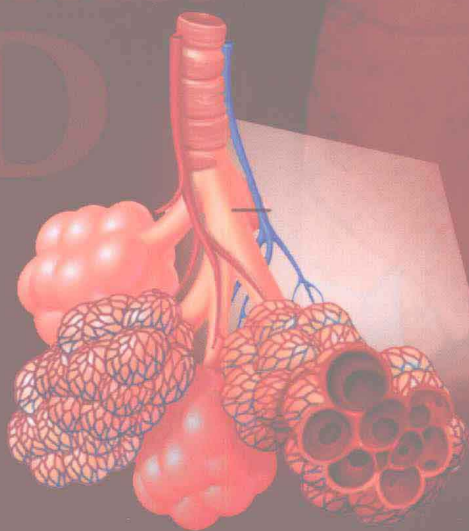


名誉主编 钟南山
主 编 姚婉贞 孙德俊

慢性阻塞性肺疾病 热点问题

Chronic Obstructive
Pulmonary Disease
COPD



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

中国医药出版社
CHINA MEDICAL PUBLISHING HOUSE

慢性阻塞性肺疾病 热点问题

中国医药出版社

慢性阻塞性肺疾病热点问题

名誉主编 钟南山

主 编 姚婉贞 孙德俊

副主编 沈 宁 徐永健

编 者 (按姓氏笔画排序)

丁艳苓 (北京大学第三医院)

马利军 (河南省人民医院)

马迎民 (北京世纪坛医院)

冯玉麟 (四川大学华西医院)

朱 红 (北京大学第三医院)

伍 蕊 (北京大学第三医院)

刘广杰 (首都医科大学附属北京同仁医院)

刘先胜 (华中科技大学同济医学院附属
同济医院)

孙永昌 (首都医科大学附属北京同仁医院)

孙德俊 (包头钢铁公司职工医院内蒙古
医学院第三附属医院)

杨 敏 (中南大学湘雅二医院)

何志义 (广西医科大学第一附属医院)

邱 婷 (四川大学华西医院)

沈 宁 (北京大学第三医院)

陈 平 (中南大学湘雅二医院)

陈亚红 (北京大学第三医院)

周庆涛 (北京大学第三医院)

赵丽敏 (河南省人民医院)

钟小宁 (广西医科大学第一附属医院)

姚婉贞 (北京大学第三医院)

贺 蓓 (北京大学第三医院)

侯 刚 (中国医科大学附属第一医院)

徐永健 (华中科技大学同济医学院附属
同济医院)

徐治波 (四川大学华西医院)

唐永江 (四川大学华西医院)

常 春 (北京大学第三医院)

康 健 (中国医科大学附属第一医院)

路 明 (北京大学第三医院)

蔡柏蔷 (北京协和医院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

慢性阻塞性肺疾病的热点问题/姚婉贞等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2009. 4

ISBN 978-7-117-11270-3

I. 慢… II. 姚… III. 慢性病: 肺栓塞—研究
IV. R563. 5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 016929 号

慢性阻塞性肺疾病热点问题

主 编: 姚婉贞 孙德俊

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂(天运)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 21.75

字 数: 516 千字

版 次: 2009 年 4 月第 1 版 2009 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11270-3/R·11271

定 价: 42.00 元

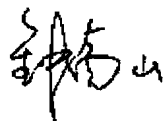
版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序 一

在我国,从慢性阻塞性肺疾病(COPD)这一概念得到认同,到随后的大量临床与基础研究工作的广泛开展,只不过十几年的时间。但就在这短短的时间内,我国 COPD 的临床与基础研究工作却取得了前所未有的成果,有的甚至率先走到了世界前列。我们开展的全国 COPD 流行病学调查、数个多中心临床试验结果,相继在具有重要影响的国际刊物发表,引起了各国同行的关注。与此同时,关于 COPD 的专著也相继问世,其代表就是在 2007 年出版的由姚婉贞教授主编的《慢性阻塞性肺疾病》一书。在不到 2 年的时间里,这些作者们又为大家奉上这本崭新的《慢性阻塞性肺疾病热点问题》。该书的出版,既反映了我国学者对 COPD 的高度关注,又反映了世界范围内 COPD 研究进展的日新月异。

