

慢性阻塞性肺疾病 临床诊治与管理

（基层医师版）

主编 | 刘又宁 姚婉贞



人民卫生出版社

慢性阻塞性肺疾病 临床诊治与管理

(基层医师版)

主 编 刘又宁 姚婉贞

编 委 (按姓氏笔画排序)

文富强	四川大学华西医院
孔灵芝	中华预防医学会
冉丕鑫	广州医科大学
白雅敏	中国疾病预防控制中心慢性病预防控制中心
朱 蕾	复旦大学附属中山医院
刘又宁	中国人民解放军总医院
张湘燕	贵州省人民医院
陈一强	广西医科大学第一附属医院
陈良安	中国人民解放军总医院
胡 红	中国人民解放军总医院
姚婉贞	北京大学第三医院
贺 蓓	北京大学第三医院
徐作军	中国医学科学院北京协和医院
高占成	北京大学人民医院
赖国祥	南京军区福州总医院
解立新	中国人民解放军总医院

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

慢性阻塞性肺疾病临床诊治与管理:基层医师版/刘又宁,姚婉贞主编.—北京:人民卫生出版社,2017

ISBN 978-7-117-24404-6

I. ①慢… II. ①刘… ②姚… III. ①慢性病-阻塞性肺疾病-诊疗 IV. ①R563.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 077910 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

慢性阻塞性肺疾病临床诊治与管理 (基层医师版)

主 编:刘又宁 姚婉贞

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:三河市潮河印业有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:9

字 数:181 千字

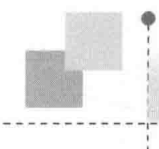
版 次:2017 年 8 月第 1 版 2017 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-24404-6/R·24405

定 价:28.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



前言



慢性阻塞性肺疾病是一种常见的可预防、可治疗的慢性呼吸系统疾病,严重影响我国居民的健康。《中国居民营养与慢性病状况报告(2015年)》显示,我国40岁以上人群的慢性阻塞性肺疾病患病率为9.9%。据专家预测,未来50年内每年将会有150万人死于慢性阻塞性肺疾病。

慢性阻塞性肺疾病的最主要病因是吸烟、空气污染和生物燃料暴露,因此其危害在经济欠发达,医疗、教育较落后的地区,表现得更加突出,因病致贫者不在少数。

慢性阻塞性肺疾病早期没有症状或症状轻微,容易漏诊。当出现明显症状时,患者的肺通气功能损害往往已经比较严重,错过了最佳治疗时间。因此,在社区范围内提高早期诊断、早期干预的水平是非常重要的。只有基层医护人员更好地掌握有关知识与本领,才能使我国慢性阻塞性肺疾病的防控现状彻底转变。

为此,人民卫生出版社组织在此领域卓有成就、经验丰富的临床和公共卫生专家编纂了这本《慢性阻塞性肺疾病临床诊治与管理(基层医师版)》,并开展了“慢性阻塞性肺疾病基层医师培训与健康促进项目”,旨在通过对基层专业人员的巡回培训,完善基层慢性阻塞性肺疾病防治队伍建设,提高诊疗水平。有关慢性阻塞性肺疾病的专著在国内外都不少见,而本书的特点是重点面向基层医护人员,内容贴近临床实际工作,叙述简洁,所述各项检查及治疗措施都是基层医疗单位能够实施的。

在此,向为本书编写付出辛勤劳动的各位专家表示感谢,也希望本书能够得到工作在第一线的同行们的喜爱,并且在临床工作中发挥作用。

刘又宁

2017年7月

目 录

第一章 慢性阻塞性肺疾病概述	1
一、定义	1
二、流行病学	2
三、危险因素	4
四、对人类健康的危害与对策	7
五、展望	8
第二章 慢性阻塞性肺疾病的发病机制与病理	10
一、发病机制	10
二、病理改变	16
第三章 慢性阻塞性肺疾病的病理生理改变与相关肺功能检查	19
一、基本病理特点	19
二、呼气流量和常规肺功能参数的变化	19
三、动态肺过度充气、PEEPi 及其临床意义	22
四、运动肺功能的变化	23
五、通气应答的监测和评价	24
六、慢性肺动脉高压和肺源性心脏病	25
七、肺功能检查仪器和参数的选择	26
第四章 慢性阻塞性肺疾病的临床表现	27
一、症状	27
二、病史	28
三、体格检查	28
四、急性加重期的临床表现	29
五、临床类型	29
六、并发慢性肺源性心脏病的临床表现	30
七、临床表现的评估	31
第五章 慢性阻塞性肺疾病的临床检查	32

