitis phenotype and 82 AECOPD patients with emphysema phenotype in Tibet Chengdu Branch Hospital, West China Hospital, Sichuan University from January 2014 to November 2016 were selected. All patients had completed lung function tests, basic information collection, modified medical research council dyspnea scale (MMRC), and COPD assessment test (CAT). The serum samples were collected to detect C-reactive protein (CRP). The clinical characteristics, lung function, complications and systemic inflammation between the two groups were compared. **Results** There was no difference in body mass index (BMI), CAT score, serum CRP level and length of hospital stay between the AECOPD patients with chronic bronchitis phenotype and emphysema phenotype ( $P>0.05$ ). Compared with AECOPD patients with chronic bronchitis phenotype, the AECOPD patients with emphysema phenotype have longer smoking history, higher MMRC score, and more severe lung function impairment ( $P<0.05$ ). **Conclusion** AECOPD patients with chronic bronchitis phenotype and emphysema phenotype have different clinical characteristics, those with emphysema phenotype have more severe dyspnea and lung function impairment.

**[Key words]** pulmonary disease, chronic obstructive; bronchitis, chronic; pulmonary emphysema; phenotype; clinical features

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的发病机制复杂,体现在急性加重的病因、病理生理特征、临床表现、治疗及预后等存在一定的异质性<sup>[1]</sup>。近年来,有关 COPD 表型的研究引起了较大关注,不同临床表型的 COPD 患者其临床

特征不尽一致。PISTOLESI 等<sup>[2]</sup>结合患者不同的临床表现、病理特点、肺功能及胸部影像学资料,将 COPD 分为了气道病变型(气管炎型)及肺实质破坏型(肺气肿型)。另有研究显示,存在慢性咳嗽、咳痰症状并频繁急性加重的 COPD 患者,其急性加重的风

\* 基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0903600,2016YFC1304500)。 作者简介:何军颖(1974—),副主任医师,硕士,主要从事慢性气道疾病方面的研究。 △ 通信作者,E-mail: wenfuqiang@126.com。

险增加<sup>[3]</sup>。而 CT 表现以肺气肿为主的 COPD 患者常出现健康状况下降和病死率上升<sup>[4]</sup>。慢性支气管炎(以下简称:慢支炎)/肺气肿表型是目前临床上较多的 COPD 表型,本研究比较慢支炎表型和肺气肿表型 COPD 患者的临床特征,为进一步研究 COPD 的表型提供参考资料。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 以 2014 年 1 月至 2016 年 11 月在四川大学华西医院西藏成办分院呼吸科住院的 COPD 急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD)患者为研究对象。本研究通过该院伦理委员会审批,所有患者均知情同意。纳入标准:(1)符合 COPD 诊断标准,具备肺功能检测报告<sup>[5]</sup>;(2)既往无支气管哮喘病史,支气管舒张试验阴性;(3)近期有咳嗽、咳痰、气促症状较前加重,符合 AECOPD 诊断标准。共纳入患者 155 例,男 124 例,女 31 例;高原 95 例,平原 60 例。COPD 临床分型方法:(1)慢支炎表型,每年咳嗽、咳痰时间累积 3 个月以上,持续 2 年以上;(2)肺气肿表型,所有患者完善高分辨胸部 CT 检查,将体素低于-950 HU 定为肺气肿区<sup>[6]</sup>,表现为有无肺气肿(LAA 区)或支气管壁增厚,该过程由放射科专业人员完成。纳入患者中慢支炎表型 82 例,平均年龄(61.52±11.87)岁;肺气肿表型 73 例,平均年龄(62.4±11.06)岁。

**1.2 方法** 所有患者均收集吸烟史、住院时间、有无长期使用激素、生活环境(高原/平原)、有无并发症等临床资料;采用 COPD 评估测试(CAT)评估 COPD 症状,采用呼吸困难量表评分(MMRC)评估呼吸困难水平;检测血清 C 反应蛋白(CRP)水平;采用德国耶格肺功能仪测试肺功能,包括第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC),并吸入沙丁胺醇 400 μg 后 15 min 行支气管舒张试验,以 FEV1/FVC<70% 为纳入标准。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS21.0 对数据进行统计分析,计量资料的统计描述应用  $\bar{x} \pm s$ , 计数资料的统计描述应用百分比。计量资料组间比较采用两独立样本 *t* 检验,计数资料组间比较应用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