医学是一门不断更新的科学。对于 COPD 这一仍存在诸多未知问题的领域尤其如此。一些模糊的认识正在不断澄清,发病机制的认识正在不断深入,新的治疗药物和治疗方法不断涌现,因而慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)也在对 COPD 的诊断、分级标准及治疗规范进行不断地修订。在这样的形势下,一本著作的内容,难免很快就会过时;新的重大进展需要及时介绍。鉴于此,我国专注于 COPD 临床与基础研究的专家学者及时把握 COPD 领域的新进展、新动向,并及时进行了总结,在此呈现给大家。如果把《慢性阻塞性肺疾病》一书看作是一本传统的教科书的话,那么这本《慢性阻塞性肺疾病热点问题》,则可看作是对前者的补充和延伸。从该书的目录即可看出,作者观察 COPD 的视角,并没有追循传统的教科书构架,而是对 COPD 的一些关键问题进行了有条理的梳理和详查。例如,对 COPD 诊断标准中 FEV_1/FVC 界限值的认识,既有国际文献的解析,也有我们自己工作的所得。再如 COPD 与哮喘的关系,争论话题更是伴随着 COPD 概念的诞生就由来已久,有的问题至今也没有定论。作者在复习重要文献的基础上,引用正反双方的观点对 COPD 和哮喘的异同进行了客观叙述。在 COPD 的发病机制中,气道炎症、氧化抗氧化失衡、蛋白酶抗蛋白酶失衡的作用是得到研究证实的,而小气道炎症问题、全身炎症反应等都是近年来关注的热点问题,作者对此不惜笔墨,均进行了详细阐述,想必对全面、深入认识 COPD 的发生机制会有很大帮助。而在 COPD 的治疗方面,虽然目前仍缺乏根本有效的治疗手段,但对于临床常用药物例如皮质激素、茶碱、抗氧化剂、免疫调节剂等,近年来均有更新的认识,其中不乏我国自己的循证医学结论。相信各位作者对上述诸多问题的梳理和分析对我国 COPD 的研究进展会起到积极的推动作用。



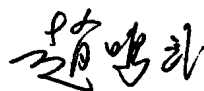
2009 年 3 月

序 二

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见且治疗比较困难的疾病,因其患病人数多,又呈进行性发展,因而被认为是一公共卫生问题!近十余年来,在国际 COPD 研究及我国随后制定的 COPD 诊治指南的推动下,经我国广大呼吸病专业医师共同努力,COPD 临床诊治水平和研究工作取得了巨大的进步。回顾这十几年的历程,我以为主要表现在以下几个方面:①1996 年中华医学会呼吸病分会成立了 COPD 学组,组织队伍开展了有关 COPD 学术活动。②于 1996~1997 年制订了我国首部 COPD 诊治规范(草案),此后于 2002、2006 年不断修订,至今应当说关于 COPD 的诊治和认识水平已和国际接轨,并开始反映我国 COPD 的某些成果。③通过各种讲座、学术会议,对 COPD 的临床知识,包括 COPD 的定义、诊断及分级、治疗原则、药物治疗和并发呼吸衰竭的救治进行普及,取得很好的结果。④组织大规模协作进行的流行病学研究和多中心临床药理学研究,达到高水平,受到国际上的重视。⑤比较广泛地开展了 COPD 的临床及基础研究,取得一定的成果。⑥编写了 COPD 专著及其他有关著作,反映了国际及国内 COPD 研究进展。面对我国 COPD 研究工作的大好形势,如何进一步推动 COPD 研究工作,提高 COPD 的研究水平,是当前要考虑的问题。

COPD 是一进行性发展的疾病,我们面对的困难仍很多,许多问题的认识还不深入,有的认识也不统一。在这一背景下,COPD 学组的许多专家就 COPD 的定义、诊断分级、危险因素、发病机制以及临床治疗中的各种问题,收集文献资料,进行深入的讨论,提出自己的看法并编辑出版了本书。相信本书的出版无疑将会对我国今后 COPD 的研究工作和临床诊治水平的提高有很大的促进作用!

祝我国 COPD 的研究工作取得更大的进步!



2009 年 3 月

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一个重要的公共健康问题。近年来,有关 COPD 的研究无论在基础研究还是在临床方面都取得了长足的进展。两年前在编写《慢性阻塞性肺疾病》一书的过程中,深感 COPD 从定义、病因、发病机制到诊断和治疗仍存在许多有争议的问题,是近年来国内外呼吸界研究和探讨的热点,有许多问题有待进一步阐明和解决。为此,我们组织编写了《慢性阻塞性肺疾病热点问题》一书。该书写作内容和层次大致遵循以下格局:①各种观点与研究依据;②当前主流观点与认识;③作者的观点和评论。希望通过此书使大家既能较全面地了解不同的研究成果与认识,又能知道目前的倾向性观点。当然,在 COPD 的研究领域不是所有问题都存在争议,对那些研究结果较为一致,观点明确,并无太多争论,但研究成果处于当前该领域的前沿的内容,也介绍给大家,力求有益于 COPD 的防治工作。

《慢性阻塞性肺疾病热点问题》一书,承蒙我国在 COPD 领域颇有建树的专家教授的大力支持,并得到钟南山院士的具体指导,才得以完成。因此,对大家的辛勤劳动深表谢意。在编写过程中笔者获得了大量信息,学习了不少的知识。由于我们的水平有限,对 COPD 研究中存在的许多复杂问题要做到准确把握和认识深感力不从心,若有纰漏,敬请读者指教和海涵。