一、影像学检查	32
二、心电图检查	34
三、超声心动图检查	34
四、肺功能检查	34
五、实验室检查	34
第六章 慢性阻塞性肺疾病的诊断与鉴别诊断	39
一、诊断	39
二、鉴别诊断	41
第七章 慢性阻塞性肺疾病的治疗药物	48
一、治疗药物种类	48
二、吸入疗法与吸入装置和药物	52
第八章 慢性阻塞性肺疾病病情的评估与稳定期管理	55
一、疾病评估	55
二、稳定期管理	60
第九章 慢性阻塞性肺疾病急性加重期管理	72
一、概述	72
二、诱因	72
三、诊断和严重性评估	74
四、治疗	75
五、机械通气	81
六、并发症的处理	81
七、姑息治疗和临终关怀	83
八、出院和预防	84
第十章 慢性阻塞性肺疾病的氧疗与机械通气治疗	87
一、氧气疗法	87
二、机械通气治疗	89
第十一章 慢性阻塞性肺疾病的康复治疗	97
一、长期氧疗	98
二、运动训练	98
三、呼吸训练	102
四、营养支持治疗	104
五、药物治疗	104

六、介入治疗	105
七、健康教育和自我管理	105
八、心理和行为干预	105
第十二章 哮喘-慢阻肺重叠	107
一、流行病学及危险因素	108
二、发病机制	108
三、临床表现及相关检查	110
四、诊断及鉴别诊断	111
五、治疗	116
第十三章 慢性阻塞性肺疾病的合并症	118
一、常见合并症与临床症状的关系	118
二、合并症对患者的影响	119
三、常见合并症及其治疗原则	120
四、总结	125
第十四章 慢性阻塞性肺疾病的健康管理	127
一、健康管理概述	127
二、社区健康管理	129
三、健康管理的社会支持	135

第一章

慢性阻塞性肺疾病概述

一、定 义

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称慢阻肺)这一名词在临床上已经使用 50 余年,其定义几经变迁,以前使用的术语包括“慢性支气管炎”“肺气肿”“慢性阻塞性气道疾病”“慢性阻塞性肺病”等。慢阻肺的定义首先在 1963 年由 William 等提出,他们将临床和肺功能表现出持续性气流阻塞的一组疾病定义为慢阻肺。此后,慢阻肺的内涵逐渐发展,但仍与支气管哮喘有所重叠,直到 2001 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)发布,对慢阻肺进行了明确定义。随着慢阻肺相关研究的逐渐深入, GOLD 中的慢阻肺定义也被逐渐更新完善。

慢阻肺是一种常见的以持续呼吸道症状和气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,这种呼吸道症状和气流受限是由明确的有毒颗粒或气体暴露导致的气道和(或)肺泡异常引起的。从定义来看,慢阻肺的主要特征是气流受限不完全可逆并且进行性进展,这一点与支气管哮喘的气流受限完全可逆是有区别的。需要注意的是,支气管哮喘逐渐进展也可出现不完全可逆的气流受限,此时与慢阻肺常难以鉴别。

慢阻肺的气流受限由小气道病变(阻塞性支气管炎)和肺实质破坏(肺气肿)引起。虽然“慢性支气管炎”和“肺气肿”的术语目前仍在基层广泛使用,甚至诊断的频率要高于慢阻肺,但上述两个名词现在已经不再用于慢阻肺的定义中。慢性支气管炎是“症状诊断”,当慢性咳嗽、咳痰的症状持续 2 年,每年持续 3 个月以上,并排除慢性咳嗽的其他已知病因后即可诊断。慢性支气管炎的病理表现为气道炎症浸润及肿胀,黏液分泌增加。肺气肿是“病理诊断”,表现为肺泡持续性扩张伴肺泡壁结构破坏而无明显的肺纤维化表现。临床诊断肺气肿主要依靠胸部影像学表现:X 线胸片常表现为双肺透亮度增加、肺纹理稀疏,胸部 CT 表现为低密度透亮区。而慢阻肺是“功能诊断”,即在吸入支气管舒张剂后,如果肺功能检查提示气流受限,即第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory

volume in the first second, FEV_1)与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)的比值 $<70\%$,并且排除支气管扩张症、肺结核、弥漫性泛细支气管炎等其他可引起气流阻塞的疾病后,可诊断为慢阻肺。慢阻肺、慢性支气管炎和肺气肿这三者的定义存在相互重叠却又有所不同。慢阻肺患者可以符合慢性支气管炎的症状诊断标准,也可以出现肺气肿的影像学及病理表现,但部分慢阻肺患者可以不出现慢性咳嗽、咳痰的症状而仅有气流受限的表现,早期慢阻肺患者也可能在影像学上看不到明确的肺气肿,但肺功能检查提示已经有气流受限。反之,单纯符合慢性支气管炎或肺气肿标准的患者,如果肺功能检查未提示气流受限,则不能诊断为慢阻肺。

