

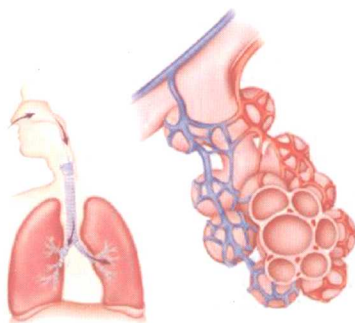
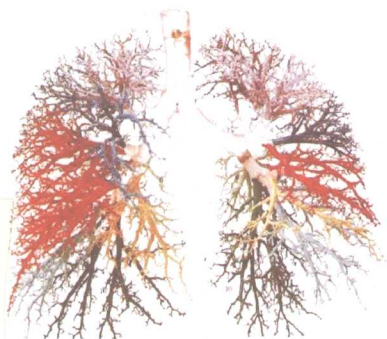
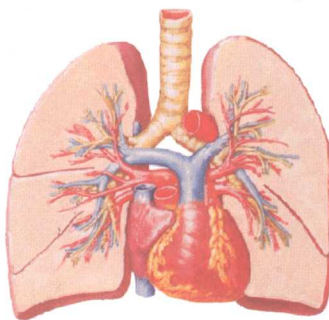
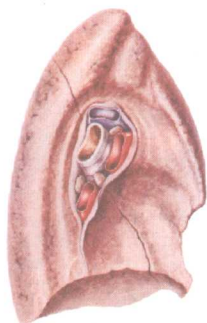


国家医学教育发展中心组织编写

临 床 医 学
关键技术丛书

慢性阻塞性肺疾病与肺源性心脏病

Manxing Zusexing Feijibing Yu Feiyuanxing Xinzangbing 主编 李 羲



第四军医大学出版社

临床医学关键技术丛书

慢性阻塞性肺疾病与 肺源性心脏病

主 编 李 羲

副主编 黄文杰 张劭夫 崔社怀 孙耕耘

编 者 (按姓氏笔画排序)

王长征	王才春	方 怡	邓明慧	叶小群
孙耕耘	乔贵宾	刘书盈	李利娟	李伟峰
李 羲	李 理	李志斌	苏晓丽	沈华浩
陆俊羽	洪 新	张劭夫	张 青	张建辉
陈小容	林科雄	赵平锋	施蓉萍	賁素琴
徐卫华	徐德斌	崔社怀	黄文杰	黄文权
黄华琼	戚跃勇	颜春松	潘海燕	

第四军医大学出版社·西安

图书在版编目(CIP)数据

慢性阻塞性肺疾病与肺源性心脏病/李羲主编. —西安:第四军医大学出版社,2008.1

临床医学关键技术丛书

ISBN 978-7-81086-279-0

I. 慢… II. 李… III. 慢性病:肺栓塞-诊疗;肺心病-诊疗 IV. R563.5;R541.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第003664号

慢性阻塞性肺疾病与肺源性心脏病

主 编 李 羲
责任编辑 马元怡 王 坤
出版发行 第四军医大学出版社
地 址 西安市长乐西路17号(邮编:710032)
电 话 029-84776765
传 真 029-84776764
网 址 <http://press.fmmu.sn.cn>
印 刷 咸阳新丽彩印务有限公司
版 次 2008年1月第1版 2008年1月第1次印刷
开 本 787×1092 1/16
印 张 30
字 数 630千字
书 号 ISBN 978-7-81086-279-0/R·355
定 价 66.00元

(版权所有 盗版必究)

声 明

本书的编者和出版者已尽力使书中出现的治疗方法和药物使用方法准确,但随着医学的发展,疾病的治疗方法和药物的使用方法也会出现一些变化,同时,患者的病情也存在个体差异。因此读者在使用本书时请结合临床的具体情况选择适合个体的治疗方法,使用药品时请参考药品厂家的使用说明。出版者对于不切实际地照搬本书内容而造成的直接或间接事故不承担责任。

临床医学关键技术丛书编委会

顾 问 吴阶平 裘法祖 张金哲 陈灏珠

主 委 王 镭(国家医学教育发展中心主任)

副主委 刘德培(中国工程院院士)

郝希山(中国工程院院士)

陈可冀(中国科学院院士)

邱蔚六(中国工程院院士)

李春岩(中国工程院院士)

郭应禄(中国工程院院士)

高润林(中国工程院院士)

金 铮(中华医学会医学教育分会主委)



序



慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 及由此引发的慢性肺源性心脏病严重危害广大人民群众的身心健康, 长期以来为呼吸病学工作者所关注。由于其发病原因不明确、部分病变不可逆以及由此产生的治疗的有限性和疗效的不确定性而成为临床上一个棘手的难题。尽管基础医学和临床医学家们已经做了大量的工作, 付出了巨大努力, 但迄今为止 COPD 的防治依然不尽人意, 尚有很长的路要走。李羲、黄文杰、张劲夫、崔社怀、孙耕耘等中青年呼吸病学专家在参考大量文献基础上编写此书, 对 COPD 和慢性肺源性心脏病的流行病学、病因、发病机制、病理生理、诊断与鉴别诊断、防治等诸方面均作了系统描述, 内容翔实、新颖, 反映了近年来该领域研究的最新进展。