姚婉贞 孙德俊
2009 年 3 月 21 日

目 录

第一部分 定义、诊断分级与肺功能	1
第一章 $FEV_1/FVC < 0.7$ 与 COPD 诊断的肺功能标准	3
第二章 支气管舒张试验在 COPD 中的地位	16
第三章 慢性阻塞性肺疾病急性加重的概念与依据	27
第四章 慢性支气管炎、肺气肿与 COPD	39
第五章 支气管哮喘与 COPD	47
第六章 其他具有不可逆气流受限的疾病与 COPD	54
第七章 COPD 急性加重与血栓栓塞症	61
第二部分 危险因素与发病机制	71
第八章 吸烟、戒烟与 COPD	73
第九章 COPD 的危险因素	89
第十章 性别在 COPD 发病中的影响	101
第十一章 慢性气道炎症、氧化/抗氧化失衡、蛋白酶/抗蛋白酶失衡在 COPD 发病机制中的作用	112
第十二章 胆碱能神经在 COPD 发病中的作用	136
第十三章 小气道炎症问题和 COPD 严重程度及疾病进程	150
第十四章 全身炎症反应与 COPD	167
第三部分 临床治疗	179
第十五章 疾病严重程度与治疗效果的评价	181
第十六章 细菌感染、抗菌治疗与 COPD	204
第十七章 糖皮质激素在 COPD 治疗中的地位	215
第十八章 茶碱在 COPD 治疗中的地位	225
第十九章 联合治疗在 COPD 治疗中的地位	232
第二十章 抗氧化剂在 COPD 治疗中的地位	245
第二十一章 免疫调节剂在 COPD 治疗中的地位	254
第二十二章 外科肺减容术与经支气管镜肺减容术在 COPD 治疗中的地位	262
第二十三章 肺移植术的适应证、长期效果与地位	275
第二十四章 机械通气与 COPD	295
第二十五章 长期氧疗的指征与意义	314
第二十六章 COPD 患者的康复治疗	322
附录 英文中文词汇对照表	340

第一部分

定义、诊断分级与肺功能

第一章

FEV₁/FVC<0.7与COPD诊断的肺功能标准

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全球第四位的死亡原因,无论在发展中国家还是发达国家,对 COPD 的预防和治疗都是重要的问题。随着相关研究的进展,我们对 COPD 的发病机制、疾病进程和预后的理解越来越深入,但我们知道对任何一个疾病的理解都应该以对其定义的详细解读作为开始,所以,我们有必要重新来认识一下 COPD 的定义,并审视目前慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)所提出的诊断标准的合理性,即采用固定的比值,应用支气管舒张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)与用力肺活量(FVC)比值,即 FEV₁/FVC<0.7 来界定 COPD 的合理性。

一、COPD 的定义

COPD 的定义是随着对疾病病因、病程和预后深入的理解而不断发展的。COPD 这个名词是由美国胸科协会(American Thoracic Society, ATS)于 1962 年首次提出。由于当时已认识到慢性支气管炎和肺气肿患者气流受限的情况与哮喘患者不同,即哮喘为可逆性气流受限,而许多慢性支气管炎和肺气肿患者的气流受限不可逆, COPD 的概念则对区分慢性支气管炎、肺气肿与哮喘的上述差异有实际价值。从那时起,从生理学角度认识 COPD 逐渐得到了广泛的认同。作为疾病特征的气流受限,人们对它的认识也经历了很长的过程,起初认为 COPD 的气流受限是“不可逆的、持续进展的”;随着研究的深入,人们发现气流受限是“不完全可逆的、持续进展的”,这对 COPD 的定义产生了重大影响;近年来,伴随着治疗方法和策略的不断进步, COPD 已被认为是“可治疗、可预防的疾病”。慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)和 ATS/ERS(European Respiratory Society, 欧洲呼吸学会)对 COPD 的定义(表 1-1)已被普遍接受,两者虽略有差异,但气流受限这一生理学特征的定义思想却是其共同核心,这也确立了肺功能检查在 COPD 诊断上必不可缺的位置。COPD 的肺功能诊断目前都以 GOLD 提出的“吸入支气管舒张剂后 FEV₁/FVC<0.7 为气流受限”这一固定值作为标准,但该标准在临床应用中也存在对一些老年人可能存在过度诊断等一定的问题,因此,如何更好地界定气流受限仍是 COPD 领域有待解决的问题。在评价“固定的比值”,即支气管舒张剂后 FEV₁/FVC<0.7 来界定 COPD 的合理性之前,我们有必要了解正常人 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 的情况及影响因素。