二、流行病学

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计,全球共有 6500 万名中到重度慢阻肺患者。2012 年统计数据显示,慢阻肺居全球死亡原因第三位,仅次于缺血性心脏病和脑卒中。慢阻肺在全球不同经济水平国家的死因中所占比例不同,现有数据显示慢阻肺并非低收入国家的主要死因,但居中等偏下收入国家死亡原因第四位,居中等偏上收入国家死亡原因第三位,居高收入国家第五位。因为低收入国家诊断水平有限,目前慢阻肺发病率、死亡率的统计数据主要来自高收入国家,所以低收入国家的慢阻肺发病率远远被低估,大量慢阻肺患者未被及时识别诊断。既往研究提示慢阻肺男性患者多于女性,但目前数据表明慢阻肺男女比例大致相当,高收入国家女性吸烟人数增加和低收入国家女性在烹饪过程中更多接触生物燃料是女性患病人数增加的重要因素。

在我国,不同地域慢阻肺的发病率有很大差异,诊断标准不同、诊断方式不同均影响发病率评估。在基层,肺功能检查并未完全普及,对于慢阻肺诊断缺乏可靠的依据。另外,单纯诊断为“慢性支气管炎”和“肺气肿”的患者大部分存在“诊断不足”或“诊断过度”的问题。诊断不足是指诊断为慢性支气管炎和肺气肿的患者中有很大部分符合慢阻肺诊断标准但并未予以诊断,诊断过度是指支气管哮喘、支气管扩张症、心功能不全等其他可引起呼吸困难的疾病被误诊为慢性支气管炎、肺气肿或慢阻肺。

国外有很多关于慢阻肺的流行病学调查。Halbert 等对 PubMed 数据库中 1990—2004 年关于慢阻肺的文献进行汇总及荟萃分析,涉及 28 个国家数据的 67 篇文献入选,涵盖的地区包括非洲、美洲、中东地区、欧洲、东南亚及西太平洋地区。结果显示,慢阻肺总体发病率为 7.6% ,其中依靠肺功能诊断的发病率为 9.2% ,依靠患者自诉诊断的发病率为 4.9% ,依靠医师临床诊断的发病率为 5.2% ,依靠体格检查或影像学诊断的发病率为 13.7% ;慢性支气管炎总体发病率为 6.4% ,其中依靠慢性咳嗽、咳痰症状诊断的发病率为 6.7% ,依靠患者自诉诊断的发病率为 5.3% ;肺气肿总体发病率为 1.8% ,其中依靠体格检查或影像学诊断的发病率为 3.2% ,依靠患者自诉诊断的发病率为 1.7% 。即使是通过肺

功能来进行慢阻肺诊断,根据不同肺功能诊断标准所获得的慢阻肺总体发病率也具有很大差异。既往研究所采用诊断慢阻肺的肺功能标准包括:① $FEV_1/FVC < 0.70$, FEV_1 占预计值百分比 $< 80\%$;② $FEV_1/FVC < 0.70$;③ FEV_1/VC 占预计值百分比 $< 88\%$ (男)或占预计值百分比 $< 89\%$ (女);④ $FEV_1/FVC < 0.75$;⑤其他诊断标准。以 $FEV_1/FVC < 0.70$ 为标准诊断所得慢阻肺的发病率为 9.8% ,根据其他标准得到的发病率为 $5.5\% \sim 21.8\%$ 。按照不同类别进行分组,慢阻肺的发病率也有较大差异。根据年龄分组,慢阻肺发病率在 40 岁以下为 3.1% ,40~64 岁为 8.2% ,65 岁以上为 14.2% ;根据吸烟情况分组,吸烟者发病率为 15.4% ,既往吸烟者为 10.7% ,不吸烟者为 4.3% ;根据性别分组,男性发病率为 9.8% ,女性为 5.6% ;根据国家或地区分组,美国发病率为 4.6% ,欧洲为 7.4% ,东亚为 11.4% ,西太平洋地区为 9.0% ;根据地域分组,农村发病率为 8.0% ,城市为 10.2% 。

Astou 等根据 65 篇欧洲慢阻肺相关文献和 21 个欧洲国家死亡率数据分析也发现,慢阻肺流行病学特征在不同国家中差异较大,慢阻肺发病率为 $2.1\% \sim 26.1\%$,病死率为 $(7.2 \sim 36.1)/10^5$ 人。在总体患病人群中,早期慢阻肺患者占主要比例(GOLD 1 级和 2 级);在住院患者中,病情严重的慢阻肺患者占主要比例,每名患者平均每年急性加重次数为 $0.6 \sim 3.5$ 次。