我有幸得以先睹此书, 深感振奋, 相信本书能够给读者提供有用的资料, 并为促进我国 COPD 的防治及呼吸病学发展作出应有的贡献。并祝愿作者在该领域继续勤奋耕耘, 不断进取, 为解除人民群众的病痛作出更大的贡献。

张耕耘

中国人民解放军全军呼吸内科研究所 所长
第三军医大学第二附属医院呼吸内科教授、博士研究生导师

前 言

临床医学关键技术系列丛书之一——《慢性阻塞性肺疾病与肺源性心脏病》，经过20余名作者的共同努力，历时半年余，今天与读者见面了。

由WHO(世界卫生组织)及美国国家心、肺、血液研究所(NHLBI)组织各国专家于2001年制定了《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), 2003年进行了修改, GOLD对全球COPD的防治起到了非常重要的作用。2006年又对GOLD进行了一次修订, 相信对提高COPD这一可以预防及治疗的疾病诊治水平将起到历史性的继往开来的作用。《慢性阻塞性肺疾病与肺源性心脏病》一书也是在这个重要时期应运而生的。

本书分为两篇。上篇阐述COPD, 各章节内容主要以2006年GOLD为指南而展开, 包括COPD的危险因素、发病机制、病理生理、临床表现、诊断及治疗, 其中对诊断治疗中的关键技术, 如COPD诊断的关键点与其他疾病鉴别的关键点及治疗的关键技术作了详尽的论述。同时阐述了慢性支气管炎、肺气肿、支气管哮喘及老龄与COPD的关系, 以便读者对COPD有全面的了解。下篇阐述肺源性心脏病, 分为急性肺源性心脏病(简称急性肺心病)、亚急性肺源性心脏病(简称亚急性肺心病)、慢性肺源性心脏病(简称慢性肺心病)三章。每章又对其病因、发病机制、病理生理、临床表现、诊断及治疗进行了详细论述, 尤其对诊断思维的关键点、诊断治疗的关键技术, 如急性肺心病的溶栓技术、慢性肺心病的心导管技术等作了深刻的论述。由于80%~90%慢性肺心病由COPD引起, 因此, 其内容与上篇相衔接。

在我国, COPD与肺源性心脏病(Cor pulmonale)均是常见病、多发病。其临床表现可以是常见表现, 也可以是非典型表现, 即临床虽然常见, 但每一病例临床表现各异, 因此, 在临床工作中, 在错综复杂的临床现象中, 如何抽象出与疾病本质相关的临床表现是诊断考虑的关键技术。同样, 每一疾病的治疗方法很多, 如何抓住每一病例的主要矛盾, 进行针对性治疗, 是治疗中的关键技术。因此, 要达到对每一病例正确诊断、最佳治疗之目的, 就必须掌握诊断与治疗中的关键技术, 从而起到纲举目张之功效。而临床医学关键技术又不仅指在诊断与治疗过程中某些应用医疗器械操作的具体技术, 也包括在疾病错综

复杂的临床表现中提炼出主要表现及诊断思维的抽象技术。在本书的编写过程中,力求突出丛书主题,一是突出临床,一是突出关键技术。我们试图使这两方面成为本书的特色,如果达此目的,这些关键技术将有益于读者把疾病的诊断思维、鉴别诊断之关键及诊断治疗操作之关键应用于 COPD、肺心病的临床,从而提高这些疾病的临床诊断与治疗水平。

参加本书编写的作者均是在医学院校附属医院及解放军军区总医院长期从事呼吸内科临床一线工作的、经验丰富的医生。编者在结合临床实践经验的基础上,参考了大量国际国内文献、COPD 诊治指南,并吸收了近年来的研究进展。本书适合呼吸内科医生、研究生及普通内科医生参考。

本书得以顺利出版,要感谢为本书各章节撰写辛勤耕耘的各位作者。感谢著名呼吸病专家,中国人民解放军呼吸内科研究所所长、第三军医大学第二附属医院呼吸内科主任、博士研究生导师钱桂生教授为本书编写具体指导并作序。钱教授长期从事 COPD 及肺心病的基础与临床研究,使我们受益匪浅。感谢第四军医大学出版社全体编辑同志在出版过程中认真审校编辑。感谢国家医学教育发展中心为这一大型临床医学系列丛书编写出版所做的组织工作。

