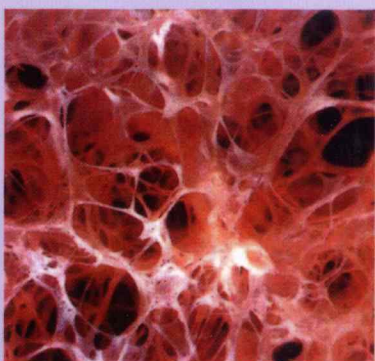
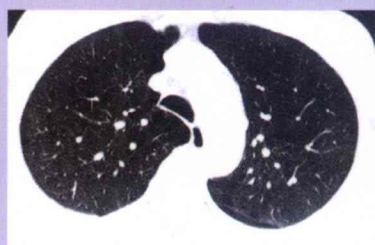
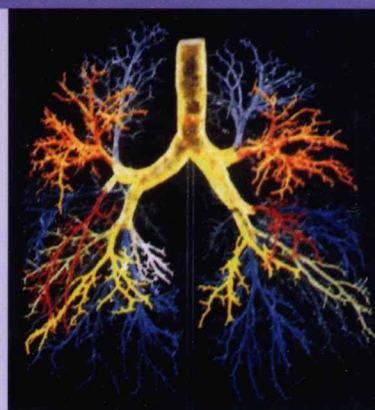
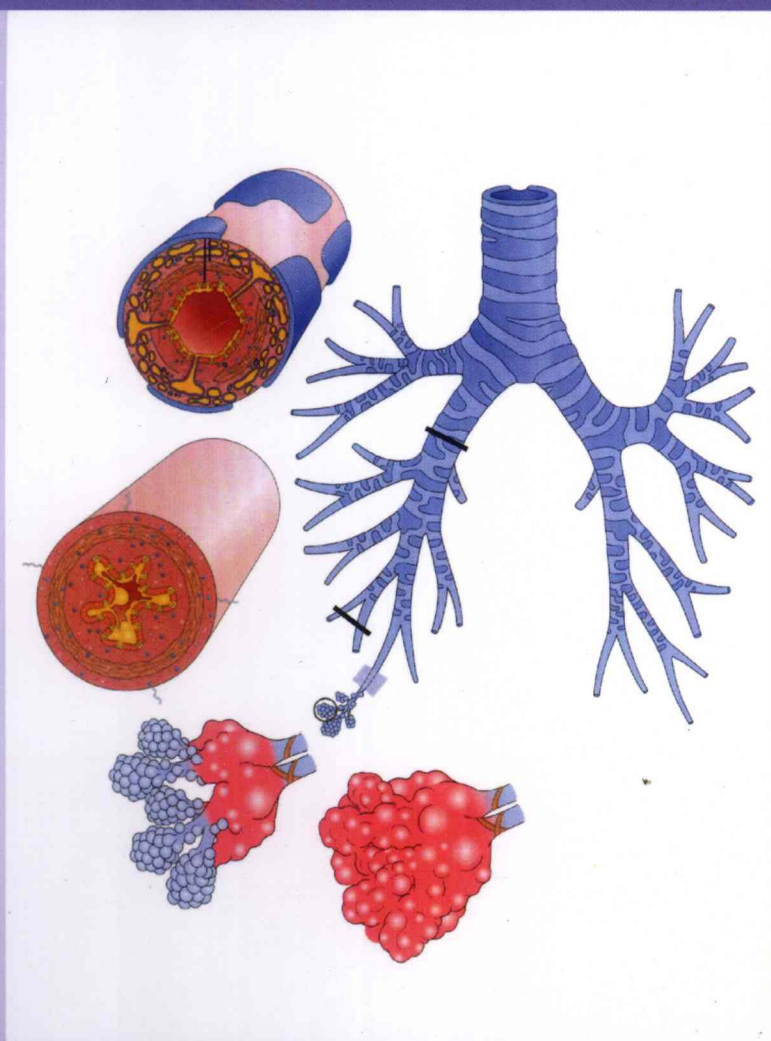


中文翻译版

慢性阻塞性肺疾病图解

An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Trevor T. Hansel Peter J. Barnes 著



