

中高海拔地区AECOPD肺功能及定量CT研究进展

刘思佚¹, 拉周措毛^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院呼吸与危重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月25日

摘要

慢阻肺是一种全球发病率和死亡率较高的疾病, 其急性加重直接影响患者的生活质量。尽管近年来对于慢阻肺急性加重的研究已经取得了一定进展, 但在中高原地区的相关研究仍然相对缺乏。因此, 本文旨在对于最新的肺功能及定量CT诊断技术在慢阻肺急性加重中的应用进行综述, 意在为相关地区对于慢阻肺急性加重患者的诊断及预后提供借鉴。

关键词

慢性阻塞性肺疾病急性加重, 肺功能检查, 定量CT

Progress of Pulmonary Function and Quantitative CT Studies of AECOPD in Middle and High Altitude Areas

Siyi Liu¹, Cuomao Lazhou^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 21st, 2023; accepted: Jun. 14th, 2023; published: Jun. 25th, 2023

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is a disease with high morbidity and mortality worldwide,

*通讯作者。

and its acute exacerbations directly affect the quality of life of patients. Although some progress has been made in recent years in the study of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, there is still a relative lack of relevant studies in the middle and highland regions. Therefore, the purpose of this paper is to review the application of the latest pulmonary function and quantitative CT diagnostic techniques in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, with the intention of providing a reference for the diagnosis and prognosis of patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the relevant regions.

Keywords

Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Lung Function Tests, Quantitative Computed Tomography

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种持续气流受限的疾病,不完全可逆且呈进行性发展。其病因与肺部对有害气体或颗粒的异常炎症反应有关。慢阻肺是全球发病率和死亡率较高的疾病之一,且近年来其发病率和死亡率呈上升趋势[1]。急性加重(Acute Exacerbation of COPD, AECOPD)会直接影响患者整体疾病的严重程度,导致劳动力丧失和生活质量降低,最终可能发展为呼吸衰竭和肺源性心脏病。针对 AECOPD 患者,单一肺功能评估难以评估其疾病特征。随着临床多学科合作模式的发展和影像检查技术的进步,可以更好地实现个性化诊疗。

2. 中高原地区 AECOPD 的研究现状

AECOPD 的定义为 COPD 患者呼吸系统症状明显恶化,需要改变药物治疗方案,如增加支气管扩张剂、使用抗生素或使用全身糖皮质激素等。在慢阻肺的自然进程中不可避免地会出现急性加重,特征是患者症状明显恶化,需要额外治疗干预[2]。频繁发生的 AECOPD 将对患者造成肺功能恶化、加重疾病进展、降低生活质量等诸多损害,是影响患者健康状况和预后的主要决定因素[3]。因此,《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(GOLD) 2023 版中高度强调预防急性加重在慢阻肺疾病管理中的重要性。

长期处于高海拔地区低氧环境下的居民易患上慢性低氧血症,这种情况会导致呼吸肌长期负荷过度。此外, COPD 患者不仅受到营养不良的影响,还会遭受气流阻塞的双重打击,导致呼吸肌力量明显下降。有一项研究收集了 68 例长期生活于平均海拔 2000 m 地区的慢阻肺患者的肺功能数据,发现这些患者氧分压显著低于、二氧化碳分压显著高于平原地区慢阻肺患者[4]。相比平原地区患者,高原地区 COPD 患者的肺泡通气量降低更为明显[5],诱发 AECOPD 的可能性更大。虽然平原 AECOPD 患者的相关研究已有诸多报道,但对于中高海拔地区(平均海拔 2000 m~3000 m)的研究仍然非常缺乏。因此,有必要对中高海拔地区 AECOPD 患者相关性进行深入研究,以更好地了解中高海拔环境对 AECOPD 患者的影响,为预防和治疗提供更有效的措施。