限于编者水平,本书不足之处与错误在所难免,殷切期望读者批评指正,以便再版时修改提高。

李 羲

2007 年 8 月

目 录

上篇 慢性阻塞性肺疾病

第1章 绪论	(2)
第2章 危险因素	(7)
第3章 发病机制	(25)
第4章 病理	(34)
第5章 病理生理	(43)
第6章 临床表现	(53)
第7章 实验室和其他检查	(57)
第8章 慢性阻塞性肺疾病的分级	(66)
第1节 COPD 分级	(66)
第2节 COPD 分级对治疗的指导作用	(67)
第9章 诊断和鉴别诊断	(70)
第1节 COPD 的诊断	(70)
第2节 COPD 的鉴别诊断	(72)
第10章 治疗	(80)
第1节 氧疗	(80)
第2节 抗感染治疗	(89)
第3节 茶碱的使用	(94)
第4节 β_2 受体激动剂的应用	(101)
第5节 抗胆碱能药物的应用	(108)
第6节 糖皮质激素的应用	(118)
第7节 蛋白酶抑制剂的应用	(124)
第8节 药物治疗展望	(129)
第9节 机械通气在 COPD 中的应用	(138)
第10节 康复治疗	(144)
第11节 外科治疗	(146)
第12节 支气管内肺减容术的应用	(154)
第11章 慢性支气管炎与慢性阻塞性肺疾病	(170)
第12章 支气管哮喘与慢性阻塞性肺疾病	(177)
第13章 慢性阻塞性肺气肿与慢性阻塞性肺疾病	(182)
第1节 COPD 概念的演变	(182)
第2节 慢性阻塞性肺气肿和 COPD	(182)

第 14 章	慢性阻塞性肺疾病合并肺纤维化	(192)
第 15 章	老龄与慢性阻塞性肺疾病	(198)
第 1 节	老年呼吸系统解剖特点	(198)
第 2 节	老年呼吸系统的生理学特点	(200)
第 3 节	老年肺代谢分泌改变特点	(203)
第 4 节	老年人慢性阻塞性肺疾病的常见问题	(203)

下篇 肺源性心脏病

第 1 章	绪论	(210)
第 2 章	急性肺源性心脏病	(213)
第 1 节	病因	(213)
第 2 节	发病机制和病理	(214)
第 3 节	病理生理	(215)
第 4 节	临床表现	(217)
第 5 节	实验室检查	(218)
第 6 节	其他检查	(219)
第 7 节	诊断和鉴别诊断	(222)
第 8 节	治疗	(222)
第 3 章	亚急性肺源性心脏病	(228)
第 4 章	慢性肺源性心脏病	(232)
第 1 节	病因	(232)
第 2 节	发病机制	(233)
第 3 节	病理	(240)
第 4 节	病理生理	(244)
第 5 节	临床表现	(258)
第 6 节	实验室检查	(261)
第 7 节	其他检查	(264)
第 8 节	诊断与鉴别诊断	(299)
第 9 节	药物治疗	(307)
第 10 节	非药物治疗	(331)
第 11 节	中医治疗	(388)
第 12 节	并发症	(402)
第 5 章	其他疾病与慢性肺源性心脏病	(431)
第 1 节	肺结核与慢性肺源性心脏病	(431)
第 2 节	特发性肺间质纤维化与慢性肺源性心脏病	(436)
第 3 节	结节病与慢性肺源性心脏病	(441)
第 4 节	胸廓运动障碍性疾病与慢性肺源性心脏病	(448)
第 5 节	睡眠呼吸暂停综合征与慢性肺源性心脏病	(453)
第 6 节	慢性呼吸衰竭	(458)
附 录	常用名词术语外文缩略语	(467)

上 篇

慢性阻塞性肺疾病

第1章 绪 论

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是一种常见的慢性呼吸系统疾病, 患病人数多, 病死率高, 严重影响患者的劳动能力和生活质量。近年来, COPD 的发病率与死亡率在世界上仍呈上升趋势, 但广大民众与政府对 COPD 的危害性却缺乏应有的关注与重视。

WHO 于 2001 年发表“慢性阻塞性肺疾病全球防治策略”(global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, GOLD), 并先后进行修订和补充, 最新为 2006 年版。中华医学会呼吸病学分会亦参照 GOLD 制定“慢性阻塞性肺疾病诊治指南”(简称指南)。2004 年 5 月, 美国胸科协会 (ATS) 和欧洲呼吸协会 (ERS) 正式颁布了新的“慢性阻塞性肺疾病诊断和治疗指南”。旨在进一步规范 COPD 的诊治, 降低 COPD 的发病率和病死率。

COPD 是一种可以治疗和预防的具有气道气流受限特征的疾病, 其气流受限不完全可逆, 呈进行性发展, 与肺部对有害颗粒物或有害气体异常炎症反应有关。COPD 可引起全身效应, 并且可以和多种并发症同时存在, 其严重程度不仅受气流受限的影响, 也取决于全身效应和并发症的严重程度。肺功能检查对确定有无气流受限有重要意义。在吸入支气管扩张剂后, $FEV_1 < 80\%$ 预计值, 且 $FEV_1/FVC < 70\%$ 表明存在气流受限, 并且不能完全逆转。

COPD 是发达国家增加最迅速的死亡原因。我国城市人口十大死因中, 呼吸疾病 (主要是 COPD) 占 13.89%, 居第 4 位, 在农村占 22.04%, 居第 1 位, 全国每年因 COPD 死亡的人数达 100 万。COPD 在我国也居疾病负担的首位, 因 COPD 致残人数达 500 万 ~ 1000 万。