科学出版社

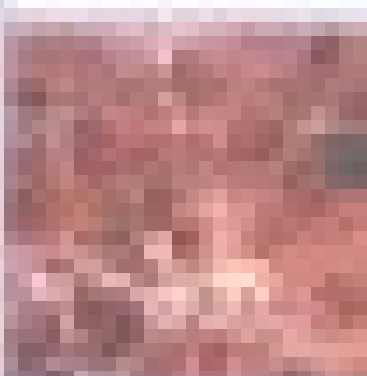
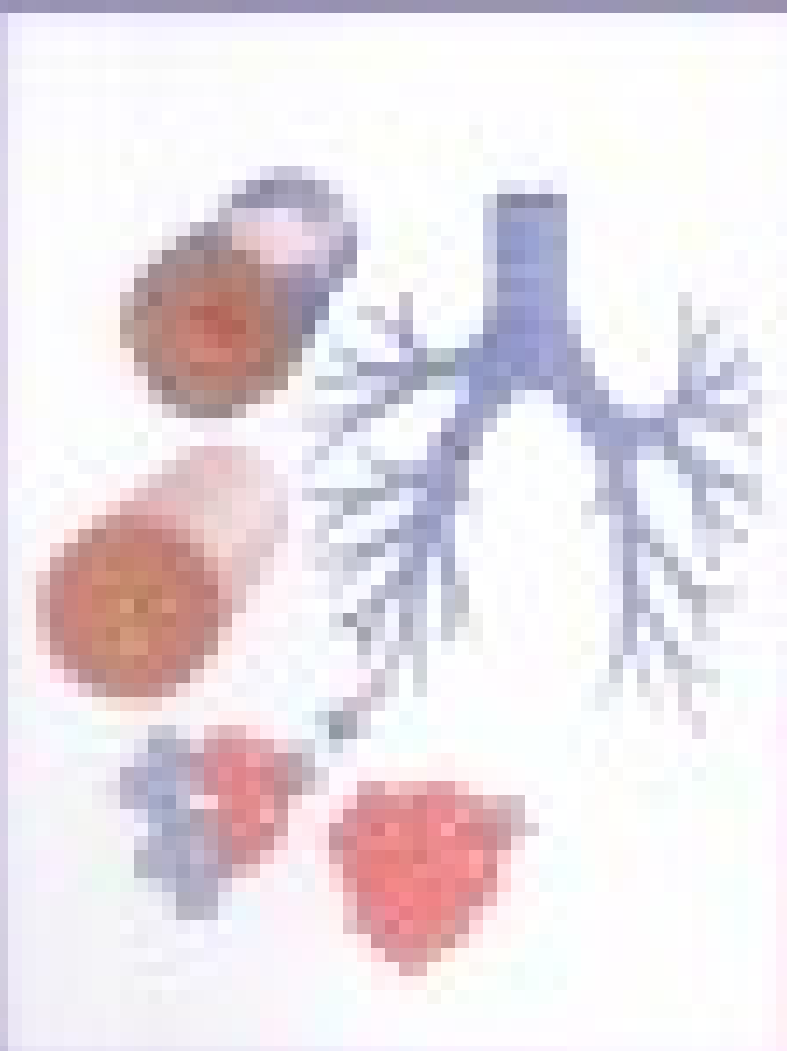
www.sciencep.com

中国协和医科大学
北京协和医学院

慢性阻塞性肺疾病图解

An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

主编 王辰 副主编 葛可 王惠文 王惠文 王惠文



人民卫生出版社
People's Medical Publishing House

中文翻译版

慢性阻塞性肺疾病图解

An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Trevor T. Hansel 著
Peter J. Barnes

陈良安 方向群 主译

科学出版社

北 京

图字:01-2008-1809 号

内 容 简 介

本书详尽地介绍了有关 COPD 的病因、病理生理、临床表现、诊断、治疗及康复等各个方面的内容,有关 COPD 病理生理方面的内容反映了 COPD 基础研究的最新进展。本书采用图解的方式把通常比较难懂的有关 COPD 发病机制、药物作用机制等方面的内容形象生动地表达出来,使人一目了然。同时,把复杂的有关临床诊断、治疗方法加以集中概括,以图表的方式总结和表述,使读者能够迅速地掌握其中的要领。

本书不仅适合相关专业人士使用,也适合希望了解 COPD 有关知识的其他专业人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

慢性阻塞性肺疾病图解 / 汉塞尔(Hansel, T. T.)等著;陈良安等译. —北京:科学出版社,2008

ISBN 978-7-03-021401-0

I. 慢… II. ①汉… ②陈… III. 慢性病;肺栓塞-诊疗-图解 IV. R563.5-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 035778 号

策划编辑:黄 敏 / 责任编辑:王 霞 向小峰 / 责任校对:鲁 素
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

Copyright © 2004 The Parthenon Publishing Group

All Rights Reserved.

Authorized translation from English language edition published by Parthenon Publishing, a member of Informa UK limited.

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 6 月第 一 版 开本:787 × 1092 1/16

2008 年 6 月第一次印刷 印张:15

印数:1—2 000 字数:350 000

定价:99.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(双青))

《慢性阻塞性肺疾病图解》

翻译人员

主 译 陈良安 方向群

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

常 艳 陈良安 方向群 梁志欣
孙继萍 田 庆 王炜芳 杨 震
张歆刚

前 言

一本关于慢性疾病的新书能引起反响,这并不多见,而本书介绍的就是一种慢性疾病——慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。作为一本图解,本书收集了关于该病的重要信息,并且以一种易读而清晰的方式呈现给读者。要正确地认识 COPD,首先要意识到该疾病已达到在世界范围内流行的程度。仅在美国,自 1987 至 2000 年, COPD 的死亡率分别增加了 13%(男性)和 185%(女性)。这种增长在发达国家及发展中国家均很明显,但以发展中国家更为显著,引起了医学界的极大关注。

本书对于 COPD 研究领域是一个很好的补充。它涵盖了我們目前对 COPD 的认识,具有深度的同时也关注细节。优秀、清晰的图片是对精彩内容的良好补充。两位作者花费大量时间来思考和研究 COPD 多个方面的内容。实际上, Trevor Hansel 和 Peter Barnes 不仅为医务人员提供了所有相关的临床知识,也为对 COPD 基本发病原理感兴趣的科研人员提供了有价值的资料。与 COPD 的病理生理学基础及药物治疗相关的章节可以作为一个很好的范例:对细胞生物学和生物化学的理解,有助于该病的诊断及治疗。这种深刻的联系在第一章, COPD 的定义、所带来的负担及病因学中显现得十分清晰。论述 COPD 临床表现、戒烟、肺康复、氧疗及外科治疗的章节形成了一个有内在联系的系列。几乎所有的新近研究进展都以图片及流程图的形式表现,使得这些章节更容易被理解。