慢支炎表型与肺气肿表型 COPD 患者在体质指数(BMI)、CAT 评分、血清 CRP 水平、平均住院时间等方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);在吸烟史、MMRC 两方面比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),与慢支炎表型相比,肺气肿表型患者吸烟史更长,呼吸困难更加明显。见表 1。

表 1 慢支炎表型与肺气肿表型患者临床特征比较

临床特征	慢支炎表型 (n=82)	肺气肿表型 (n=73)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	61.52±11.87	62.40±11.06	-0.47	0.64
性别(n)			3.42	0.06

续表 1 慢支炎表型与肺气肿表型患者临床特征比较

临床特征	慢支炎表型 (n=82)	肺气肿表型 (n=73)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
男	61	63		
女	21	10		
生活环境(n)			0.56	0.46
高原	48	47		
平原	34	26		
并发症(n)			0.58	0.49
有	69	58		
无	13	15		
激素(n)			0.06	0.80
使用	41	38		
未使用	41	35		
吸烟史( $\bar{x} \pm s$ ,年)	18.10±25.30	28.25±26.5	-2.43	0.01
BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	25.11±4.50	24.56±4.05	0.79	0.43
住院时间( $\bar{x} \pm s$ ,d)	13.34±6.47	14.06±5.85	-0.72	0.48
MMRC( $\bar{x} \pm s$ ,分)	2.04±0.88	2.39±0.85	-2.51	0.01
CAT 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	12.09±4.35	12.81±3.60	-1.10	0.27
CRP( $\bar{x} \pm s$ ,mg/L)	12.27±24.97	10.26±16.16	0.59	0.56
FEV1%( $\bar{x} \pm s$ ,%)	55.01±16.93	50.29±18.58	2.24	0.03
FEV1/FVC( $\bar{x} \pm s$ )	55.50±11.62	53.30±13.23	1.10	0.27
RV/TLC( $\bar{x} \pm s$ )	41.70±14.31	48.30±17.52	1.28	0.18
DLCO( $\bar{x} \pm s$ ,%)	63.40±11.64	56.30±13.82	1.23	0.27

RV:残气量;TLC:肺总量;DLCO:一氧化碳弥散量

**3 讨论**

COPD 是一种异质性疾病,根据其发病机制和病理改变不同,可分为不同表型,体现在不同的症状、临床特征、急性加重原因、进展及治疗等方面<sup>[1]</sup>。肺功能下降程度相同的患者,其临床特征及影像学等方面均可有不同<sup>[7]</sup>。由于临床特征与患者的基础疾病及并发症的严重程度、诱发因素有关,不同表型的 AE-COPD 患者亦具有不同的临床特征。本研究通过总结 AECOPD 患者的临床特征,为 COPD 的临床分型与治疗提供进一步的研究证据。

小气道阻塞(气道慢性病变)和肺实质的破坏(肺气肿)是 COPD 的病理改变。慢支炎型患者有明显的气道炎症,咳嗽、咳痰是其常见症状。在 COPD 的一项病因流行病学研究中,根据咳嗽、咳痰症状被分为慢支炎组及非慢支炎组,两组的肺功能近似,但慢支炎组的患者更年轻,吸烟量更大,出现急性加重次数更多,但两组间肺气肿、气体陷闭等肺功能指标无显著差异<sup>[8]</sup>。一项拉丁美洲关于 5 个城市的 COPD 研究表明,伴有慢支炎的 COPD 患者属于频繁加重表型,应用抗炎和抗感染治疗对频繁急性加重的 COPD 有较好疗效<sup>[9]</sup>。而 CT 表现为肺气肿型的患者,与非肺气肿患者比较,其 BMI 更低,心肺运动能力更差,残气量增加<sup>[10]</sup>。由于肺功能下降和气流受限更明显,采用联合用药对此型患者可改善症状,提高生活质量<sup>[11]</sup>。采用 CT 和肺功能联合评价肺气肿程度,可将

COPD 分为肺气肿型和非肺气肿型,肺气肿型患者以福莫特罗(LABA)联合应用噻托溴铵(LAMA)治疗及康复治疗为主<sup>[12]</sup>。本研究发现,与慢支炎表型相比,肺气肿表型患者吸烟史更长,呼吸困难更加明显。HAN 等<sup>[13]</sup>研究显示,COPD 患者在生物学、生理学、对治疗的反应等方面均存在性别差异,肺气肿表型更多见于男性吸烟者。而姜洪芳等<sup>[14]</sup>发现,吸烟所致肺气肿大鼠模型形成后,其气道炎症在戒烟后 12 周内仍可见持续加重。