COPD 患病率存在以下几个特点: ①不同国家和地区 COPD 的患病率存在差异, 欧洲 40 ~ 69 岁人群 COPD 的患病率为 9.1%, 日本 2001 年 40 岁以上人群中 COPD 患病率为 6.7%。菲律宾为 6.3%, 新加坡为 3.5%。② COPD 患病率整体呈上升趋势。美国成年人 COPD 患病率 1997 年为 5.9%, 1998 年为 8.2%。1965 - 1998 年间, 全美 COPD 的患病率上升 163%, 是唯一呈持续上升的常见病。③ COPD 患病率随年龄增大而增高。以加拿大为例, 55 ~ 64 岁、65 ~ 74 岁、75 岁及其以上人群的慢性支气管炎和肺气肿的患病率分别是 4.6%、5% 和 6.8%。④ COPD 男性患病率显著高于女性, 男性患者占 COPD 患者的 2/3, 其原因可能是男性吸烟率高。⑤我国不同地区之间、城乡之间 COPD 的患病率存在差别。我国北部及中部地区 15 岁以上人群 COPD 患病率为 3%, 湖北和辽宁分别为 1.8% 和 1.6%, 而北京地区高达 4.5%, 估计全国有 2500 万 COPD 患者。上海城区 60 岁以上人群 COPD 患病率为 11.9%, 居第 3 位; 农村地区为 15.2%, 居第 2 位。

GOLD 提出的新的 COPD 定义有以下特点: ①进一步突出气流受限这一病理生理特征, 并明确提出 COPD 就是一种气道气流受限的特征性疾病。②将以往提出的慢性支气管炎、肺气肿以至肺源性心脏病都统一在 COPD 范围内, 即有气流受限同时具有咳嗽、咳痰症

状者属于 COPD, 没有症状, 仅存在气流受限者也属于 COPD; 无气流受限, 仅有咳嗽、咳痰症状者虽不诊断 COPD, 但属于 COPD 的高危期; 当疾病发展出现缺氧和 CO_2 潴留及心脏扩大, 右心功能衰竭时则为 COPD 的并发症。③明确提出 COPD 是一种炎症性疾病, 炎症的发生与吸入有害颗粒或有害气体有关。④规定不可逆气流受限的标准为吸入支气管扩张剂后 $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$, $\text{FEV}_1 < 80\%$ 预计值的标准。新定义强调了 COPD 可以预防、可以治疗, 并提出 COPD 不仅是呼吸系统疾病, 还有全身效应。

如患者出现症状的加重和 (或) 需要增加药物的治疗, 称为 COPD 的急性加重 (acute exacerbation of COPD, AECOPD)。迄今专家对 AECOPD 的定义尚未达成共识。1987 年 Anthonisen 等以症状的加重定义 AECOPD 后, 目前更多地以症状的增加和 (或) 需要对治疗进行调整作为 AECOPD 的定义。2000 年欧美专家共识会议定义为: AECOPD 与稳定期相比, 患者情况持续恶化, 超过日间正常的变化, 即有 COPD 基础的患者急性起病, 并需要对常规用药加以调整, 此定义被认为具有可操作性。2001 年美国内科医师学院、美国内科学会/美国胸科医师学会 (ACP ASIM/ACCP) 的 AECOPD 指南中, 则定义为气促、咳嗽和痰量增加。同年, 在《慢性阻塞性肺疾病防治全球倡议》(GOLD) 中, AECOPD 的定义是气促加重为主要表现, 常伴有喘息和胸部紧迫感, 咳嗽和痰量增加, 痰的颜色和黏度改变, 可伴有发热。2004 年, 美国胸科学会/欧洲呼吸学会 (ATS/ERS) 第 1 次共同推出 COPD 患者的诊断和治疗标准, 定义 AECOPD 是疾病自然病程中的一种事件, 其特征是患者的呼吸困难、咳嗽和 (或) 痰出现了超过日常基础状态的变化, 需要对治疗进行调整。

引起 COPD 的危险因素主要有遗传因素和环境因素两类。①环境因素: 吸烟是引起 COPD 的主要危险因素。我国烟民中有 24% (国外发病率约为 15%) 患 COPD。规则吸烟的年龄越早, 诊断为 COPD 就越早。早中期无论何时戒烟均可以明显延缓肺功能的下降, 减少 COPD 的患病率, 使吸烟者发病危险降低至近似于不吸烟者的水平。粉尘和理化刺激因子与 COPD 关系密切。研究表明, 农村的弹棉花工、养路工、碾拌工、石匠、电焊工等患 COPD 的比例较高。都市污染的急剧增加、空气中微粒的浓度与 COPD 的死亡率和住院率增加有关。室内空气污染与 COPD 患病率的联系日益受到关注。儿童时期反复呼吸道感染、社会经济地位、出生时低体重、牙周疾病与 COPD 相关。②遗传易感性: COPD 发病具有典型的多基因遗传特点和家族聚集倾向, 患者各级亲属的发病率高于群体发病率。亲代中有 COPD 患者是子女 $\text{FEV}_1(\text{ml})$ 降低和 $\text{FEV}_1 < 70\%$ 预计值的独立危险因素, 说明 COPD 和肺功能受损具有家族聚集倾向。重度吸烟者中也仅有 20% 左右患 COPD, COPD 患者体内可能存在遗传易感基因。 $\alpha_1\text{AT}$ 的 ZZ 纯合子引起的 $\alpha_1\text{AT}$ 缺乏是迄今为止唯一确定的 COPD 遗传易感因素。已有证据表明 xenobiotic 代谢、抗氧化、炎症反应的各种因素的基因也与 COPD 有某种程度的联系, 多个基因多个多态性结合, 共同决定个体对吸烟和其他环境因素导致 COPD 的易感性。