非常重要的一点是,本书适应了当前的需要:用我们目前对疾病的研究推动医学界及全社会一起为克服 COPD 造成的严重后果而努力。还有许多困难有待克服。首先,要使更多的医务人员意识到 COPD 早期诊断的重要性。有研究显示,大多数 COPD 均未被诊断,虽然患者有呼吸困难及咳嗽的主诉,但医务人员很少考虑 COPD 的诊断,事实上仅通过肺活量测定法就可以做出早期诊断。其次,要使公众意识到 COPD 的重要性。实际上, COPD 患者症状及疾病的严重程度被低估了。当我们在无知之上增加了误解(认为 COPD 是不可逆转及无药可救的),结果就导致“虚无主义”的态度——这种状况亟待解决。本书的两位作者为我们提供了迎接挑战的工具。这本图解非常优秀,它相对简洁,运用了大量的图片,并且常常是图文并茂,这使阅读本书成为一个互动的过程。

Trevor Hansel 和 Peter Barnes 应该因这部精彩的图解得到赞扬。在此谨代表我们所有人,感谢他们有这么好的一个想法并付诸实施。本书不仅为欣赏它的一些人所喜爱,更是内科医生培训及所有对 COPD 有兴趣的人了解、学习该病的好教材。

Bartolome R. Celli 医学博士
Tufts 大学,医学教授
呼吸与重症监护科主任
圣伊丽莎医疗中心,波士顿

目 录

前言

第一章	概论:COPD 的定义、带来的负担及病因学	(1)
第二章	COPD 的病理生理	(18)
第三章	COPD 的临床表现	(56)
第四章	戒烟	(94)
第五章	COPD 稳定期的药物治疗	(108)
第六章	COPD 加重期的治疗	(162)
第七章	特殊治疗模式:肺康复、氧疗和外科手术	(179)
第八章	治疗 COPD 的新药物	(204)

第一章 概论:COPD 的定义、带来的负担及病因学

一、全球烟草消费的趋势

二、COPD 的定义

三、COPD 严重程度分级

四、COPD 所涵盖的疾病

慢性气管炎

阻塞性细支气管炎

肺气肿

呼吸衰竭

五、COPD 带来的负担

COPD 的流行趋势

全球死亡率

社会负担

经济负担

COPD 在英国的流行病学

六、COPD 的病因

宿主因素

环境因素

七、未来展望

一、全球烟草消费的趋势

吸烟既是全球范围内最常见的成瘾行为,也是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及部分非呼吸系统疾病最重要的病因(图 1-1)。吸烟不仅对呼吸系统及心血管系统有重要的负面影响,还可以导致多种肿瘤的发生。

世界卫生组织(WHO)一直积极推动国际国内对吸烟危害的认识。前任 WHO 总干事 Gro Harlem Brundtland 博士呼吁采取更严格的控烟措施,包括增加税率,全面禁止烟草的广告,停止自动售货机出售香烟,对吸烟受害者进行补偿的立法及为阻止被动吸烟进行立法。WHO 的“控烟框架工作协定”(FCSC)正是为了达到上述目的而达成的协议,并受到 2003 年 5 月召开的世界卫生大会的重视^[1]。

最重要的健康威胁来自于医疗保健方面的资源分配不均:穷人得到过少而富人得到过多。实质上,吸烟对健康的危害、过多摄入食物及乙醇、缺乏运动等几个因素构成了工业化社会中可预防的健康危险因素。吸烟在全球的流行是惊人的:WHO 注意到,超过 10 亿男性及 2.5 亿女性每日都吸烟。部分吸烟者会因为与吸烟相关的疾病而早亡。特别需要关注的是,发达国家 35% 的男性吸烟,而这一比例在发展中国家高达 50%,在中国接近 2/3 的男性吸烟。在部分高收入国家吸烟公民比例有下降的趋势,例如在英国,吸烟者比例由 1948 年的 80% 下降到 1998 年的 39% 左右^[2]。

近年来, COPD 的重要性越来越得到广泛的认同,有关 COPD 的治疗指南已经制定。WHO 及美国国立卫生研究院组织专家编写了“COPD 全球倡议”(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)及 COPD 诊断、治疗及预防的策略。GOLD 专

家组的 20 余名成员举行了一系列的工作会议,并应用循征医学的方法对 COPD 的治疗提出了方案。该报告于 2001 年发布,于 2003 年 4 月更新,采用手册的形式,可以从互联网上得到(www.goldcopd.com)^[3,4]。

肺 COPD:慢性气管炎、阻塞性细支气管炎、肺气肿 呼吸道感染、鼻窦炎和肺炎 肺癌
心血管系统 冠状动脉硬化 血栓栓塞性疾病 外周血管疾病 间歇性跛行 血栓闭塞性脉管炎 主动脉瘤 恶性高血压 冠心病:心肌缺血及心肌梗死 心力衰竭和心律失常 脑血管病:脑卒中及蛛网膜出血
恶性肿瘤 肺部肿瘤及其他器官肿瘤 咽部、食管、胃、胰腺、肠、肾、膀胱、子宫颈
口腔及胃肠道 慢性牙龈炎、口腔炎、喉炎、消化性溃疡、胃食管反流性疾病
生殖系统 男性功能障碍,不育 对妊娠、胚胎及儿童有影响
其他情况 面部皱纹 女性骨质疏松 Graves 病、白内障、视网膜疾病及睡眠紊乱