目前与 COPD 相关的血液标志物有:CRP、白细胞介素-6、纤溶酶原激活物抑制剂、肺趋化因子等,这些指标可标示 AECOPD 与预后的风险。其中,CRP 与 FEV1%、COPD 防治全球倡议(GOLD)的 COPD 严重程度分级、6 分钟步行试验、动脉氧分压等明显相关<sup>[15]</sup>。CRP 高水平与吸烟可加速肺功能的下降<sup>[16]</sup>。CRP 高水平的 COPD 患者,其 COPD 急性加重频率及住院风险有明显增高<sup>[17]</sup>。本研究发现慢支炎、肺气肿表型 COPD 患者血清 CRP 均有升高(医院参考正常水平:小于 8 mg/L),但两组间未观察到明显差异,可能与本研究临床样本量较小有关。

COPD 患者的病因及病理生理改变复杂而连续,其临床特征亦与基础疾病相关,因而具有不同的临床表型,在其他不同的临床表型中,还存在有 COPD-支气管哮喘重叠综合征(ACOS)、全身炎症型等多种分型<sup>[18]</sup>。还可根据不同病因、发病机制、临床特征、急性加重的频率及病情严重程度分为不同表型<sup>[19]</sup>。部分改变只能在一定程度上解释相应的临床表现,需建立在对患者个体化评估及对基础疾病了解的基础上。本研究发现较慢支炎表型,肺气肿表型 AECOPD 患者其吸烟史更长,呼吸困难更加明显,肺功能较差。未来在临床上还需要进一步开展大规模的临床研究探索基于 COPD 临床表型的个体化评估,为其精准治疗提供更多的理论依据。

## 参考文献

- [1] HAN M K, AGUSTI A, CALVERLEY P M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5): 598-604.
- [2] PISTOLESI M, CAMICIOTTOLI G, PAOLETTI M, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice[J]. *Respir Med*, 2008, 102(3): 367-376.
- [3] EKBERG-ARONSSON M, PEHRSSON K, NILSSON J A, et al. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis[J]. *Respir Res*, 2005, 6(1): 98.
- [4] HAN M K, BARTHOLMAI B, LIU L X, et al. Clinical significance of radiologic characterizations in COPD[J]. *COPD*, 2009, 6(6): 459-467.
- [5] 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[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 30(1): 640-641.
- [6] GEVENOIS P A, DE VUYST P, DE MAERTELAER V, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(1): 187-192.
- [7] WEDZICHA J A. The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2000, 55(8): 631-632.
- [8] KIM V, HAN M K, VANCE G B, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD-Gene study[J]. *Chest*, 2011, 140: 626-633.
- [9] DE OCA M M, HALBERT R J, LOPEZ M V, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(1): 28-36.
- [10] MÁRQUEZ-MARTÍN E, RAMOS P C, LÓPEZ-CAMPÓS J L, et al. Components of physical capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relationship with phenotypic expression[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6: 105-112.
- [11] VAN NOORD J A, AUMANN J L, JANNSENS E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(2): 214-222.
- [12] MIRAVITLLES M, CALLE M, SOLER-CATALUÑA J J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines[J]. *Arch Bronconeumol*, 2012, 48(3): 86-98.
- [13] HAN M K, POSTMA D, MANNINO D M, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(12): 1179-1184.
- [14] 姜洪芳, 颜恒毅, 赵立. 吸烟所致肺气肿模型大鼠戒烟后肺病理及炎症介质的变化[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(16): 3080-3082.
- [15] 刘蕾, 李宇航. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关生物学标志物研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(9): 1857-1860.
- [16] KALHAN R, TRAN B T, COLANGELO L A, et al. Systemic inflammation in young adults is associated with abnormal lung function in middle age[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11431.
- [17] VAN DURME Y M, VERHAMME K M, AARNOUDSE A J, et al. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(5): 375-382.
- [18] 潘明鸣, 孙铁英, 王辰. 慢性阻塞性肺疾病治疗反应相关的临床表型分型及其特点[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 293-296.
- [19] 冯玉麟, 欧雪梅, 唐永江. 重视慢性阻塞性肺疾病急性加重的异质性及其个体化诊治[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(4): 241-244.