COPD 的死亡危险因素包括呼吸道感染、合并其他疾病、老龄和低体重指数等。此外, 各种量表检测如健康状况分数、生活质量分数、抑郁分数、呼吸困难水平、营养状态、活动耐力、婚姻状况、社会经济地位、哮喘病史、反复住院次数等都可作为 COPD 预后或死亡预测的有效因子。有专家建议应该多维评估 COPD 的预后和死亡危险因素, 以便提供更多的干预途径, 提高其预后和生活质量, 降低其死亡率。

COPD 的病理改变包括 4 个部分,中心气道(内径 $> 2\text{ mm}$ 的软骨气道)、外周气道(内径 $< 2\text{ mm}$ 的无软骨气道)、肺实质和肺血管。中心气道支气管腺体肥大,杯状细胞化生,气道上皮鳞状化生,纤毛缺失及功能障碍,平滑肌和结缔组织增生,炎性细胞浸润。外周气道改变与中心气道类似,随着病情进展,气道壁有胶原沉积和纤维化。终末细支气管远端气囊异常扩张,形成肺气肿。肺血管在疾病早期管壁增厚、内皮功能障碍,逐渐出现血管壁平滑肌增生,晚期有胶原沉积和毛细血管床破坏,最后导致肺动脉高压和肺心病。

COPD 的生理学异常表现为黏液过度分泌和纤毛功能障碍、气流受限和过度充气、气体交换障碍、肺动脉高压以及系统性效应。COPD 的病理生理改变不仅局限在肺部,还包括全身性效应。COPD 的肺外表现包括系统性炎症和骨骼肌萎缩,这些全身性效应进一步限制了 COPD 患者的活动能力,使预后更差。

吸烟和吸入有害气体及颗粒引起肺部炎症反应,导致 COPD 典型的病理过程。除炎症外,蛋白酶/抗蛋白酶失衡和氧化应激在 COPD 的发病中也起重要作用。①炎症反应: COPD 的特点是肺内各个部分中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞(尤其是 $\text{CD}8^+$ 细胞)数增加。部分患者可能会有嗜酸性粒细胞数增加,尤其在急性加重期。②蛋白酶/抗蛋白酶失衡:这是由于蛋白酶产量(或者活性)增加或抗蛋白酶失活(或者产生减少)所致。吸烟(以及其他危险因素)和炎症本身均可引起氧化应激,一方面触发炎性细胞释放多种蛋白酶,另一方面通过氧化作用使抗蛋白酶减少或失活。COPD 发病过程中主要的蛋白酶有中性粒细胞产生的蛋白酶(如弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、蛋白酶 3 等)、巨噬细胞产生的蛋白酶(如组织蛋白酶 B、L、S)及各种各样的基质金属蛋白酶。COPD 发病过程中主要的抗蛋白酶有 α_1 抗胰蛋白酶、分泌性白细胞蛋白酶抑制物和基质金属蛋白酶组织抑制因子等。③氧化应激:目前已在吸烟者和 COPD 患者的肺内、呼出气冷凝液和尿中检测出大量的、不同种类的氧化应激标志物,包括过氧化氢、一氧化氮(NO)和脂质过氧化反应产物(isoprostane $\text{F}_2\alpha$ III)。氧化应激通过多种途径促进 COPD 发病,氧化多种生物分子从而导致细胞功能障碍或坏死,破坏细胞外基质,使关键的抗氧化反应失活,或通过激活蛋白酶,或通过增强基因表达(如通过激活转录因子如 $\text{NF}-\kappa\text{B}$,或者通过促进组蛋白乙酰化等)。

有关 COPD 的诊断,1997 年版《慢性阻塞性肺疾病诊治规范》的描述为: COPD 诊断要根据病史、体征、实验室检查等多方面综合进行。肺功能检查(FEV_1/FVC 、 $\text{FEV}_1\%$ 、 RV/TLC 、 RV)对确立气流阻塞及其严重程度、对肺气肿诊断有重要意义。2002 年版 COPD 防治指南的描述为: COPD 的诊断应根据病史、危险因素接触史、体征及实验室检查等资料,综合分析确定。存在不完全可逆气流受限是诊断 COPD 的必备条件。