BOLD 研究是在全球范围内进行的慢阻肺流行病学调查,主要研究慢阻肺发病率及危险因素,建立全球慢阻肺流行病学数据库。BOLD 研究对中国广州、土耳其亚达那、奥地利萨尔茨堡、南非开普敦、冰岛雷克雅维克、德国汉诺威、波兰克拉科夫、挪威卑尔根、加拿大温哥华、美国列克星敦、菲律宾马尼拉、澳大利亚悉尼 12 个城市 9425 人的流行病学资料进行分析发现,GOLD 2 级及以上慢阻肺总体发病率为 10.1% ,其中男性 11.8% ,女性 8.5% 。

PLATINO 研究对巴西圣保罗、智利圣地亚哥、墨西哥墨西哥城、乌拉圭蒙得维的亚和委内瑞拉加拉加斯 5 个拉丁美洲国家的主要城市进行流行病学调查,研究共收集 5315 名 40 岁以上人群信息及肺功能资料,结果发现慢阻肺发病率为 $11.9\% \sim 19.4\%$,在男性、高龄、低体质指数(body mass index, BMI)、低学历及烟草暴露多的人群中发病率更高。

NICE 研究收集日本 2343 名 40 岁以上人群流行病学资料进行研究发现,存在气流受限者($FEV_1/FVC < 0.70$)占 10.9% ,其中 GOLD 1 级 56% 、GOLD 2 级 38% 、GOLD 3 级 5% 、GOLD 4 级 1% ,男性及老年人人群更容易出现气流受限,但只有 9.4% 气流受限患者被诊断为慢阻肺。

我国针对 40 岁以上人群展开慢阻肺全国性流行病学调查,调查省(直辖市)包括北京、天津、辽宁、上海、广东、山西、重庆,最终 20 245 人完成了调查问卷和肺功能检查,结果显示:①我国慢阻肺总体发病率为 8.2% ,其中男性 12.4% ,女性 5.1% ;②GOLD 2 级患者最多;③农村居民、高龄者、吸烟者,以及低 BMI、低学历、厨房通风设备差、存在职业粉尘及生物燃料暴露、幼年患肺部疾病、有肺部疾病家族史的人群发病率更高;④仅有 35.1% 的患者既往被诊断过肺气肿、支气管炎、哮喘或慢阻肺;⑤仅有 6.5% 的患者既

往做过肺功能检查。以上数据表明,我国慢阻肺患者有巨大的人口基数并且诊断率远远不足。

三、危险因素

慢阻肺的发生、发展有多种危险因素参与,吸烟是最被熟知的、公认的危险因素,同时还有其他多种遗传和环境因素参与,如基因易感性、年龄、肺发育、颗粒暴露、社会经济地位、哮喘/支气管高反应性、感染等。各种遗传因素与环境因素相互影响,协同促进,引起慢阻肺的发生,例如随着年龄增大在环境中颗粒暴露机会增加,而社会经济地位低更容易引起胎儿出生低体重,影响婴幼儿肺发育。

1. 遗传易感性 α_1 抗胰蛋白酶缺乏是一种遗传性疾病,发病率为 $1/5000 \sim 1/2000$,可导致全小叶型肺气肿。 α_1 抗胰蛋白酶对肺有保护作用,可使其避免受到弹性蛋白酶蛋白水解作用引起的肺泡结构破坏。*SERPINA1* 基因突变主要为 Z 型等位基因突变,会引起 α_1 抗胰蛋白酶在肝内与自身肽链结合,进而形成不可逆的异常聚合物,血清 α_1 抗胰蛋白酶水平降低至保护阈值($11 \mu\text{mol/L}$)以下,使肺气肿发生风险显著升高。除 α_1 抗胰蛋白酶缺乏以外,还有其他遗传因素参与慢阻肺发生。在一项对非 α_1 抗胰蛋白酶缺乏的严重慢阻肺同胞患者研究中发现,同胞患慢阻肺的概率远高于无慢阻肺家族史对照组,吸烟史在 30 包年以下的同胞患慢阻肺风险为对照组的 5.39 倍。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-12 由巨噬细胞产生。动物试验提示, MMP-12 在烟草暴露引起的肺气肿中具有重要作用。单核苷酸多态性分析发现, MMP-12 基因启动子区域(rs2276109)的次要等位基因(A→G)与慢阻肺风险降低相关。如果按患者吸烟情况进行分组,可以发现 AA 基因型(主要等位基因纯合子)吸烟人群慢阻肺发病率最高, AG/GG 基因型吸烟人群次之, AA 基因型既往吸烟或不吸烟人群再次之, AG/GG 基因型既往吸烟或不吸烟人群慢阻肺发病率最低。但目前关于遗传因素对慢阻肺影响的结论主要来源于流行病学研究,其在慢阻肺发生机制中的具体分子机制以及不同基因型对于慢阻肺表型的影响是否会进一步影响疾病的预后及治疗反应还需要进一步研究阐释。