表 1-1 COPD 定义

来源	定 义
ATS/ERS	COPD 是一种可以预防、可以治疗的疾病,以不完全可逆的气流受限为特点。由于有害颗粒或气体(主要是吸烟)的影响,肺部产生异常的炎症反应,从而产生气流受限,常呈进行性加重。COPD 不仅影响肺,也可以引起显著的全身反应
GOLD	COPD 是一种可预防、可治疗的疾病,伴有一些显著的肺外效应,这些肺外效应与患者疾病的严重性相关。肺部病变的特点为不完全可逆性气流受限,常呈进行性发展,与肺部对有害颗粒或气体的异常炎症反应有关

二、正常人的时间肺活量及其影响因素

(一) 正常人的时间肺活量常用指标

1. 用力肺活量(forced vital capacity, FVC) FVC 是指最大吸气至肺总量(total lung capacity, TLC)位后以最大的努力,最快的速度做呼气,直至残气容积(residual volume, RV)位的全部肺容积。用力肺活量占预计值百分比(FVC%)大于正常预计值上限或大于 80% 可视为正常。

2. 第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁) FEV₁ 是指最大吸气至 TLC 位后 1 秒内的快速呼出气量,FEV₁ 既是容积测定,也是流量测定。

3. 1 秒率(FEV₁/FVC 或 FEV₁/VC) 1 秒率是 FEV₁ 与 FVC 或 VC 的比值,以百分数表示。一般来说,大多数正常人的 FEV₁/FVC 能达到 70%~80% 以上,但需要注意的是 FEV₁/FVC 与年龄呈负相关,因此一部分健康的老年人可能出现 FEV₁/FVC<70%。

4. 3 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in three second, FEV₃) FEV₃ 是指最大吸气至 TLC 位后 3 秒内的快速呼出气量。正常在 3 秒内能呼出 FVC 的 98% 以上。有学者认为 FVC 的后 1/3 部分能反映早期气道阻力增高,因此 FEV₃ 是了解终末流量的一项简单易行的方法。

5. 6 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in six second, FEV₆) FEV₆ 是指最大吸气至 TLC 位后 6 秒内的快速呼出气量。正常在 6 秒内能呼出全部的 FVC,若不能全部呼出则提示有阻塞性通气功能障碍。而近年来有学者提出可以用 FEV₆ 取代 FVC,即用 FEV₁/FEV₆ 取代 FEV₁/FVC 来诊断气流受限,该方法简便易行,其敏感性和特异性有待于在临床应用中进一步验证。

(二) 影响因素

1. 年龄 成年人 FVC、FEV₁ 随年龄的增加而下降,儿童时期则随着年龄而增加。1999 年美国健康与营养体检调查(National Health And Nutrition Examination Surveys, NHANES)Ⅲ对 7429 例无症状的、非吸烟人群进行肺功能测定,年龄范围 8~80 岁,发现男、女的 FVC 和 FEV₁ 峰值分别位于 19~23 岁和 17~21 岁,经校正后男性和女性 FVC、FEV₁ 的最佳拐点分别位于 20 岁和 18 岁。1986 年北京医科大学第一医院等对 470 名男性、369 名女性,年龄范围在 15~70 岁的人群按年龄分层进行横向比较,发现男性 23~27 岁年龄组

FVC 和 FEV_1 随年龄增加而增加,27 岁以上人群则随年龄的增加而下降,在 35 岁以上人群尤为明显。女性也得到相似的结果,25 岁以上女性随年龄增加 FVC 和 FEV_1 呈进行性下降,但下降速度较男性缓慢。上述研究结果表明,年龄是肺功能的重要影响因素。年龄对肺通气功能的影响主要是由于:儿童时期随着年龄增加肺容积增大、气道内径增加、骨骼肌收缩力增强,流速随之增大。青春期增加最为明显,在 20 岁左右达到高峰。稳定一段时期后,随年龄的增大,骨骼肌收缩力降低,肺组织弹性减退,肺容积和流速出现下降。 FEV_1/FVC 也随着年龄的增加而下降,这主要是因为 FEV_1 下降的速率较 FVC 快。

2. 身高 在儿童,身高对回归方程的贡献较年龄大,且相关更好。在成人,在已发表的回归方程式中,身高与肺功能参数多呈直线正相关。Cole 等的研究显示 FEV_1 和 FVC 与受试者身高的平方呈正比,NHANES III 的数据也支持这一观点,而且身高对 FVC、 FEV_1 的影响作用较年龄弱。但目前身高对肺功能产生影响的原因不甚清楚。

3. 性别 女性多数呼吸功能测定值低于同年龄、身高、体重的男性,但 FEV_1/FVC 却高于男性。另外随年龄的增加,女性出现 FEV_1 、FVC 下降的时间早于男性,但下降的速度较男性慢。这除了与男、女性呼吸系统在肌肉结构方面有解剖和生理差异有关,还可能与两者呼吸系统上皮细胞的差别(如杯状细胞百分比随月经周期而变化)有关。

