DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2017.06.001

·慢性阻塞性肺病专题·

专题主持人——邵长周主任医师

慢性阻塞性肺疾病的临床表型个体化治疗

邵长周

(复旦大学附属中山医院呼吸科,上海 200032)

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 临床表型; 个体化治疗

中图分类号:R563 文献标识码:A

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺,chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种以不完全可逆的气流受限为特征的气道慢性炎症反应相关性疾病,起病缓慢,病程长,可以反复多次加重,呈进行性发展。随着我国人口的老龄化,COPD 已严重危害了人类的健康。目前尚无特效的治疗药物,现有的治疗药物与方法仅能缓解临床症状,提高生存质量。临床上发现 COPD 具有显著的异质性,患者的临床表现、肺功能改变、影像学表现、疾病的演进及对治疗的反应等存在明显的差异。从临床表型的角度来探究 COPD 的异质性,对不同慢阻肺表型制定针对性的治疗方案,可以充分改善患者预后,提高其生活质量。

1 慢性支气管炎表型

慢性支气管炎是气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症。主要症状为咳嗽、咳痰或伴有气喘等反复发作,每年持续 3 个月,连续 2 年以上。COPD 患者中慢性支气管炎的发病率较高,达 14%~74%。慢性支气管炎和 COPD 同时存在时,患者肺功能下降速度更快,急性加重更频繁,健康相关生活质量更差,死亡率更高。主要应根据病史、症状和体征等来诊断,CT 检查表现为支气管管腔狭窄及管壁增厚。该类患者的治疗应在规律使用长效支气管扩张剂的基础上联合吸入性糖皮质激素(ICS)抗炎治疗,化痰药物亦可有效减少急性加重[1]。以罗氟司特为代表的口服抗炎药,可以减轻严重 COPD 患者的慢性咳嗽、咳痰症状,尤其是对慢性支气管炎为主的频繁加重型效果较好[2];长期应用大环内酯类药物治疗该型患者(尤其是伴咳脓痰的)也有一定的效果。

2 肺气肿表型

肺气肿是指终末细支气管不可逆的永久性损伤,以肺过度膨胀及弹性回缩力减退为主。肺气肿是一种较为严重的 COPD 表型,通常以咳嗽、胸闷为首发症状,胸闷、气促在活动时加重,且呈进行性加重,患者死亡率明显升高。一氧化碳弥散量(DLCO)是评估肺气肿的较好的肺功能参数,与肺气肿的严重程度有良好的相关性,而高分辨率 CT(HRCT)可以检测出肺气肿具体的病变部位,目前一般通过影像学来确定肺气肿表型。非频繁急性加重的肺气肿表型患者的治疗以单独或联合支气管舒张剂为基础,重度患者可联合茶碱,不建议使用 ICS;而频繁急性加重患者治疗的基础药物是长效支气管扩张剂,1 级患者单用 LAMA 或者 LABA,2 级患者加用 ICS[3]。但亦有研究发现联合两种支气管扩张剂(如福莫特罗+噻托溴铵,即 LABA + LAMA)比单用支气管扩张剂、沙美特罗氟替卡松(LABA + ICS)效果均更佳,能更好地改善症状、提高生活质量[4]。

3 慢阻肺和哮喘重叠型

临床上发现部分 COPD 患者具有反复喘息发作和呼吸道高反应性,被认为是 COPD 的另一种表型,即“慢阻肺和哮喘重叠型”。2014 年慢阻肺全球防治倡议(GOLD)和全球哮喘防治倡议(GINA)科学

收稿日期:2017-09-22;修回日期:2017-10-20

委员会共同商定并提出了“哮喘—慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(ACOS)”的名称,认为 ACOS 是一种以持续气流受限为特征,既有部分哮喘特点,又有部分慢阻肺特点的临床综合征。与单纯哮喘和慢阻肺患者相比,ACOS 患者生活质量更差,急性加重次数更频繁,肺功能下降更快,住院率和死亡率更高[5]。

ACOS 与哮喘和慢阻肺治疗目标类似,主要是控制和减轻症状,减少急性加重的次数,减少肺功能下降的速度,限制治疗用药的不良反应。治疗药物包括治疗哮喘和慢阻肺的药物,如支气管舒张药(LABA、LAMA、SABA)、ICS、PDE4 抑制药(如罗氟司特等)、茶碱、白三烯受体拮抗剂、奥马珠单抗等。一般要参考现行的哮喘和慢阻肺的指南,再结合患者的情况给予治疗。原则上应采用 ICS 和长效支气管舒张剂的联合治疗,按哮喘的治疗原则开始初始治疗,ICS 剂量应根据患者症状、肺功能和痰嗜酸性粒细胞的百分比等进行调整,病情严重者,可考虑使用 3 种药物联合治疗,即 ICS+LABA+LAMA,亦可根据患者病情加用茶碱、罗氟司特、白三烯受体拮抗药、奥马珠单抗等。选择药物应兼顾使用方便、成本—效益比和安全耐受性[6-7]。