2. 肺发育受损 宫内发育迟滞会引起出生低体重和气道发育受损,而出生低体重本身也会引起气道发育受损,进一步导致成年肺功能受损,增加发生慢性阻塞性气道疾病的风险。一项包括 8 篇文献中 7695 名成年人的荟萃分析结果显示,在对年龄、吸烟状况和身高进行校正以后,出生体重与 FEV_1 显著相关,出生体重每增加 1kg, FEV_1 增加 0.048L。在研究婴儿肺功能情况对成年影响时需要获得婴儿时期肺功能指标,但鉴于婴儿无法自主配合肺功能检查,因此功能残气量最大呼气流速(maximal expiratory flows at functional residual capacity, $V'_{\max}$ FRC)可作为反映婴儿肺功能情况的指标。 $V'_{\max}$ FRC 可通过胸部压迫法进行测定(将镇静状态下婴儿的胸部和腹部绑上连接压力

的塑料包,口鼻面罩连接呼吸速度描记器,在婴儿吸气末快速对塑料包用特定压力充气,以压迫婴儿胸腔进行呼气,通过流量容积曲线得到呼气流速,上述操作多次进行,每次充气压力增加 5~10cmH₂O,当呼气流速不再增加时,即可得到 $V'_{\max}$ FRC)。Stern 等对 123 名 2 月龄婴儿进行 $V'_{\max}$ FRC 测定,随后测定其 11 岁、16 岁、22 岁时的肺功能,发现 $V'_{\max}$ FRC 低的婴儿在成年时 FEV₁/FVC、FEV₁、排出 25%~75% 肺活量的用力呼气流量(forced midexpiratory flow rate, FEF_{25%~75%})均降低。

3. 幼年呼吸道感染 婴儿时期呼吸道感染会引起婴儿期低体重和呼吸道发育受损,导致肺功能下降。儿童期呼吸道感染同样也会增加慢阻肺发生风险。儿童时期患肺炎不仅与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 等肺功能指标下降相关,还与胸部 CT 见气道壁增厚相关。儿童期肺炎引起的气道结构异常及肺发育异常可能在慢阻肺发病中起重要作用。

4. 吸烟 吸烟是引起慢阻肺最重要的危险因素之一,包括主动吸烟和被动吸烟。肺发育成熟女性比男性早,随着年龄增长,肺功能会有缓慢下降,但下降并不显著。然而吸烟人群,不管是男性还是女性,肺功能下降速度加快,在任何时候戒烟都可以减慢肺功能下降速度,并且越早戒烟获益越大。不同吸烟人群出现气流受限的易感性不同,基线水平存在呼吸道症状或在随访时被诊断为呼吸系统疾病患者更容易出现气流受限。12 个城市的 BOLD 流行病学研究数据也证实吸烟是慢阻肺的重要危险因素,其中女性吸烟者患慢阻肺发生的风险为不吸烟者 1.28 倍,男性吸烟者患慢阻肺的风险为不吸烟者 1.16 倍。14 个城市的 BOLD 流行病学研究数据表明,与不吸烟人群相比,吸烟人群中 GOLD 3 级和 4 级慢阻肺患者明显增多。

除主动吸烟外,被动吸烟也在慢阻肺的发生中起重要作用。美国一项针对 2113 名 55~75 岁成年人进行的环境烟草暴露研究发现,家庭和工作场所中烟草暴露均可增加慢阻肺发生风险;若妊娠母亲吸烟,胎儿出生后罹患慢阻肺的风险显著增高;在家庭中被动吸烟超过 42 年或在工作场所被动吸烟超过 23 年,慢阻肺的发生风险显著增高。另一项研究提示,妊娠期间母亲吸烟比出生后烟草暴露对于肺功能的影响更大。该研究对 159 名婴幼儿用氮稀释法测定功能残气量(functional residual capacity, FRC),经胸部压迫法测定 $V'_{\max}$ FRC,发现与母亲不吸烟的婴幼儿相比,妊娠期间母亲吸烟婴幼儿的 FRC 下降 9.4ml±4.3ml, $V'_{\max}$ FRC 下降 33ml/s±12.3ml/s。Hollams 等研究发现,不管本人是否吸烟,与母亲不吸烟人群相比,母亲吸烟人群肺功能显著降低。