3. AECOPD 肺功能表现研究进展

1) COPD 常见肺功能指标:肺功能检查对于 COPD 的诊断及治疗中可以体现确切的价值[6]。大量研

证实 COPD 患者在肺功能检查中 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、MVV 等指标降低, 最大呼气流速 - 容量曲线向容量轴凹陷, FEV₁/FVC 是反应有无气道阻塞的指标, FEV₁ 则可反应气流受限的严重程度, FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁%pre 等结果稳定可靠且重复性好, 在 COPD 的诊断和病情分级中具有很好的客观性和准确性。所以标准化的肺功能检查对于确定 COPD 诊断必不可少[7]。但有研究发现, AECOPD 经治疗后自我症状缓解、运动耐力改善时复测 FEV₁、FEV₁/FVC 等通气指标无明显变化或改善极其有限, 所以 FEV₁、FEV₁/FVC 等指标很难概括 AECOPD 疾病的整体情况[8]。

2) 肺动态过度充气的相关研究: 深吸气量(IC)与肺总量(TLC)的比值(IC/TLC)是反映肺静态过度充气和动态过度充气(dynamic pulmonary hyperinflation, DH)的指标[9]。2021 年陈敏等[10]的研究结果表明, 在 AECOPD 患者病情进展过程中出现的气道阻力的升高、呼吸频率的加快是引起 DH 的主要原因, DH 的发生与慢阻肺的很多临床结局指标, 如呼吸困难加重、气体交换异常、通气需求增加、呼吸肌疲劳、运动能力及生活质量下降等密切相关, 肺过度充气的出现妨碍了潮气量在静息及运动状态下的提高, 机体必须通过增加呼吸频率来维持通气量, 而呼吸频率的增加又导致呼气时间的缩短和过度充气的增加, IC/TLC 进一步降低, 气体陷闭进入恶性循环。随着 DH 的不断增加, 患者将出现呼吸频率剧烈升高, 呼气时间显著下降, 呼吸肌疲劳和无力, 活动量下降, 肺功能进一步受损, 患者更加不愿意活动, 如此形成恶性循环。而这种不活动、衰竭及呼吸困难的螺旋式进展导致疾病恶化, IC/TLC 进一步降低, 引发更严重的病理生理改变, 导致更高的急性加重风险[11]。

郑劲平等的研究结果[12]表明肺容量检查的确切指标是 RV 和 TLC。在慢阻肺其 RV 和 TLC 均增加, 而 RV 增多更显著, 因而 RV/TLC 增加。但是, 由于 RV 及 TLC 的测定需要采用特殊的仪器设备和检查方法, 如体积描记法、氮气冲洗法或氦气稀释法等, 未能普遍推广运用。而 IC 测定简单, 只需普通的肺活量计即可检查。但是, IC 测定也有不足之处, 其测定的重复性逊于 FEV₁ 且变异程度较大。IC 独立于 FEV₁ 检查, 可较好地反应气道陷闭等肺容量改变, 可作为 FEV₁ 的有益补充。因此, 在常规肺功能测定中很容易获取的 IC/TLC, 与 AECOPD 具有相关性, IC/TLC 降低, 其再次急性加重风险增高。IC/TLC 应该被纳入慢阻肺预后评估体系中。

3) 弥散功能的意义: 肺一氧化碳弥散量(DLCO)是一项反映肺换气功能的指标, 与肺泡结构破坏及微小血管病变相关[13]。弥散功能下降的病理基础为肺毛细血管床的破坏, 导致参与换气的弥散面积减少, 肺总量正常合并弥散功能下降往往提示肺泡结构的破坏, 即发生肺气肿。有研究表明 COPD 患者在急性发作前已存在弥散功能减退, 所以弥散功能减退可能是慢阻肺发病的一项预测指标或危险因素[14]。COPD 患者大都存在气流受限或肺气肿而导致自身通气不足引起通气/血流比例失调, 这是 COPD 患者出现肺弥散功能障碍的一个重要原因。在 COPD 患者中, TLCO/VA < 80% 的 COPD 患者急性加重的风险增加, 推测可能 COPD 患者弥散功能受损后, 其运动耐量或者最大有氧代谢能力明显降低, 当患者劳累或者运动量稍增加后, 其急性加重的风险就会显著增加[15]。肺弥散功能可作为预测 COPD 患者急性加重风险的一个指标。