图 1-1 吸烟相关疾病

二、COPD 的定义

COPD 全球倡议中对 COPD 是这样定义的:COPD 是一种气流受限且不完全可逆的疾病状态。气流受限往往进行性发展,同时与对肺有害颗粒或气体的异常炎症反应相关。

COPD 是一个复杂的疾病,这样一个简单的定义不能全面地概括包括吸烟在内的危险因素、不能准确地描述 COPD 的症状、不能涵盖完整的病理生理过程,同时也没有包括

COPD 所定义的病种。其次, COPD 这个名称也是不准确的, 因为慢性阻塞性气道疾病也可以与严重的哮喘、结核、肺不张及慢性支气管扩张并存。Gordon Snider 认为目前有必要召集国际专家组对 COPD 的分类与命名进行新的修正^[5]。

以下是 COPD 的重要特点(图 1-2)。

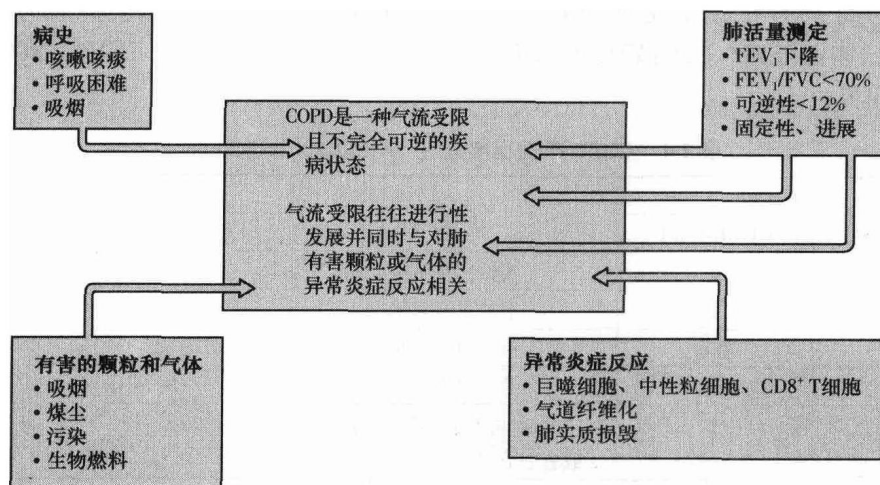


图 1-2 COPD 的定义(GOLD, 2003)

- 在生理学上, 慢性气流受限是重要特征, 如最大呼气流速下降, 呼气减缓等。
- 气道阻塞不完全可逆, COPD 气道阻塞的可逆性 $< 12\%$, 而哮喘的气道阻塞的可逆性及变异性 $> 12\%$ 。
- 广泛的气流受限常发生在出现症状如劳力性呼吸困难之前, 因为气流受限发展较缓慢, 同时患者可有多种不同的动作来克服气流的受限。
- 在 COPD 的发展过程, 巨噬细胞、中性粒细胞及 $CD8^+$ T 细胞在炎症反应过程中均起到了重要作用, 引起了小气道结构的改变及固定性狭窄, 同时伴有肺实质破坏。定义中还包含了 COPD 是慢性炎症性疾病的概念。
- 作为致病因素有害颗粒及气体, 在发达国家实质上包括了长期吸烟。而在发展中国家还包括矿物粉尘、室内生物燃料产生的烟尘及室外空气污染^[6]。

三、COPD 严重程度分级

依据流速仪测定的第 1 秒用力呼气量的预计值可以对 COPD 的严重程度进行分级。这些旨在简化诊疗过程的分级在某种程度上是随意的, 在临床上有效性并未完全证实。

以下 4 种分级的方法有着明显的差异:

- 1995 年美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)的指南建议: 轻度(I 级)为 $FEV_1 > 50\%$, 中度(II 级) $FEV_1 35\% \sim 49\%$, 重度(III 级) $FEV_1 < 35\%$ ^[7]。
- 欧洲呼吸病学会(European Respiratory Society, ERS)关于 COPD 合理评价与治疗的共识推荐: 轻度为 $FEV_1 \geq 70\%$, 中度为 $FEV_1 50\% \sim 69\%$, 重度为 $FEV_1 < 50\%$ ^[8]。
- 英国胸科学会(British Thoracic Society, BTS)1997 年指南推荐: 轻度为 $FEV_1 60\% \sim$

80%，中度为 FEV_1 40%~60%，重度为 $FEV_1 < 40\%$ ^[9]。

• COPD 全球倡议 (GOLD, 2003) 推荐了一个全新的分级 (表 1-1): 轻度为 $FEV_1 > 80\%$, 中度为 FEV_1 50%~80%, 重度为 FEV_1 30%~50%, 极重度为 $FEV_1 < 30\%$ 。GOLD 认为在肺功能正常但有慢性咳嗽 (伴咳痰) 的患者可以被划分为“0 级, 危险人群”, 然而一个为期 15 年的观察发现 GOLD 0 级的划分方法并不能甄别出会进展为气道阻塞的患者^[10]。有必要对“Ⅰ级: 轻度 COPD”即 $FEV_1/FVC < 70\%$, 及 $FEV_1 > 80\%$ 的患者进行验证研究。

表 1-1 COPD 严重程度分级 (GOLD, 2001 和 2003)