GOLD2006 同样强调肺功能检查是诊断 COPD 的金标准。肺功能检查有以下意义:①是判断气流受限增高且重复性好的客观指标,对 COPD 的诊断、严重度评估、疾病进展、预后及治疗反应等均有重要意义。② FEV_1/FVC 是 COPD 的一项敏感指标,可检出轻度气流受限。 FEV_1 占预计值的百分比是中重度气流受限的良好指标,它变异性小,易于操作,应作为 COPD 肺功能检查的基本项目。③吸入支气管扩张剂后 $\text{FEV}_1 < 80\%$ 预计值且 FEV_1/FVC 值 $< 70\%$ 者,可确立为不能完全可逆的气流受限。④ PEF 和 MEFV 作为大致比较气流阻塞的指标; TLC 、 FRC 、 RV 增加,VC 下降; DLCO 减低。⑤支气管扩张实验有一定价值:有利于鉴别哮喘;可获知病人能达到的最佳肺功能状态与预后有更好的相关性;可预测病人对

支气管扩张剂和吸入皮质激素的治疗反应。因此,为确定 COPD 的诊断,应努力提高标准化的肺功能检查。

AECOPD 严重程度的分级目前还没有客观的标准。ACP ASIM/ACCP 的指南根据 Anthonisen 等提出的症状进行分型,以患者出现气促加重、痰量增加、痰变脓性 3 个症状的多寡来判断。如果 3 个症状全部出现为 1 型;仅有 2 个症状为 2 型;如仅有 1 个症状,伴有以下 5 项之一,可诊断为 3 型:①过去 5 d 有上呼吸道感染;②没有其他明确原因的发热;③喘息增加;④咳嗽增加;⑤呼吸频率或心率比基线值增加 20% 以上。也有以治疗场所作为分级标准,如患者在家可自行处理为轻度;需要在家庭医师和医院门诊治疗为中度;需要住院治疗为重度。而 ATS/ERS 则根据发作和预后的临床关系把严重程度分为:I 级,在家治疗;II 级,需要住院治疗;III 级,导致呼吸衰竭。显然,AECOPD 单用气促和痰的变化来定义和对病情分级过于简单化,而以症状的增加和治疗需要的增加则较为全面,前者有易于操作的优点。但是,两者均没有涉及症状的程度和持续时间以及实验检查的客观指标,也没有考虑到患者的基础肺功能情况。由于 AECOPD 的临床症状是不一致的(如有些患者以气促为主,无痰或少痰),患者的临床特征可能与基础疾病的严重程度有关以及与触发因素如病毒或细菌感染、污染、物理性应激和其他不明原因的刺激有关。诊断的量化指标的确定较困难,应用于个体患者可操作性差,一定程度上影响医师和患者对 AECOPD 的认识。症状日记卡可能是评价基线变化和 AE 的有效手段。如何制定一个临床可操作的定义、分型和程度分级仍然是十分重要的。

COPD 稳定期的治疗主要包括:①戒烟:可参考 <http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/> 上的戒烟指南。②药物治疗:有症状的患者均应接受药物治疗。药物治疗可减少或消除症状、提高活动耐力、减少急性发作次数和严重程度以及改善健康状态。但至今还没有药物能够延缓肺功能的下降速度。目前常用的支气管扩张剂包括 β 受体激动剂、抗胆碱能药物和甲基黄嘌呤。③长期氧疗:氧疗指征为动脉血氧分压 (PaO_2) $< 7.3 \text{ kPa}$ (55 mmHg , $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。治疗目标是在休息、睡眠和活动过程中维持脉搏血氧饱和度 (SpO_2) $> 90\%$ 。④营养治疗:稳定期 COPD 患者可观察到体重减轻和无脂体重 (FFM) 下降,与气流受限程度无关。体重下降尤其是肌肉萎缩与病死率增高有关。当患者符合以下一种或多种情况时,应考虑营养治疗: $\text{BMI} < 21 \text{ kg/m}^2$, 不自主的体重减轻(在 6 个月内 $> 10\%$ 或在 1 个月内 $> 5\%$) 和 FFM 下降(男性 $< 16 \text{ kg/m}^2$, 女性 $< 15 \text{ kg/m}^2$) 等。营养治疗首先是改变患者的饮食习惯,然后进一步使用高能量密度的营养品,并应在 1 d 之中分成数次给予,以避免食欲下降以及高热量负荷所引起的代谢和通气需要增加。⑤睡眠: COPD 患者睡眠时可伴有血氧饱和度降低,原因主要是疾病本身而不是睡眠呼吸暂停所致。COPD 患者的临床病史采集应包括睡眠质量问卷和可能并存的睡眠呼吸暂停。临床上怀疑睡眠呼吸暂停,存在低氧血症,又不能用清醒时动脉血氧水平来解释,肺动脉高压与肺功能损害程度不成比例的 COPD 患者,须做睡眠监测。COPD 的睡眠问题处理重点是减少咳嗽和呼吸困难,从而最大程度减少睡眠障碍。严重的 COPD 患者应尽可能避免使用安眠药。