4) IOS 与 AECOPD 的呼气气流受限: 上文所述, 呼气气流受限引起的肺动态过度充气是 COPD 患者病情加重的主要因素之一, 对于 AECOPD 患者, 其气道阻塞情况在呼吸过程中表现为动态变化。因此, IOS 测量可以将患者的呼吸频率和周期可视化, 以动态实时观察气道阻力随呼吸频率的变化。研究表明, 呼气性 IOS 参数更能反应 AECOPD 患者的实际病情, 并具有良好的敏感性和特异性[16]。在临床应用中, IOS 简单易行, 适用范围广, 可作为 AECOPD 患者常规肺功能检查的良好补充。但目前国内缺乏大范围调查数据以确定 IOS 参数的正常参考值, 大多数医院仍使用欧洲的参考值计算公式。因此, 在将其应用到国人身上时, 是否符合判断标准仍需进一步实验研究证明[17]。

4. AECOPD 影像表现及

1) AECOPD 定量影像学概况: 胸部 CT 作为肺部疾病医疗筛查的基本手段, 对于 COPD 有重要的辅助诊断作用。近年来, 随着对早期 COPD 加重风险因素的研究不断深入, 基于影像学技术的诊断方式也得到了广泛关注。其中, CT 检查被证明在早期识别 COPD 加重风险方面具有独特优势。相比于传统的肺功能检测方法, CT 检查可以更加准确地评估肺部结构和病变程度, 减轻患者及社会的医疗负担。因此, CT 检查已成为早期诊断 COPD 及预防加重的重要手段之一。随着计算机水平的提高和人工智能软件的广泛医用, 定量 CT (quantitative computed tomography, QCT) 已经逐渐应用于临床医学领域。QCT 是一种通过软件测定肺密度和气道构造的三维影像技术。该技术通过常规多层螺旋 CT 的呼气和吸气扫描后, 经分析软件对肺叶进行分割, 提取出肺组织、气管及血管等相关信息, 并通过图像处理构建出三维模型。然后, 特定的软件可以对肺内组织的指标进行测量。QCT 分析技术可以直观地表现支气管的肺气肿程度、气管壁厚度和气道重塑过程。其全过程由软件自动测量, 无需人工矫正, 从而提高了测量的准确性和可靠性。

尽管目前 QCT 未被纳入 AECOPD 的诊疗临床指南, 且当前 QCT 指标缺乏统一规范, 但众多研究已经表明其在 AECOPD 的应用具有巨大的潜力。计算机软件及人工智能 AI 的迅速发展将会使未来对于 AECOPD 的研究中更加依赖 QCT 技术, 这将有助于提高疾病的早期诊断、预防及治疗效果等方面的研究, 从而为临床诊疗提供更加准确、有效的支持。

2) 定量 CT 对于肺气肿的评估: COPD 主要表现为肺气肿和小气道重塑, 肺气肿的特征是远端气管至末梢细支气管管腔永久性的增大, 通常伴随有气管壁破坏但无明显纤维化。根据病变的分布, 肺气肿在影像上呈不同的表现类型, 根据病变的分布, 肺气肿可以分为小叶中心型肺气肿、全小叶型肺气肿以及小叶间隔旁肺气肿[18]。小叶中心型肺气肿表现为肺泡的扩张, 肺野内出现局灶性、无壁的圆形低密度区, 其中央可见点状的小叶中央动脉。全小叶型肺气肿表现为肺小叶的扩张, 肺野内出现弥漫性分布的低密度区, 病变区肺血管的纹理变细、减少。小叶间隔旁的肺气肿表现为胸膜下局限性的低密度区, 其内无肺血管, 可见囊壁。

肺气肿程度可作为一种较为可靠反应病情严重程度的影像学表型[19]。经视觉评估的肺气肿是 COPD 加重及病死的独立预测因子[20]。有一项研究表明, COPD 以肺气肿为主要表现时, 患者的肺气肿程度每增加 5%, 恶化的频率会增加 1.18 倍[21]。通过 AECOPD 的影像学表型可为治疗方式和评估预后提供帮助。既往研究结果证明 AECOPD 患者的肺气肿病变程度比气道重塑更具有相关性[22], 而只有在肺气肿程度较低的分析模型中, 支气管壁厚度才与加重率成正相关[23]。因此, 在 COPD 急性加重的过程中, 肺气肿病变较另外两者更为重要。