4. 种族 不同种族的肺功能正常值是存在差异的。有研究显示:在相同的年龄范围内,白种人的 FVC、 FEV_1 高于墨西哥裔和非洲裔的美国人。然而根据身高进行校正后,白种人和墨西哥裔美国人的 FVC、 FEV_1 相似,非洲裔美国人的 FVC、 FEV_1 较前两者低。这些差异可能是由于不同种族的身体构造上的差别所致,即该研究中相同年龄的墨西哥裔美国人的身高较白种人低,而非洲裔美国人的躯干/腿的比例较白种人小。另外,白种人的 FEV_1/FVC 低于墨西哥裔和非洲裔美国人。1999 年广州呼吸疾病研究所的研究证实了国人与白种人肺功能正常值存在差异,与欧洲煤炭和钢铁协会(European community for steel and coal, ECSC)预计值比较,中国男性的 FVC、 FEV_1 平均约低 5.3%,女性平均约低 3.3%,建议在应用 ECSC 预计公式时进行校正。因此,为了更加准确地评价国人 COPD 的疾病严重程度,确定中国人正常肺功能预计公式是非常必要的。

5. 肌力 运动员、潜水员、重体力劳动者的胸大肌发达,与吸气肌肌力相关的 FVC 增加明显,而 FEV_1 不受其影响,故此 FEV_1/FVC 有所下降。

6. 测定时间 正常人 24 小时内不同时间肺通气功能测定值会有一定的波动,多数中午最高,夜间最低。因此在进行需要比较治疗前后肺功能的研究时,尽可能将两次的肺功能测定安排在同一时点,最大限度地消除测定时间不同所造成的误差。

7. 受试者和操作者对测试操作的理解程度

(1)受试者是否真正吸气到 TLC 位,即起始用力呼气时肺容积是否达到最大位置:因为吸气不足,开始用力呼气时肺容积较低,呼吸肌的初长度短,收缩力较小,则 V_{max} 和 $V_{max75\%}$ 降低,FVC 也同时下降,但对低容积时的流速影响较小。

(2)用力呼气过程中是否真正用力:呼气初期的流速主要是用力依赖部分,因此用力不足显著影响 V_{max} 和 $V_{max75\%}$ 的大小,同时还影响到各秒钟呼出气量的大小(如影响 FEV_1),而对低容积时的流速影响较小。

(3)操作方法:技术员能否严格按照指南的要求进行操作,正确地指导受试者进行正确的呼吸动作,以及准确地判断受试者是否真正充分吸气和用力呼气等都是十分重要的

影响因素。

(三) 舒张后的正常预计值

国际指南中都明确提出使用舒张后肺功能来诊断 COPD 和判断疾病严重程度,其主要目的是为确认患者的气流受限是不完全可逆的并尽可能改善其可逆部分,从而更准确地评价气流受限的严重程度。那么舒张试验对正常人肺功能的影响如何呢?正常人的肺功能在舒张试验后亦会有一定的提高,挪威一项对 515 名非吸烟的健康成年人的研究显示:正常人舒张后的 FEV_1 、 FEV_1/FVC 均较舒张前提高,但不同年龄的受试者对支气管舒张剂的反应性不同,主要表现为随年龄增加反应性有所下降。根据该研究的预计值公式计算,25 岁的受试者舒张后的 FEV_1 将会升高 3.4%,而 FEV_1/FVC 将会升高 2.8%;75 岁的受试者舒张后的 FEV_1 将升高 1.3%, FEV_1/FVC 将升高 1.5%。另外,与 ECSC、英国健康调查(health survey of England, HSE)、NHANESⅢ的预计值公式相比,该研究所得出的舒张后 FEV_1 、 FEV_1/FVC 预计值均高于这三者的预计值。鉴于上面的结果,如果仅以舒张前的肺功能来确定诊断标准可能会造成疾病的过度诊断。Johannessen 等人的研究发现:与舒张前 $FEV_1/FVC < 0.7$ 作为诊断标准相比,采用舒张后的 $FEV_1/FVC < 0.7$ 作为诊断标准将使被诊断为 COPD 的患者减少 27%。另一方面,由于目前采用的舒张后 FEV_1 除以舒张前 FEV_1 预计值作为舒张后的 $FEV_1\%$,这又会高估患者肺功能的水平,影响疾病的严重程度分级。因此了解正常人舒张后 FEV_1 、 FVC 和 FEV_1/FVC 的预计值是必要的,深入的研究将有利于 COPD 的诊断和严重程度分级的准确性。