分期		症状	肺功能	
GOLD, 2003	GOLD, 2001		FEV_1/FVC	FEV_1 (% 预测值)
0: 有危险	0	慢性咳嗽咳痰	正常	正常
Ⅰ: 轻度	Ⅰ	有或没有症状	$< 70\%$	$> 80\%$
Ⅱ: 中度	Ⅱ A	有或没有症状	$< 70\%$	50%~80%
Ⅲ: 重度	Ⅱ B	有或没有症状	$< 70\%$	30%~50%
Ⅳ: 极重度	Ⅲ	呼吸困难, 咳嗽, 咳痰, 呼吸衰竭 或右心衰竭	$< 70\%$	$< 30\%^*$

* 极重度的 COPD 患者, 如果吸入支气管舒张剂后 $FEV_1 < 30\%$ 或 $< 50\%$, 预计可合并呼吸衰竭或有右心衰竭的临床症状。来自 GOLD 全球策略 (2002 和 2003 更新)。

四、COPD 所涵盖的疾病

在病理学上, COPD 包括慢性气管炎、阻塞性细支气管炎、肺气肿、肺血管疾病及系统性并发症^[11] (图 1-3)。

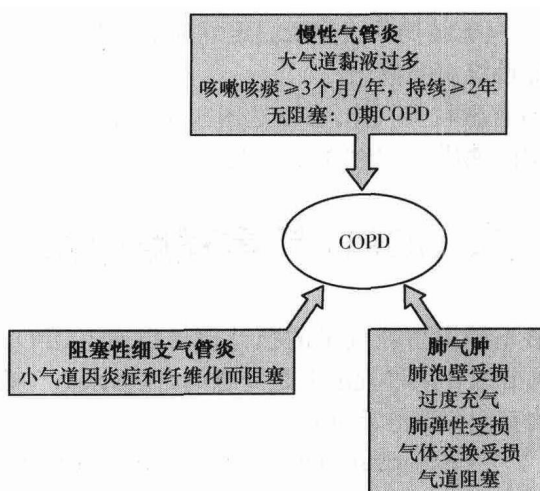


图 1-3 COPD 涵盖的疾病

1. 慢性气管炎

慢性(单纯型)气管炎指咳嗽伴咳痰超过 3 个月,至少连续 2 年,并除外其他肺部及心脏疾病。关于慢性(单纯型)气管炎的定义最初来源于英国医学研究委员会(British Medical Research Council, MRC, 1965)^[12,13]。慢性支气管炎是气道黏液腺的增生及黏液分泌增加的结果,并不一定有气道阻塞。另外,慢性气管炎也常被用来指示组织病理学现象(见第二章)。

2. 阻塞性细支气管炎

阻塞性细支气管炎来源于炎症反应所引起的外周小气道狭窄,及一种有气道重建参与的纤维化过程。气道重建、肺泡接合及弹性回缩缺失及下降,大量的黏液分泌导致肺泡及小气道的闭塞与塌陷。

3. 肺气肿

肺气肿的病理学特征是肺泡壁的破坏,及其导致的异常及持久的过度充气、肺弹力的丧失与周围气道的阻塞。

4. 呼吸衰竭

慢性缺氧发生在 COPD 的晚期,并可导致肺动脉高压及右心衰竭(肺心病)。呼吸衰竭的基本定义是在海平面呼吸空气状态下,动脉氧分压 $\text{PaO}_2 < 8.0 \text{ kPa} (60 \text{ mmHg})$, 或不伴二氧化碳分压升高 $\text{PaCO}_2 > 6.7 \text{ kPa} (50 \text{ mmHg})$ 。

五、COPD 带来的负担

1. COPD 的流行趋势

COPD 的流行病学数据大多来源于发达国家。实际上,COPD 的流行在某种程度上被低估了,因为直到出现明显症状才引起注意而得到诊断。流行病学的研究也因为定义上的分歧而受到影响。然而,目前学者们的共识是在全球范围内 COPD 的发病率增加,其中一部分要归咎于吸烟者的增加,尤其是在发展中国家。

COPD 在全球的流行趋势如图 1-4 所示:

- 由世界银行与世界卫生组织共同参与的全球疾病研究收集了众多已发表及未发表研究数据,同时也参考了专家的估计,得到的结果认为世界范围内 COPD 的发病率刚好位于 1% 以下^[14,15]。

- 1988~1994 年,美国国家健康与营养状况调查(national health and nutrition examination survey, NHANES)以气流受限为标准研究了 COPD 的流行状况,结果显示 14% 的吸烟者患有 COPD^[16]。

- 英国普通医疗研究数据库研究了 525 家医疗机构诊断的 3 400 000 名患者,发现在成年男性 COPD 的发病率为 1.7%,而在女性为 1.4%^[17]。

- 中国对其 3 个地区的研究显示,发病率小于 0.5%^[18]。



图 1-4 COPD 的流行趋势

2. 全球死亡率

COPD 已成为具有高发病率,并占用较多医疗开支的全球范围内的健康问题。COPD 在成人有较高的发病率和死亡率。COPD 的重要病因是吸烟,其高流行态势也反应了全球范围及烟草消费的增加趋势。各国间的发病率与病死率有明显不同,也反应了分类方面的差异。这方面的数据大多被低估了,因为直到出现明显临床症状患者才被诊断为 COPD;同样,COPD 患者的死亡也可由并发症(如心功能衰竭)造成。全球有关疾病带来的负担的研究显示,1990 年 COPD 是第 6 位最常见的死亡原因,而这个数字在 2020 年将上升至第 3 位^[19,20](图 1-5 及图 1-6)。