5. 职业暴露 慢阻肺职业暴露包括有机和无机粉尘、化学制剂、有害烟雾等。多项流行病学研究均发现,具有上述职业暴露人群慢阻肺发生风险明显增高。Trupin 等对 2061 名 55~75 岁美国居民进行电话采访,发现工作中暴露于有害气体、粉尘或烟雾人群发生慢阻肺风险为非暴露人群的 2 倍,20% 的慢阻肺由职业暴露引起。Mathson 等发现,暴露于职业生物粉尘人群慢阻肺风险为未暴露人群的 2.7 倍,女性风险更高。

6. 家庭暴露 全球每天有 30 亿人暴露于家庭污染物,包括生物燃料和煤,其中生物燃料包括木材、木炭、农作物梗以及动物粪便,主要用于烹饪及取暖。燃料燃烧不完全造成一氧化碳、颗粒物等物质排放增加,从而增加慢阻肺发生风险。研究发现,贫穷国家和地区因家庭污染物死亡人数更多,家庭污染物与慢阻肺、呼吸系统感染及肿瘤均有关系。Orozco-Levi 等对 120 名女性进行病例对照研究发现,在对年龄和吸烟情况进行校正后,暴露于木材或木炭烟雾均与慢阻肺发病显著相关,而且暴露时间越长,发生慢阻肺的风险越大,同时暴露于木材和木炭烟雾人群慢阻肺风险最高,为未暴露人群的 4.5 倍。

7. 年龄 高龄本身是慢阻肺发生风险增加的危险因素,另外高龄人群对于有毒气体和颗粒暴露时间延长也是慢阻肺发生率增加的重要因素。BOLD 研究数据表明,年龄每增加 10 岁,女性患慢阻肺风险增加 1 倍,男性患慢阻肺风险增加 0.93 倍,总体风险增加 0.94 倍。因此,慢阻肺常在 40 岁以上人群中发病,这可与支气管哮喘更常于青少年时期发病相鉴别。

8. 社会经济地位低 低收入人群暴露于颗粒物及有毒气体的机会较多,并由于营养状况差、易发生呼吸道感染而导致幼年肺发育受损的概率较大;另一方面,这些人群不能接受良好的医疗服务,可能导致慢阻肺无法得到规范诊断和治疗,患者依从性更差,从而造成慢阻肺发生和进展概率增加。BOLD 研究在 22 个城市的统计数据表明,低收入与肺功能受限(FVC 小于正常下限)相关,当人均收入低于 15 000 美元/年时,肺功能受限的比例急剧升高。另一项针对 14 233 人的研究发现,教育程度和收入与 FEV₁ 及 FVC 独立相关,并且与慢阻肺患者的住院率相关。中等社会经济地位女性及男性因慢阻肺住院相对风险分别为低社会经济地位人群的 74% 及 47%,高社会经济地位女性及男性因慢阻肺住院相对风险分别为低社会经济地位人群的 21% 及 35%。

9. 支气管哮喘 虽然支气管哮喘和慢阻肺是两种独立的疾病,并且临床过程不同,但两种疾病也有着一些相似的病理生理特征。两种疾病患者均可以出现肺功能下降和气道高反应性,部分重度支气管哮喘患者也会出现不可逆的气流受限,而慢阻肺和支气管哮喘也可以重叠存在。现在已经有证据表明,支气管哮喘也是发生慢阻肺的危险因素。一项针对 3099 人的前瞻性观察性研究发现,活动性哮喘患者发生慢阻肺风险为非哮喘患者的 12.5 倍。气道高反应性是支气管哮喘的重要特征。一项欧洲研究提示,气道高反应性是仅次于吸烟的第二位慢阻肺危险因素,占新发患者归因比例的 15%。

10. 结核 结核病本身可引起气流受限,也与生长发育不良、社会经济地位低等其他慢阻肺危险因素相关,因此也是慢阻肺发生的重要危险因素。拉丁美洲研究发现,既往有结核病史者更容易罹患慢阻肺,校正后既往有结核病史的男性及女性慢阻肺发生风险分别为无结核病史者的 3.99 倍及 1.71 倍。我国针对 8066 人的研究也发现,在校正了年龄、性别、主动及被动吸烟、生物燃料及粉尘暴露以后,既往结核病史仍是气流受限(FEV₁/FVC<正常下限)的独立危险因素。

四、对人类健康的危害与对策

慢阻肺对健康危害极大,是全球最主要的致死、致残性疾病之一,造成了巨大的社会和经济负担。慢阻肺患者会出现呼吸困难、活动耐量下降,严重者静息时也会出现呼吸困难,导致无法参加工作及社交活动,甚至穿衣、吃饭等日常生活无法自理,严重影响生活质量。慢阻肺患者会发生一系列严重并发症:呼吸衰竭者需要长期家庭氧疗设备或无创呼吸设备来支持;慢性肺源性心脏病会引起全身水肿及肝、肾等其他多器官的功能损害;肺大疱破裂会引起气胸,气胸则会进一步加重呼吸衰竭;急性二氧化碳潴留可引起肺性脑病,患者出现意识障碍,严重时昏迷;慢阻肺导致的肺部结构破坏使肺部感染更易发生且更难以控制。慢阻肺患者气流受限不完全可逆且进行性进展,除了戒烟和部分患者经过长期家庭氧疗可以改善预后以外,目前并无阻止肺功能恶化的药物。