COPD 急性加重期住院治疗的指征:有高危伴随疾病(包括肺炎、心律失常、充血性心力衰竭、糖尿病、肾功能或肝功能不全),经过门诊治疗症状缓解不明显,呼吸困难显著加重,症状影响进食或睡眠,低氧血症或高碳酸血症恶化,神志改变,诊断不明确,缺乏家庭护理等。急性加重期的治疗包括支气管扩张剂、糖皮质激素、抗生素和氧疗等。

COPD 的防治工作任重而道远,涉及医、药和公共卫生等方面。就临床医疗工作而言,一方面应该重视早期发现和早期干预;另一方面应该加强教育管理,贯彻执行长期计划治疗。早期发现是早期干预的前提,但是目前普遍存在早期诊断不足的问题,因为早期症状易被忽视,更因为医师未广泛采用肺功能检查。结合社区医疗工作的开展,可能为 COPD 的长期防治提供很好的平台。

COPD 早期干预对减缓患者肺功能下降、降低死亡率、提高生活质量等具有重要意义。COPD 的早期干预即从一般人群、高危人群和病人三个层面,针对危险因素,采用包括卫生宣教、改善居住环境、戒烟、康复干预、营养支持、药物干预、心理和社会支持、预防呼吸道感染等综合措施进行干预。早期发现、早期诊断是早期干预的关键。目前,COPD 漏诊率很高,尤其在农村,大多数 COPD 病人都是在出现中重度症状和体征后才被诊断。预防缓解期病人的急性发作是早期干预的重要内容。有研究证实,卡介苗多糖核酸、流感疫苗具有预防 COPD 患者呼吸道感染的作用。有关饮食在预防 COPD 的流行病学研究显示,摄入维生素 E、蔬菜水果、少量饮酒与 COPD 存在负相关,可能有抗 COPD 的作用。遗传流行病的证据表明,COPD 作为一种多基因疾病是可以预防的,只要尽量避免暴露于典型的环境危险因素中,如吸烟和职业粉尘接触,就可以保持健康的肺功能水平。改良居住环境,加强通风,使用污染少的燃料可降低 COPD 的患病率。

总之,COPD 严重危害人类健康,给社会带来巨大的经济负担,重视 COPD 的防治刻不容缓。

(黄文杰 方 怡)

参 考 文 献

- [1] Almagro P, Calbo E, Ochoade E, et al. Mortality after hospitalization for COPD. Chest, 2002, 121: 1441 - 1448
- [2] 周玉民,冉丕鑫. 慢性阻塞性肺病的流行病学. 中国呼吸和危重监护杂志,2004,2(3): 68 - 70
- [3] 冉丕鑫. 从我国《慢性阻塞性肺疾病诊治规范》的修订看 COPD 的定义及诊治研究进展. 实用医学杂志,2002,18(7):682 - 683
- [4] 蔡柏蔷,徐凌. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议简介. 中华内科杂志,2001,40: 489 - 492
- [5] 谢灿茂,周宇麟. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的诊断和治疗新进展. 中华结核和呼吸杂志,2005,28(5):346 - 348
- [6] Hogg J C, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 2004, 350: 2645 - 2653
- [7] 马睿,黄绍光. COPD 的基因易感性[J]. 国外医学呼吸系统分册,2003,23 (1): 1 - 4
- [8] Celli B R, MacNee W. ATS/ERS Task Force standards for the diagnosis and treatment to patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. EurRespir J, 2004, 23: 932 - 946
- [9] Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality and disease heterogeneity. Chest, 2002,121: 121S - 126S

第2章 危险因素

COPD 的病因目前尚未完全阐明,因此,其早期预防比较困难。通过研究发现多种因素与 COPD 的发病率增高有关,这些危险因素大致可以分为外因(即环境因素)与内因(即个体易患因素)两类。外因和内因相互作用产生本病。环境因素包括吸烟(主动和被动)、大气污染(室内、室外)、职业环境、感染,其他(社会条件、营养)等。宿主因素包括遗传、易感基因、气道高反应性、肺的发育及年龄等。

一、吸烟

(一)吸烟与 COPD 的关系

吸烟是 COPD 最主要的危险因素,国内外均有充分证据说明吸烟是发生 COPD 最为重要的致病因子。吸烟能使支气管上皮纤毛变短,不规则,纤毛运动发生障碍,降低局部抵抗力,削弱肺泡巨噬细胞的吞噬、灭菌作用,又能引起支气管痉挛,增加气道阻力。通过纵向、横断面和控制病例等多方面观察的研究结果表明,吸烟者中,慢性支气管炎、肺气肿和慢性阻塞性肺疾病的流行和患病均高于不吸烟者。国外约 80%~90% 的 COPD 由吸烟所引起,我国为 72%。世界卫生组织宣布,在西方工业发达国家的 65 岁以下男性中有 75% 的慢性支气管炎、肺气肿的死亡由吸烟引起。美国胸科医师学会、美国胸科协会、亚太呼吸病协会、加拿大胸科协会、欧洲呼吸病学会及国际防痨与肺病联合会联合在 Chest 杂志上宣布共识:82% 因 COPD 死亡者是由于吸烟引起的。