3. 社会负担

COPD 所引起的劳动力丧失是用劳力丧失修正寿命年(disability-adjusted life years, DALY)来定量的;DALY 指包括因早死所致的寿命损失年及疾病致劳动力丧失引起的健康寿命损失年,后者还用劳动力丧失严重程度加以校正。从 DALY 的角度看,1990 年 COPD 排在第 12 位,预计到 2020 年其将上升至第 5 位^[14,21](图 1-7)。在社会负担评价方面,DALY 被证明很有用。

4. 经济负担

通过对控烟的经济学研究,世界银行及世界卫生组织认为,对烟草消费增加税率是控制烟草消费量的主要措施,但是在低物价水平国家,烟草的税率不到烟草价格的一半^[22]。在

荷兰进行的一项关于吸烟的卫生保健支出的研究显示,保健支出仅在短期内有所下降,最终长期支出是增加的^[23]。在德国,吸烟相关的卫生保健支出估计高达 166 亿欧元,或占德国总体卫生保健支出的 6%^[24,25]。

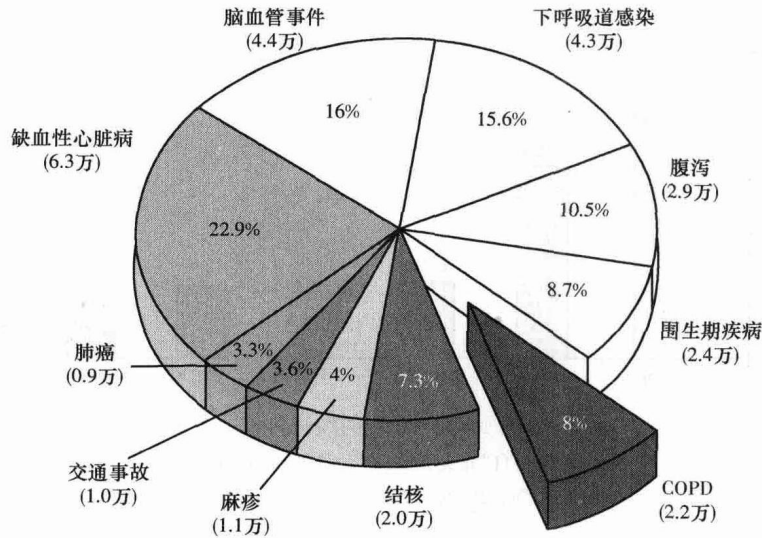


图 1-5 全球范围内的疾病 1990 年死亡率排名

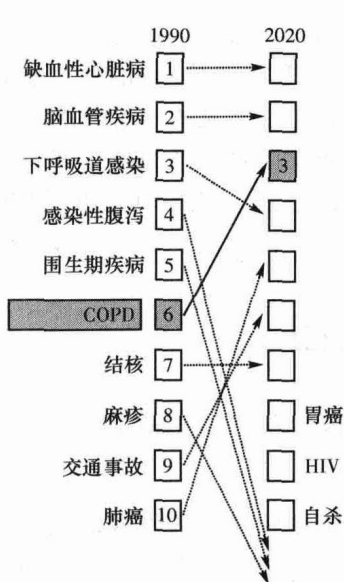


图 1-6 全球疾病死亡率变化: 1990~2020
全球引起死亡的主要病因
Global Burden of Disease Study, Murray CJL,
Lopez AD. *Lancet* 1997;349:1269~1276



图 1-7 全球 DALY 损失原因变化: 1990~2020
DALY: 劳力丧失修正的寿命年数, 包括因早死所致的寿命
损失年数及疾病所致劳动力丧失引起的健康寿命损失年数
Murray CJL, Lopez AD. *Science* 1996;274:740~743

COPD 因其高患病率和严重的临床后果而成为一个花费较高的公共卫生问题。COPD 直接支出源于住院和昂贵的治疗。例如长期的氧疗, 而间接代价包括工作能力丧失和生活

质量下降^[26,27]。COPD 的经济负担已在美国^[28]、英国^[29]、荷兰^[30]和瑞典^[31]得到研究。在北美和欧洲的 7 个国家(加拿大、法国、意大利、荷兰、西班牙、英国、美国)进行 COPD 经济负担的调查已证明 COPD 的高支出,但各国的数据有所不同(图 1-8)^[32]。

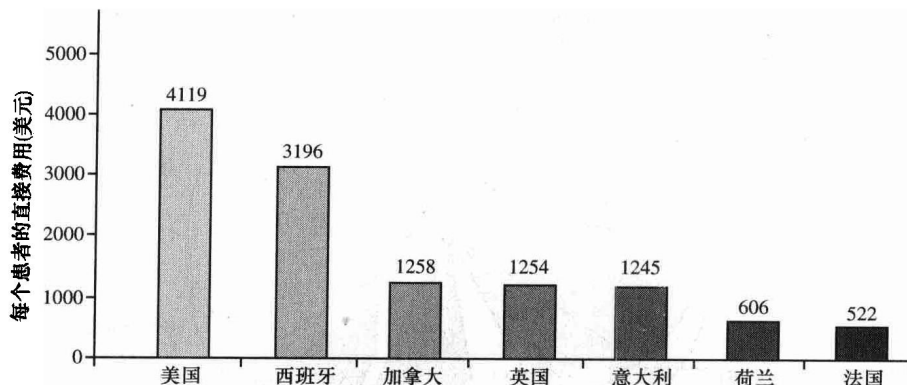


图 1-8 COPD 的经济负担
数据引自“北美和欧洲 COPD 的经济影响”
Wouters EFM. *Respir Med* 2003;97(Suppl C):S3~14