常见的对肺气肿的定量方法包括像素指数法、直方图法、平均密度法以及肺容积指标。其中被广泛采用的是像素指数法, 其原理是将肺气肿定义为低于某一密度阈值的低衰减区。目前, 肺密度 CT 值小于-950 HU 被广泛接受作为阈值, 用于判断是否存在肺气肿。通过 QCT 测定 CT 值小于-950 HU 的肺低密度衰减区(% voxels \leq -950 Hounsfield unit (HU) on inspiratory CT, %LAA)可以明确肺气肿的定位和分布的详细空间信息, 了解患者肺气肿严重程度, 量化分析不同肺叶段的肺气肿情况, 推测肺部疾病病理生理过程。在 AECOPD 患者诊断、严重程度评估、预测疾病进展、预后等方面发挥了重要作用[24]。除了%LAA, 还有一些其他的肺气肿指标也逐渐被引入到临床实践中, 如低衰减簇(low attenuation area, LAC)以及平均肺密度(mean lung density, MLD)等[25], 这将推动肺气肿的定量分析方法更加全面和精准。

3) QCT 对肺功能检查的补充: 对于 AECOPD 患者, 肺功能检查目前仍是诊断 AECOPD 的金标准。但小气道病变是 COPD 的主要组成部分, 研究表明 75%的小气道出现破坏时, 才能观察到明显的肺功能

变化[26], 且 COPD 患者的肺通气功能往往长期处于阻塞状态, 在加重前后并无明显改变[27]。同时, 急性发作期间由于身体衰弱、配合不佳等原因, 患者常不能很好地完成肺功能检查, 这可能导致误差的产生。因此单凭肺功能难以对 AECOPD 患者的病情进行评估。目前 AECOPD 的诊断基本依赖于临床表现, 但不同患者对于症状的感知和忍耐程度不同, 缺乏客观标准, 易导致病情延误。胸部 CT 检查与 QCT 数据分析可弥补肺功能检测在此方面的不足。

5. 小结

目前高海拔地区对于 AECOPD 的报道较少, 海拔对于 AECOPD 患者气道、肺气肿程度的影响缺乏相关研究, 但肺功能检查仍然是 COPD 诊断必不可少的环节。结合患者的临床表现, 对 CT 参数进行定量分析则可探究病理生理学机制, 从而可对其加重风险进行评估。目前已有较多关于 AECOPD 患者肺气肿和气道病变的研究, 但仍需要更多大规模、前瞻性研究结果的支持, 以更好地了解 AECOPD 的发病机制与病理生理特征, 并为临床治疗提供更科学、有效的依据。未来, 肺功能检查与 QCT 参数的进一步深入研究相结合, 将有助于更好地预测 COPD 的加重风险, 并为临床决策提供更精准的影像学指导。这种综合性的方法将有助于实现对 AECOPD 患者的个性化治疗, 提高治疗效果和患者的生活质量。