除对人体健康产生直接影响以外,慢阻肺的间接危害包括经济负担和家庭负担。慢阻肺治疗的费用包括药物治疗及氧疗等,其中慢阻肺急性加重治疗费用所占比例最高,病情越严重,需要的医疗费用越高。在欧盟国家/地区,慢阻肺医疗支出占所有呼吸系统疾病医疗支出的 56%,约 386 亿欧元;在美国,慢阻肺的直接支出约 295 亿美元,间接支出约 204 亿美元。严重慢阻肺患者需要其他家庭成员的照顾,造成家庭额外经济负担和其他家庭成员的生活负担。伤残调整生命年(disability-adjusted life year, DALY)可用于评估因疾病死亡和疾病伤残损失的健康生命年,是衡量疾病社会负担的重要指标。慢阻肺是 1990 年引起全球 DALY 下降的第十二位病因,有数据表明,到 2030 年它将上升成为第七位病因。

鉴于慢阻肺是一种会造成巨大危害但可防可控的慢性疾病,从大型综合型医院到基层社区医院都需要进一步加强对慢阻肺的防控。

1. 早期识别与诊断慢阻肺患者 首先需要全社会对慢阻肺有足够的认识并引起足够的重视,让“慢阻肺”成为与冠心病、高血压、糖尿病一样让人们耳熟能详的名字。目前,很多患者对于慢阻肺过于忽视,特别是在农村地区,人们并未意识到慢阻肺是一种可致死、致残的慢性疾病,往往在急性加重时才去医院就诊,缺乏长期治疗、疾病监测和有效控制危险因素等。反复急性加重往往导致患者肺功能快速恶化。大部分慢阻肺患者最先到基层医院就诊,因此需要从基层开始做好慢阻肺的甄别并广泛宣传慢阻肺的知识。诊断慢阻肺依赖于肺功能,应该普及肺功能检查,并且注重肺功能检查质控,因此急需培养一批专业的肺功能技术从业人员。

基层医院应加强对慢阻肺的规范诊断。一方面规范诊断术语,避免单独使用“肺气肿”“老慢支”“慢喘支”等;另一方面规范诊断流程,当患者出现长期咳嗽、咳痰、呼吸困难,有长期吸烟史或家庭职业暴露或胸部影像学检查提示肺气肿征象时,应考虑到慢阻肺的可能,需要建议患者进行肺功能检查。另外,基层医师应熟悉 GOLD 的内容,根据

推荐进行慢阻肺诊治(GOLD 每年都会根据慢阻肺研究的最新进展进行相应更新)。我国也制订了慢阻肺诊治指南可供参考。

2. 控制危险因素 控制危险因素,避免有害气体和颗粒持续吸入是防控慢阻肺的重要方面。吸烟是发生慢阻肺最重要的危险因素,因此戒烟是需要医务人员向患者反复强调的重要任务。当患者戒烟困难时,可以推荐其至大型医院戒烟门诊寻求专业帮助。对于生物燃料或煤尘所致的家庭暴露,需要加强炉灶改造、清洁能源的推广和使用。改良后的炉灶可以大大减少室内有害颗粒及气体的暴露。改善工作环境、加强个人防护措施以及利用新技术来减少工作场所中的有害颗粒物排放是减少职业暴露的有效措施。对于有明确长期职业暴露人群,也可以考虑定期进行肺功能检查。虽然大气污染对于慢阻肺的发病影响尚不清楚,但目前有多项研究证明空气污染物可以引起慢阻肺急性加重风险增加、住院率增加。改善大气污染可以减少因室外暴露引起的慢阻肺急性加重和进展。改善贫穷地区的经济、医疗情况可以减少婴幼儿肺生长发育不良和降低幼年呼吸道感染概率。

3. 规范治疗方案和患者宣教 在早期识别慢阻肺患者以后,需要对患者进行规范化治疗。根据慢阻肺分级、分组确定以支气管舒张剂为基础的药物治疗方案,缓解患者症状,改善活动耐量,向患者宣教吸入治疗的重要性,教会他们掌握各种吸入装置的使用方法。慢阻肺药物治疗是一个长期的过程,部分患者由于看不到吸入治疗的即时效果而中断治疗,部分患者未接受正规吸入治疗培训,这些都可能造成症状控制不佳和出现急性加重。对于长期家庭氧疗患者,医务人员需要特别叮嘱注意低流量给氧,以避免医源性因素导致的二氧化碳潴留和肺性脑病的发生。应当避免长期使用全身激素治疗导致感染风险增加及出现其他不良反应。正确的慢阻肺宣教可以增强患者对疾病的认识,增加依从性,进行病情控制的自我管理,重视定期随访,了解医院就诊的时机。