5. COPD 在英国的流行病学

在英国,15%~20%的中年男性和 10%的女性有慢性咳嗽和咳痰。因此,许多长期烟民有(呼吸道)黏性分泌物过多或慢性单纯性支气管炎。英国超过 45 岁的人中大约有 4%的男性和 2%的女性被诊断患有 COPD。而约有 6%的男性和 4%的女性的死亡率是 COPD 造成的。在英国,COPD 在最常见的死因中排名第三,并且是最常见的死因中死亡率唯一在增长的疾病。COPD 是导致住院治疗的很常见原因,COPD 住院患者的死亡率将近 15%,超过了心肌梗死患者。尽管英国烟民的数量在减少,但在过去 30 年里 COPD 的发病率没有改变,而哮喘发病率在上升。

六、COPD 的病因

有一些危险因素与 COPD 有关,它们可被分成宿主因素和环境暴露两大类^[3,6,33]。

1. 宿主因素(图 1-9)

(1) 遗传因素:许多文献认为复杂的遗传-环境因素与 COPD 的发病有关^[34,35],尽管 Framingham 研究已表明遗传因素对普遍人群肺功能损失的作用有限^[36],对 FEV₁ 影响最大的是 6 号染色体上的一个基因位点^[37]。仅有 10%~20%的重度烟民患 COPD,因此 COPD 可能主要源于尚未确定的遗传因素^[38,39]。重度 COPD 患者的同胞患气道阻塞的危险增加表明有可能是隐性遗传^[40,41]。吸烟导致 COPD 的易感性方面似乎存在种族差异,因为仅有 5%的东方吸烟患者最后发展成 COPD。

- 一个已明确的遗传危险因素是 α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)或 α_1 -蛋白酶抑制剂(α_1 -PI)基因(piZ phenotype)的 ZZ 型等位基因^[42],但 α_1 -AT 缺陷仅导致了北欧地区不到 1%的 COPD 病例^[43]。对 α_1 -AT 缺陷的患者进行静注的短期强化治疗可减少痰中白细胞三烯

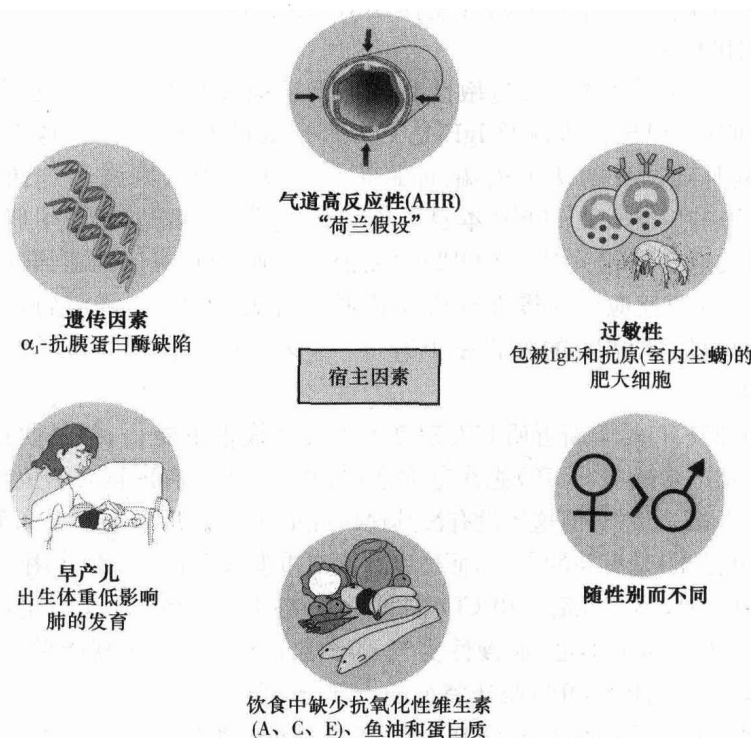


图 1-9 COPD 的危险因素: 宿主因素

许多遗传因素可能与 COPD 的易感性有关, 已充分证明的是 α_1 -抗胰蛋白酶, 它在北欧表现为隐性遗传。“荷兰假设”中认为气道高反应性和过敏性与 COPD 发病危险增加有关, 但目前仍有争议。图中的肥大细胞包被 IgE, 对室内尘螨发生脱粒反应。早产儿中可因肺发育受损而易患 COPD。上了年纪的烟民其饮食中常常缺乏抗氧化性维生素(A、C、E)。女性可能比男性更易患病

B_4 ^[44], 而每周 1 次注射可能会减慢重度遗传性 α_1 -AT 缺陷患者每年 FEV₁ 的下降^[43, 45]。此外, FEV₁ 的快速下降与 α_1 -AT 基因的 MZ 等位片段相关^[46], 对暴露于烟草的小鼠研究表明 α_1 -AT 表达决定了肺气肿的类型^[47]。