4 慢阻肺和支气管扩张共存型

慢阻肺与支气管扩张的临床表现均有慢性咳嗽、咳痰、气急和不可逆转的气流受限。在门诊诊治的 COPD 患者中,约有 28%~57.6%的患者在 CT 检查中可发现支气管扩张。COPD 合并支气管扩张主要有两种表现,以 COPD 为首要表现多见于高龄患者,吸烟时间长、吸烟量大,HRCT 常见肺气肿及肺大泡周围有支气管扩张,肺功能以阻塞性通气障碍多见;以支气管扩张为首要表现多见于稍年轻患者,吸烟少,咳黄脓痰,HRCT 显示典型支气管扩张,肺功能呈阻塞性或混合性通气功能障碍。重度气流阻塞、气道分泌物分离出病原体、在过去的 1 年内因 COPD 急性加重需住院治疗是合并支气管扩张的独立危险因素;合并支气管扩张致使气道炎症细胞因子升高、痰液中 IL-8 水平高、急性加重后恢复时间延长[8]。COPD 合并支气管扩张患者急性加重的频率和下呼吸道可分离出致病微生物的机会更多,尤其是分离出铜绿假单胞菌的机会较多,预后更差,因此需要较全面的目标治疗。对于 COPD 合并支气管扩张患者,可在针对支气管扩张的基础上增加常用的 COPD 治疗,可能需要更为积极和更长疗程的抗生素治疗。

5 频繁急性加重表型

反复的急性加重导致患者肺功能急剧下降,严重影响生活质量,是病死率升高的主要原因之一。临床工作中常遇到一些频繁急性加重的患者,即“频繁急性加重型”患者,患者每年急性加重≥2 次。该类患者常有胃食管反流、肺功能下降、生活质量下降和白细胞增多病史。该类患者对引起急性加重的各类原因更加易感,常表现为严重的气道和全身炎症反应、肺过度充气,可能存在对病毒感染的易感性,FEV1 下降加速,发生合并症及死亡的风险更高。有人深入研究了急性加重型的异质性,把临床上的急性加重细分为细菌相关、病毒相关和嗜酸粒细胞相关型,各型均具有相关的生物标记物[9]。

频繁急性加重型慢阻肺的治疗主要有抗炎和抗感染治疗。要根据所在地常见病原菌及其药敏情况选用抗生素,给予吸氧、止咳化痰及对症支持治疗。长期应用小剂量阿奇霉素可减少急性加重的发生。吸入糖皮质激素联合支气管舒张剂治疗,可明显减少急性加重次数,改善生活质量。GOLD 指南推荐对于每年急性加重次数≥2 次、FEV1≤50%的患者首选 ICS+LABA 或者单用 LAMA,替代治疗方案还包括 LABA+LAMA、LABA+ LAMA+ICS 等[10]。对于存在气道高反应性的患者,建议联合激素治疗,病情比较严重的患者可以考虑三联疗法。

总之,COPD 表型研究是近年来的临床热点,国内外在临床生理学、影像学、生物学和遗传学等方面对 COPD 表型进行了大量的研究。但是对各种 COPD 表型的界定、不同表型的相互关系等有待进一步随访验证。有关 COPD 表型的生物学基础、形成机制等需要进一步探讨。

参考文献:

[1] Kim V, Criner GJ. The chronic bronchitis phenotype in chronic obstructive pulmonary disease: features and implications[J]. Curr Opin Pulm Med, 2015, 21(2): 133-141.

[2] Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast-the importance of defining different subsets of patients with COPD[J]. Respir Res, 2011, 12: 18.

[3] Segreti A, Stirpe E, Rogliani P, et al. Defining phenotypes in COPD: an aid to personalized healthcare [J]. Mol Diagn Ther, 2014, 18(4): 381-388.

[4] Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, et al. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD[J]. Chest, 2008, 134(2): 255-262.

[5] Sorino C, Scichilone N, D'Amato M, et al. Asthma-COPD overlap syndrome: recent advances in diagnostic criteria and prognostic significance[J]. Minerva Med, 2017, 108(3 Suppl 1): 1-5.

[6] Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(4): 443-449.

[7] Miravitlles M, Soler-Catalu a JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines(GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD[J]. Aten Primaria, 2012, 44(7): 425-437.

[8] Novosad SA, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis [J]. Curr Opin Pulm Med, 2013, 19(2): 133-139.

[9] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(6): 662-671.

[10] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary[J]. Respirology, 2017, 22(3): 575-601.

(本文编辑:蒋湘莲)

读者·作者·编者

《中南医学科学杂志》专题栏目约稿

2018 年本刊拟将优先考虑专题文章和基金资助的论文发表,凡是被选为专题栏目的文章将减免一定数额的出版费用。投稿论文,一定要经过主要作者(第一和通讯作者)签字,并附有版权协议书,对多次在其他期刊上引用本刊论文的投稿作者,如提供证据材料也将实行一定的减免出版费用。2018 年专题栏目如下:

1.肿瘤 (治疗的新方法、新技术、发病机制的新论述)
2.妇产科(高龄产妇所面临的新问题及其危急症处理)
3.脊柱外科(治疗的新方法、新技术、发病机制的新论述)
4.心血管疾病(治疗的新方法、新技术、发病机制的新论述)
5.内分泌疾病(治疗的新方法、新技术、发病机制的新论述)
6.胃肠道疾病(治疗的新方法、新技术、发病机制的新论述)

中南医学科学杂志编辑部