三、不同肺功能诊断标准界定 COPD 的合理性及依据

肺功能异常的界定基于对正常人群调查后的统计分析。统计学中正常范围通常以 95% 人群可达到的数值为界,该值即为正常值下限(lower limit of normal, LLN),低于正常值下限视为异常。正常值下限常常基于 95% 可信限或第 5 百分位数来计算。如果 95% 可信限和第 5 百分位数未知时,可采用下列公式: $LLN = \text{均值} - 1.645 \text{ 倍的标准误}(\text{standard error, SE})$ 或残余标准差(residual of standard deviation, RSD)。但由于部分预计值计算 95% 可信限较为烦琐,为方便起见,部分参数采用固定值作为界定异常的标准,如 FVC 、 FEV_1 以参考预计值的 80% 作为其预计值下限,低于该值视为异常,以及舒张后 $FEV_1/FVC < 0.7$ 作为气流受限的标准等等。然而由于每个正常预计值方程都是基于一定的样本量去推测总体的水平,而且这些研究在选取样本时界定“正常人”的标准又有所不同,例如,ATS 的肺功能正常预计值方程所选取的正常人是指“从不吸烟的没有呼吸相关症状和疾病的人”;与之不同,Enright 等人的研究中则将吸烟的条件放宽到“吸烟 < 5 年包或戒烟 5 年以上可认为是正常”。另外,如前所述,用力肺活量受多种因素的影响,势必造成不同研究正常预计值方程之间的差异,因此,选取恰当的预计值公式是提高诊断正确性的必要措施。选用预计值公式可参考相似的受试人群,如同种族、同工种的人群预计值,选用预计方程时还应注意该方程测试的年龄范围,超过该范围误差增大。

目前肺功能诊断 COPD 最为广泛认同的指标是舒张后 FEV_1/FVC ,而近来有人提出用舒张后 FEV_1/FEV_0 替代前者;界定的方法主要有两种,即采用固定比值,或采用正常

值下限。下面我们将进一步对它们加以详述。

(一) FEV_1/FVC 的固定比值

采用固定的比值,支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$ 来界定 COPD 是 GOLD 所推荐的,也是目前最为简便和实用的方法。采用 FEV_1/FVC 固定比值界定 COPD 主要基于以下原因:

1. 简便 这是采用固定比值的最直接原因。它不需要根据年龄、身高、种族等影响因素进行校正,对测量设备的要求也相对较低,易于在基层单位推广,而且便于临床工作者,尤其是社区医疗工作者对 COPD 肺功能诊断的判断,有利于 COPD 的人群防治。此外,采用固定比值作为诊断标准便于学术交流,由于它不考虑年龄、身高、种族等影响因素,所以各地区受试者的肺功能诊断标准相同,这对研究结果的比较和荟萃分析是有利的。

2. 客观 一直以来我们缺乏客观的实验数据来支持采用固定的比值——支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$ 来界定 COPD 的合理性。一些研究还认为采用固定的比值将会对一部分老年人造成过度诊断,但 2006 年挪威学者 Johannessen 等人的一项研究结果为 GOLD 的肺功能诊断标准提供了强有力的证据,并被 2007 年修订版 GOLD 作为论据所引用。他们对 515 名非吸烟健康人进行了吸入支气管舒张剂前、后两次肺功能检查,结果显示尽管随着年龄的增加, FEV_1/FVC 呈下降趋势,但由于支气管舒张剂的作用,吸入支气管舒张剂后所有年龄组的 FEV_1/FVC 的 LLN 均大于 0.7,其中 70 岁以上男性的 LLN 为 0.72,而 70 岁以上女性的 LLN 则为 0.71。另外,那些认为采用固定的比值会对老年人造成过度诊断的研究绝大多数采用的是舒张前 FEV_1/FVC 的 LLN,而忽视了支气管舒张剂的作用,因此,Johannessen 等人的研究说明采用支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$ 来界定 COPD 是客观的、合理的。尽管该研究所选取的样本对于挪威人来说具有较好的代表性,但依然有其局限性,因为它所选取的样本数量相对较少,而且其中老年人所占比例仅为 7%。因此,我们有必要进行更为广泛的研究来了解正常人支气管舒张后 FEV_1/FVC 的 LLN 的情况,从而更加全面准确地评价采用固定的比值界定 COPD 的合理性。