• 在中国台湾地区人群中, 与 TNF- α 的增强表达相关的 TNF- α 启动子基因(TNF2)与 COPD 相关^[48, 49], 但这种相关在高加索人群中尚未证实^[46, 50]。TNF- α -308 启动子基因(TNF 等位基因 2)与 CT 扫描肺气肿的出现有部分相关性^[51]。

• α_1 -抗胰蛋白酶 TAQ1 多态性和 α_1 -抗胰凝乳蛋白酶突变均不是 COPD 的主要危险因素^[52], 与维生素 D 结合蛋白存在较弱的相关性^[53]。

• 微粒体环氧化物水解酶的多态性可使 COPD 和肺气肿的患病危险增加 4~5 倍^[54], 该酶可能因吸烟诱导产生, 负责代谢环氧化物中间产物。这已得到实验证实^[46]。

• 谷胱甘肽-S 转移酶的多态性与肺功能的快速下降有关^[55]。在这个研究中还发现, 血红素氧化酶-1 等位基因与吸烟者肺功能下降速率无关。

• 基质金属蛋白酶(MMP)MMP1 和 MMP12 多态性与肺功能快速下降有关^[56]。金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)多态性, 活性下调, 与 COPD 相关^[57]。

• 对重度早发 COPD 的基因组分析表明, FEV₁/FVC 与染色体 2q 显著相关^[58]。

• 对于持续吸烟者,白细胞介素-4 受体 α (IL-4R α)多态性与 IL-13 多态性可能与肺功能下降的速度加快相关^[59]。

(2) 过敏性和气道高反应性:过敏性和气道高反应性对 COPD 形成的影响还存在很多争论。“荷兰假设”提出特应性及 IgE 是 COPD 形成的基础^[60~62]。这个假设认为哮喘和 COPD 是相同基础过程的两个极端,而最近的 GOLD 倡议则强调这两种疾病临床特征、病理和用药上的区别^[3]。COPD 本身可能导致气道对组胺和乙碱甲胆碱的反应性增加,这与固定性气道变窄相关^[61]。COPD 早发患者的吸烟和戒烟的家属对支气管扩张剂反应性增加^[63]。气道反应性与慢性气道症状形成有关^[62,64,65]。随着特应性和气道对组胺的高反应性的增加,COPD 的死亡率上升^[66,67],支气管扩张剂的可逆性与 COPD 患者生存率上升相关^[68]。

(3) 营养与肺发育:尽管新近研究发现维生素 C 和镁很重要^[72],但是饮食中抗氧化性维生素(A、C、E)的摄入量低与 COPD 患病危险增加相关^[69~71]。有证据表明鱼油丰富的饮食与 COPD 低的发病率相关^[73,74],但这还没有被其他研究证实^[75]。瓜果类水果和蔬菜中的黄酮类化合物(尤其是儿茶素)是有益的^[76,77],而适度饮酒对重度吸烟者有保护作用^[78,79]。

早期营养很重要,早产儿后来患 COPD 的危险增加^[80]。肺气肿患者更可能是曾经有低出生体重^[81]且成人期体重不足,而慢性支气管哮喘患者更可能出现肥胖^[82]。体重明显减轻的恶病质其本身可能是 COPD 临床特征的一部分^[83,84]。

(4) 性别:尽管一系列研究发现在女性有更高的发病率,但对于女性对吸烟导致的 COPD 有更强的易感性仍存在争议^[85~89]。有证据表明,暴露于烟草中的青年女性能达到的肺功能最大值可能会降低^[87],但男性和女性在肺功能上本来就有差异^[90]。吸烟对女性的作用可能被低估了,男性更可能去吸烟,且常常是更年轻时就开始吸烟,而吸入强度也更高^[91]。在发展中国家,女性因为烹饪时使用燃料,更严重地暴露于空气污染中^[92,93]。

2. 环境因素(图 1-10)

(1) 吸烟:很明显在世界范围吸烟是 COPD 最重要的病因,在工业化国家 95% 的 COPD 是由吸烟引起的,但是也有部分 COPD 患者不吸烟^[94]。多数 COPD 患者吸烟史超过 20 年,吸烟还可引起黏液腺高分泌状态及慢性气流阻塞。戒烟可使呼吸道症状得到缓解^[95],肺功能恶化的速度减缓^[96~99]。吸烟斗及雪茄较非吸烟者 COPD 发生率高,尽管低于吸卷烟者。被动吸烟者,尤其是在胚胎发育期和少儿时期,会对肺的发育产生影响^[87,100,101]。怀孕期吸烟对胎儿来说也是今后产生 COPD 的危险因素,同时还可以影响胎儿肺的生长发育^[102]。

在西方社会,吸食大麻者越来越多,在将来有可能成为 COPD 的重要病因。尽管一般来说,吸食大麻摄入量较吸卷烟少,但是有时有人摄入量会较大,并且会有更长时间的屏气^[103]。早期有研究提出,吸食大麻并不会造成 FEV₁ 的加速下降^[104,105],但是目前也有关于吸食大麻年轻人罹患肺大疱的报道^[106]。吸食大麻的 COPD 患者的临床表现及肺部炎症改变与吸烟者相似^[107,108]。

(2) 空气污染:室外和室内。

空气污染,尤其是二氧化碳和颗粒(黑色烟雾或小于 10 μ m 的颗粒),与单纯型气管炎和 COPD 相关^[109,110]。同时空气污染与吸烟相互交织在一起,在 COPD 发病过程中共同起作用。在空气污染严重的地区,污染的空气与吸烟一样是 COPD 重要的危险因素。在发展中