参考文献

- [1] 林岚, 林挺岩, 翁海燕. 简易呼吸训练器在 AECOPD 康复治疗中的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(3): 366-369.
- [2] 罗洁君, 管宇, 范丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病临床及影像学表型研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(6): 900-903.
- [3] 王明航, 毕丽婵, 殷露艳, 李素云, 李建生. 慢性阻塞性肺疾病急性加重早期识别工具的应用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(10): 2216-2219.
- [4] 杨生岳, 冯恩志, 胡晓娟, 索玉梅, 张瑛. 高原地区慢性阻塞性肺疾病患者体重对呼吸困难的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2001(4): 304-306. <https://doi.org/10.16021/j.cnki.1007-8622.2001.04.002>
- [5] SELTayara, L., Becklake, M.B., Volta, C.A., et al. (1996) Relationship between Chronic Dyspnea and Expiratory Flow Limitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **154**, 1185-1189. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970362>
- [6] 朱彩霞. 肺功能检查在慢性阻塞性肺疾病诊断及治疗中的临床意义[J]. 智慧健康, 2022, 8(2): 4-6. <https://doi.org/10.19335/j.cnki.2096-1219.2022.02.002>
- [7] 符琴, 王成. 慢性阻塞性肺病急性加重期患者治疗前后肺功能通气指标变化特征[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8): 2233-2234.
- [8] Ones, P.W. (2009) Health Stauts and the Spiral of Decline. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **6**, 59-63. <https://doi.org/10.1080/15412550802587943>
- [9] Calverley, P.M. and Koulouris, N.G. (2005) Flow Limitation and Dynamic Hyperinflation: Key Concepts in Modern Respiratory Physiology. *European Respiratory Journal*, **25**, 186-199. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00113204>
- [10] 陈敏, 王晓霞, 陈锋. 深吸气量及肺总量对慢性阻塞性肺疾病再次急性加重的预测价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(10): 690-693.
- [11] O'Donnell, D.E., Revill, S.M. and Webb, K.A. (2001) Dynamic Hyperinflation and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **164**, 770-777. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2012122>
- [12] 郑劲平. 慢性阻塞性肺疾病的肺功能检查中 FEV₁ 与 IC 的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(S1): 1-4.
- [13] Crapo, R.O., Jensen, R.L. and Wanger, J.S. (2001) Single-Breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity. *Clinics in Chest Medicine*, **22**, 637-649. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70057-5](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70057-5)
- [14] 高隆, 张启龙, 田慧, 任志超. 肺弥散功能在慢性阻塞性肺疾病急性加重风险预测中的应用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(6): 721-723.
- [15] Antus, P., Radovanovic, D., Henchi, S., et al. (2014) Assessment of Acute Bronchodilator Effects from Specific Air-

- way Resistance Changes in Stable COPD Patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **197**, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.03.012>
- [16] 章敬玉, 罗勇, 沈礼娟, 等. 脉冲振荡法测定在 COPD 患者中的应用研究[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(2): 208-211.
- [17] 林桂阳, 庄顺云, 谢宝松. 脉冲振荡肺功能与常规肺功能参数在评估阻塞性通气功能障碍上的相关性分析[J]. 福建医药杂志, 2022, 44(4): 48-52.
- [18] 尤容, 吴艳, 卞涛. 早期慢性阻塞性肺疾病影像学表型的定量评估研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(6): 446-451.
- [19] Nakano, Y., Wong, J.C., de Jong, P.A., *et al.* (2005) The Prediction of Small Airway Dimensions Using Computed Tomography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **171**, 142-146. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-874OC>
- [20] Lynch, D.A., Moore, C., Wilson, C., *et al.* (2018) CT-Based Visual Classification of Emphysema: Association with Mortality in the COPDGene Study. *Radiology*, **288**, 859-866. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172294>
- [21] Han, M.L.K., Kazerooni, E.A., Lynch, D.A., *et al.* (2011) Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPDGene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology*, **261**, 274-282. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172294>
- [22] 胡瑞雪, 戴钢, 梅晓冬. CT 影像学评估对慢阻肺急性加重频繁住院的预测能力探讨[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(5): 654-657+664.
- [23] Han, M.L.K., Kazerooni, E.A., Lynch, D.A., *et al.* (2011) Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPDGene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology*, **261**, 274-282. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110173>
- [24] 李艳, 高俊刚, 郭佑民, 等. 支气管炎型和肺气肿型 COPD 患者 CT 定量指标及肺功能的纵向变化研究[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(6): 1104-1107.
- [25] 施焯琳, 翟建, 乔佳业, 等. 定量 CT 评估慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44(2): 183-187. <https://doi.org/10.19300/j.2021.Z18359>
- [26] Kitaoka, H. and Kijima, T. (2020) What Is “Functional Small Airway Disease” in Inspiratory and Expiratory CT Images? *Respiratory Investigation*, **59**, 157-158. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.08.010>
- [27] 朱彩霞. 肺功能检查在慢性阻塞性肺疾病诊断及治疗中的临床意义[J]. 智慧健康, 2022, 8(2): 4-6.