3. 有利于高危人群的 COPD 防治 支持采用 FEV_1/FVC 的 LLN 界定 COPD 的学者认为采用固定的比值忽略了年龄等因素对 FEV_1/FVC 的影响,对老年人易造成过度诊断。但采用固定的比值界定 COPD 真的只给老年人带来了过度诊断而无其他益处吗?不是的。2007 年,《Thorax》发表了 Mannino 等人的研究报告,他们通过对 4965 名年龄 ≥ 65 岁的人群进行随访,对所谓的“过度诊断为 COPD 的老年人(即 FEV_1/FVC 大于 LLN,而小于 0.7 的老年人)”的患病率和死亡率进行分析,其结果显示:经过 11 年的随访,与肺功能正常且无呼吸道症状者比较,被过度诊断为 COPD 的老年人的校正死亡率增加(HR 1.3, 95% CI 1.1~1.5),而校正后的 COPD 相关住院率亦有所增加(HR 2.6, 95% CI 2.0~3.3)。另外,该研究还发现 GOLD 分级为 0 级(高危人群)的老年人的校正死亡率(HR 1.2, 95% CI 1.03~1.4)和校正后 COPD 相关住院率(HR 1.9, 95% CI 1.4~2.5)也高于正常人。这说明采用固定的比值——支气管舒张后 $FEV_1/FVC < 0.7$ 作为标准虽有过度诊断的可能,但这部分人可能因获得适当的干预措施而使死亡率和 COPD 相关住院率下降,尤其是伴有危险因素的老年人。因此,采用固定的比值界定

COPD 在高危人群的 COPD 防治方面有着积极的临床价值。

(二) FEV_1/FVC 的 LLN

40 多年来对于 FEV_1/FVC 界定气道阻塞的标准如何确定一直存在争论。在早期的临床实践中,人们一般采用固定值界定气道阻塞,例如以低于预计值的 80% 来界定异常。但是自 20 世纪 60 年代以来,临床工作者和研究人员开始注意到年龄对正常人 FEV_1 、FVC 的影响:随着年龄的增长, FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 均有不同程度的下降,而且年龄增长又会使相关危险因素(诸如吸烟、吸入有害气体等)的暴露时间增加,进一步加快它们的降低。因此,年龄对 FEV_1/FVC 的影响是界定异常时必须考虑的。另外,身高也是需要考虑的影响因素,因为身高与肺功能参数多呈直线正相关。基于上述证据人们对采用固定值界定气道阻塞提出了质疑。1988 年 Miller 和 Pincock 提出了利用统计学方法得出的 LLN 来界定气道阻塞。经过近 20 年的研究和验证,目前 ATS/ERS 仍然推荐在进行肺功能结果评价时采用 LLN 界定气流受限,主要基于以下原因:

1. 方法严谨 FEV_1/FVC 是目前被广泛认同的诊断气道阻塞的最重要指标,但无论 $FEV_1/\text{预计值} < 80\%$ 还是 $FEV_1/FVC < 70\%$ 都不具备统计学的基础。众所周知, FEV_1/FVC 随着年龄增长而下降,若以固定的比值作为诊断 COPD 依据,无疑会造成随年龄的增加过度诊断的可能性越来越大的结果。而 LLN 能避免过度诊断的发生正是由于它的提出是基于统计学的思想。 $LLN = \text{预计值} - 1.645RSD$,是经过年龄、身高、性别校正后的正常人预计值的第 5 百分位数。何为 RSD? RSD 即预计值公式所测定的研究人群的残差的标准差。其中残差是指个体的肺功能实测值与其预计值的差。如图 1-1 所示,一个受试者的 FEV_1 实测值为 2.1L,按照年龄和身高校正后其预计值为 3.8L,那么残差即为 1.7L。对研究人群中与该受试者年龄相同的受试者的残差进行统计得出标准残差。如图 1-2 所示,某一年龄受试者的 FEV_1 标准残差是 0.5,那么 $1.645 \times 0.5 = 0.82L$,即在这个年龄的受试人群只有 5% 的受试者的实测值会低于预计值超过 0.82L。该年龄的正常人 FEV_1 的 LLN 即为 $3.5 - 1.645 \times 0.5 = 3.5 - 0.82 = 2.68L$,如果受试者的 FEV_1 实测值低于 2.68L,那么我们可以认为其 FEV_1 低于正常。由此可见,基于统计学原理并对影响因素校正的 LLN 较固定比值在方法学上更为严谨。