我国在 20 世纪 60 年代末至 70 年代末,曾在全国范围内进行慢性支气管炎、肺气肿和肺心病的患病率调查及普查普治工作,调查人数高达 7892 万名。这次大规模的普查也包括发病的有关因素在内,其中包括吸烟与发病的关系。综合全国普查结果显示,我国成人慢性支气管炎平均患病率为 4% (1.97%~14.04%),50 岁以上者平均患病率为 13%。慢性支气管炎的发病与吸烟密切相关。上海市防治慢性支气管炎协作组于 1972 年普查了 339 名 50 岁以上者,其中吸烟者慢性支气管炎的患病率为不吸烟者的 2 倍,前者为 20.9%,后者为 9.7%。另用配对方法以慢性支气管炎患者和正常人各 303 名作吸烟习惯对比调查,慢性支气管炎组吸烟的人数显著地高于正常对照组。北京朝阳医院对北京通州区农村的一个大队,连续 3 年调查慢性支气管炎的发病情况,发现大量吸烟者的患病率分别为不吸烟者患病率的 4.14 倍、4.79 倍及 5.31 倍。天津市在城郊区 11 703 人群中进行调查,发现慢性支气管炎患病率在吸烟者中为 11.66%,而在不吸烟者中为 3.61% ($P < 0.01$)。内蒙古自治区普查慢性支气管炎、肺气肿及肺心病的患病率,结果表明,吸烟者比不吸烟者分别高 3.9 倍、4.6 倍及 6 倍 ($P < 0.01$)。这些调查均显示吸烟者的慢性支气管炎和慢性阻塞性肺疾病的患病率比不吸烟者高。

吸烟者患 COPD 的危险性与吸烟量、起始吸烟年龄、总吸烟年数均相关。程显声等于

1992 年春对北京市房山区、湖北省潜江地区及辽宁省沈阳市郊区(县)在册的 102 230 名村民中, ≥ 15 岁的 67 251 人群做入户调查, 把吸烟指数(每日平均吸烟支数 $\times$ 吸烟年数) ≥ 300 和有慢性气道炎症史者列入调查人群。将其中单纯吸烟(3339 人)和吸烟同时有慢性气道炎症史者(1544 人)作为本组的研究对象。对吸烟史和慢性气道炎症史采取问卷方式确定, 同时进行体格检查, 并以肺功能测定诊断 COPD。结果显示, 由单纯吸烟引起 COPD 的构成为 40.7% (822/2 020), 其中以北京地区最高, 达 50.4% (725/1430), 明显高于湖北和辽宁两地。吸烟并慢性气道炎症引起 COPD 的比例为 30.9% (624/2020), 其中以湖北地区为最高达 57.1% (165/289)(表 1-2-1)。COPD 患者年龄组患病率从吸烟及吸烟并气道炎症史组 45~54 岁年龄组中发现 COPD 明显增多, 单纯吸烟者 65 岁以上超过 50%, 吸烟并慢性炎症组 55 岁以上超过 50%(表 1-2-2)。吸烟及吸烟并气道炎症史组 COPD 的平均发生率分别为 24.6% (84/342) 及 40.4% (624/1544)。两组均随吸烟指数的增加 COPD 的发生率也逐渐增多, 从 18.1% 和 27.7% 分别增至 40.5% 和 52.0%(表 1-2-3)。云南省、吉林省及贵州省调查均显示吸烟者 COPD 的患病率比不吸烟者高 ($P < 0.01 \sim P < 0.001$), 并与吸烟指数呈正相关。上述资料表明, 吸烟者中 COPD 的发生率高于非吸烟者, 而且吸烟的时间越长、吸烟量越大、患病率越高。

表 1-2-1 三省市 COPD 的病因构成比

地区	调查人数	吸 烟		慢性气道炎症史		吸烟 + 慢性气道炎症史	
		例数	%	例数	%	例数	%
北京	1439	725	50.4	394	27.4	320	22.2
湖北	289	54	18.7	70	24.2	165	57.1
辽宁	292	43	14.7	110	37.7	139	47.6
合计	2020	822	40.7	574	28.4	624	30.9

表 1-2-2 COPD 患者年龄病因构成比

年龄 (岁)	吸 烟			吸烟 + 慢性气道炎症史			合 计		
	人数	COPD		人数	COPD		总人数	COPD	
		例数	%		例数	%		例数	%
15 ~ 24	4	0	0	2	0	0	6	0	0
25 ~ 34	278	13	4.7	109	13	11.9	387	26	6.7
35 ~ 44	907	88	9.7	358	58	16.2	1265	146	11.5
45 ~ 54	917	201	21.9	372	125	33.6	1289	326	25.3
55 ~ 64	773	278	38.0	393	216	55.0	1166	494	42.4
65 ~ 74	391	200	51.2	260	175	67.3	651	375	57.6
≥75	69	42	60.9	50	37	74.0	119	79	66.4
合计	3339	822	24.6	1544	624	40.4	4883	1446	29.6