五、展 望

慢阻肺是全球性的公共卫生问题,目前对于慢阻肺治疗还缺乏能够逆转肺组织损伤的药物,应进一步寻找更加特异的生物学标志物,来预测患者疾病的严重程度、预后、治疗反应等。另外,肺康复治疗可以减轻症状、提高活动耐量,是慢阻肺综合治疗很重要的方面,但目前国内尚缺乏规范的慢阻肺肺康复方案和专业指导,需加强和普及慢阻肺康复治疗。基层医院作为诊治慢阻肺的先锋力量,应加强对慢阻肺的规范诊断、规范检查、规范治疗,才能更好地实现慢阻肺防控。

(李 冉 高占成)

参 考 文 献

1. GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic ob-

- structive pulmonary disease(updated 2016).[EB/OL].<http://www.goldcopd.com>
2. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe; systematic review. *BMC Med*, 2011, 9; 7. doi:10.1186/1741-7015-9-7.
 3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD(the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 2007, 370(9589): 741-750.
 4. Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China; a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8): 753-760.
 5. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfagzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med*, 2009, 361(27): 2599-2608.
 6. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years; a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*, 2007, 370(9589): 758-764.
 7. Hayden LP, Hobbs BD, Cohen RT, et al. Childhood pneumonia increases risk for chronic obstructive pulmonary disease; the COPD Gene study. *Respir Res*, 2015, 16(1): 115.
 8. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited; an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(1): 3-10.
 9. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers; results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*, 2011, 139(4): 752-763.
 10. Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, et al. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(4): 401-407.
 11. Gordon SB, Bruce NG, Grigg J, et al. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(10): 823-860.
 12. Burney P, Jithoo A, Kato B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence; the associations with smoking and poverty—a BOLD analysis. *Thorax*, 2014, 69(5): 465-473.
 13. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(7): 891-897.
 14. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction; evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*, 2007, 30(6): 1180-1185.
 15. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction; a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*, 2010, 137(3): 593-600.
 16. 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). *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
 17. Faustini A, Stafoggia M, Colais P, et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur Respir J*, 2013, 42(2): 304-313.
 18. Tsai SS, Chang CC, Yang CY. Fine particulate air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease; a case-crossover study in Taipei. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(11): 6015-6026.

第二章

慢性阻塞性肺疾病的发病机制与病理

一、发病机制

慢阻肺的发病机制较复杂,包括气道炎症损伤、氧化-抗氧化失衡、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、自主神经系统功能失调、自身免疫功能失调等。

(一) 炎症损伤

气道炎症是慢阻肺气道结构重塑和肺实质破坏的病理基础。中性粒细胞、巨噬细胞和 $CD8^+$ T 淋巴细胞是主要的炎症效应细胞,参与慢阻肺的炎症反应。有害气体和颗粒物吸入气道后,导致各种炎症细胞在气道浸润和活化,激活的炎症细胞释放多种前炎因子、炎症介质和黏附分子。其中,多种前炎因子又是炎症细胞的趋化因子,炎症介质和黏附分子促使更多的中性粒细胞和巨噬细胞聚集活化,并释放大量蛋白水解酶,引起蛋白酶与抗蛋白酶的失衡,导致气道重构和肺实质破坏。

1. 炎症细胞

(1)中性粒细胞:长期以来,中性粒细胞被认为参与了吸烟所致的肺损害过程。大量研究表明,慢阻肺患者的诱导痰及支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中存在大量中性粒细胞,并且中性粒细胞数量与气道阻塞程度、痰量及吸烟史密切相关。

吸入肺内的有害物质刺激并损伤气道上皮细胞,受损伤的上皮细胞释放出白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)。IL-8 是中性粒细胞的趋化剂,中性粒细胞在 IL-8 的趋化下很快积聚在炎症部位。其他中性粒细胞趋化剂还有 CXC 类趋化因子配体 2[chemokine (C-X-C motif) ligand-2, CXCL2]、白三烯 B_4 (leukotrienes B_4 , LTB_4)、甲酰甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸(formylmethionyl leucyl phenylalanine, fMLP)等。

中性粒细胞是肺泡弹性基质的主要损害者,气道中积聚的中性粒细胞活化后释放多种蛋白酶:丝氨酸蛋白酶,主要为中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE);半