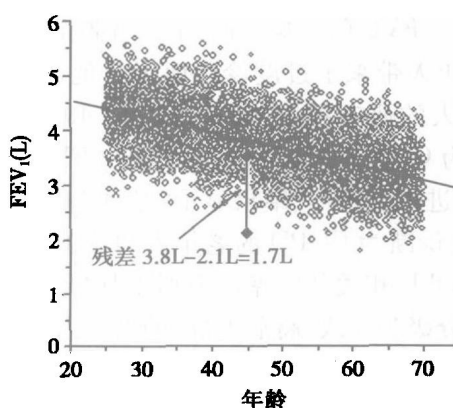


图 1-1 个体与群体 FEV_1 的实测值及残差

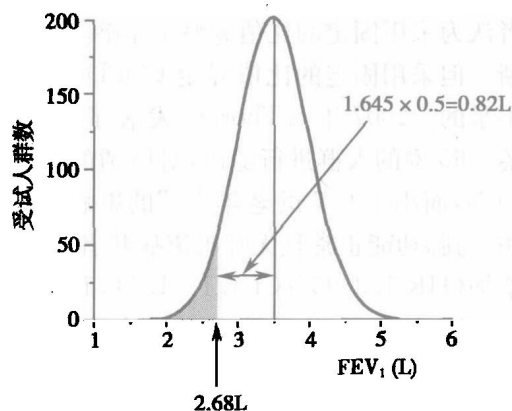


图 1-2 FEV_1 的 LLN 计算示意图

2. 客观准确 FEV_1/FVC 受到多种因素的影响,许多研究通过在同一研究人群中比较采用 FEV_1/FVC 固定比值和 LLN 两种方法诊断气道阻塞的差异,以及利用多元回归分析差异的成因证实了年龄、性别、身高是两种诊断方法的诊断结果不一致性的独立影响因素;而采用 LLN 则可以很好地对这些影响因素进行校正,避免由它们所带来的偏倚。

(1)年龄校正:许多研究已经证实随年龄的增加正常人的 FEV_1/FVC 有下降趋势,假设在某一年龄开始出现了 FEV_1/FVC 正常预计值低于 0.7,那么对小于该年龄的人以 0.7 来界定异常,则增加了漏诊的风险,而对大于该年龄的人则过度诊断的风险增加。事实如何呢? HSE 的结果显示:依据他们的预计值公式,身高 170cm 的男性,70 岁时 FEV_1/FVC 的 LLN 为 0.63,80 岁时下降到 0.59,90 岁时则低至 0.55。而新西兰的一项研究显示: FEV_1/FVC 的 LLN 在 70 岁和 75 岁两个健康人群的比值分别为 0.65 和 0.63。Hardie 等人的研究发现 70 岁以上的非吸烟健康人群中 $FEV_1/FVC < 0.7$ 约有 35%,而 80 岁以上人群中这个比例接近 50%,由此可见健康老年人的 FEV_1/FVC 是可以低于 0.7 的。而美国的一项研究显示与 50 岁人群比较,30 岁人群出现漏诊($0.7 < FEV_1/FVC < LLN$)的风险增加了 22.7 倍,这也反映出年轻人群的 LLN 大于 0.7。上述研究证明了:LLN 消除了年龄的偏倚,更加客观准确地反映了正常人 FEV_1/FVC 的水平。

(2)身高校正:由于身高与 FEV_1/FVC 呈正相关,那么身高矮的人其 FEV_1/FVC 预计值就相对降低,印度学者比较了 FEV_1/FVC 的 LLN 和固定比值两种方法诊断气流阻塞的一致性,发现身高是两种方法诊断结果不一致的独立危险因素,而身材矮小的人尤为突出,他们发生误诊($LLN < FEV_1/FVC < 0.7$)的几率增加,这正说明身材矮小者 FEV_1/FVC 的 LLN 可以低于 0.7。因此,采用 LLN 作为诊断标准能有效地对身高进行校正,使结果判定更具个体化。

(3)性别校正:确定气道阻塞需不需要考虑性别的因素呢?研究证实 FEV_1/FVC 的正常预计值是“男女有别的”,同年龄的男女比较,女性的 FEV_1/FVC 略高于男性。Hansen 等对 NHANES III 的数据分析后发现:在健康老年人群中男性出现 $LLN < FEV_1/FVC < 0.7$ 的比例明显高于女性,而出现 $0.7 < FEV_1/FVC < LLN$ 的比例少于女性,这主要是归因于同年龄女性的 FEV_1/FVC 略高于男性,此时若采用固定比值如 $FEV_1/FVC < 0.7$ 来诊断将使女性被漏诊的几率增加,而 LLN 根据性别校正后能更为准确、客观地反映不同性别 COPD 的患病率。

3. 提高正确诊断率 一项检查的准确性主要由两个指标来判定,即敏感性和特异性。如果一项检查的敏感性低,那么它将增加漏诊率(假阴性率增加);如果它的特异性低,那么将会增加误诊率(假阳性率增加)。由于采用 $FEV_1/FVC < LLN$ 来诊断 COPD 综合了年龄、身高、性别等因素,个体化强,从理论上讲,与固定比值相比具有较好的特异性,因此会降低误诊率。事实上很多研究也证实了这个观点。

近来有学者对 NHANES III 重新分析发现:以固定比值来定义轻度 COPD,在 20~49 岁人群中 29% 患者的气流受限被低估,而在 50~80 岁人群中 58% 患者的气流受限被高估。研究者估计在约 360 万存在气流受限(根据 $FEV_1/FVC < LLN$, $FEV_1 < LLN$ 定义)的 20~49 岁美国成年患者中,若采用固定比值作为诊断标准,那么约 90 万(26%)有症状的患者可能未被诊断出患有呼吸系统疾病。2008 年的一项基于欧洲呼吸健康调查的研