



· 前沿进展 ·

## 慢性阻塞性肺疾病早期诊断方法的研究进展

谭颖<sup>1</sup>, 宋氏妍<sup>1</sup>, 王珺<sup>2</sup>, 王岷<sup>2</sup>, 陈玉娟<sup>2</sup>

**【摘要】** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床常见慢性病之一,患病率和病死率均较高。COPD早期肺功能下降速度较快,但多数COPD患者确诊时已出现重度肺功能障碍且病程不可逆。近年来COPD患者数量不断增多,但COPD的早期诊断尚未受到足够重视。本文综述了COPD的早期诊断方法,以期减少COPD的漏诊漏治,促进COPD的早防早治提供参考。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;早期诊断;呼吸功能试验;综述

**【中图分类号】** R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.002

谭颖,宋氏妍,王珺,等.慢性阻塞性肺疾病早期诊断方法的研究进展[J].实用心脑血管肺病杂志,2019,27(7):9-11. [www.syxnf.net]

TAN Y, SONG S Y, WANG J, et al. Research progress on early diagnostic methods of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (7) : 9-11.

**Research Progress on Early Diagnostic Methods of Chronic Obstructive Pulmonary Disease** TAN Ying<sup>1</sup>, SONG Shiyan<sup>1</sup>, WANG Jun<sup>2</sup>, WANG Min<sup>2</sup>, CHEN Yujuan<sup>2</sup>

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China

Corresponding author: WANG Jun, E-mail: linchuangjineng@163.com

**【Abstract】** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of common chronic diseases on clinic, with relatively high prevalence rate and fatality rate. Descending speed of pulmonary function is relatively fast at early stage of COPD, but there has been severe pulmonary dysfunction in most COPD patients being diagnosed, with irreversible course of disease. In recent years, number of patients with COPD significantly increased, but early diagnosis of COPD did not get enough attention yet. This paper reviewed the early diagnostic methods of COPD, in order to provide a reference for reducing the missed diagnosis and treatment, improving the early prevention and treatment.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease; Early diagnosis; Respiratory function tests; Review

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性气流受限为主要特征的可防、可治的慢性气道阻塞性疾病<sup>[1]</sup>。2014—2015年全国COPD流行病学调查结果显示,中国40岁及以上成年人COPD患病率为13.6%<sup>[2]</sup>,较2002—2004年(8.2%)<sup>[3]</sup>明显升高。2018年发表在《柳叶刀》杂志上的一项大型COPD流行病学调查结果显示,我国20岁以上COPD患者数量约为9990万<sup>[4]</sup>;世界卫生组织(World Health Organization, WHO)预计,到2020年COPD将成为全球第三大致死性疾病,COPD已成为重要的公共卫生问题之一。由于多数COPD患者确诊时已出现重度肺功能障碍、早期诊断率低,因此早期诊断并有效干

预COPD对降低患者病死率、提高患者生存质量具有重要现实意义。本文主要综述了COPD的早期诊断方法,以期减少COPD的漏诊漏治、促进COPD的早防早治提供参考。

### 1 COPD的诊断标准

目前,COPD的诊断主要根据临床表现、危险因素接触史、体征、实验室检查指标等<sup>[5]</sup>,吸入支气管舒张剂后第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)/用力肺活量(FVC)<70%提示完全不可逆性气流受限,是诊断COPD的“金标准”,但由于FEV<sub>1</sub>/FVC受年龄影响较大且与年龄呈负相关,因此以FEV<sub>1</sub>/FVC<70%为标准可能导致老年COPD诊断过度及<45岁成年人COPD诊断不足,尤其是轻度COPD<sup>[6]</sup>。因此,COPD的早期诊断不能仅依靠FEV<sub>1</sub>/FVC。

### 2 关于COPD早期诊断的争议

最近,慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)委员会发布了一份关于COPD当前争议的报告,报告指出,目前COPD临床漏诊率高且大部分COPD高危人群早期无呼吸系统症状、缺少警觉性,易错过最佳诊治时机<sup>[1]</sup>;报告同时对COPD的诊断

基金项目:中国宋庆龄基金会呼吸疾病临床研究公益基金慢阻肺专项定向委托研究项目(2018MZFS-034);山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS600)

1.250014 山东省济南市,山东中医药大学

2.250001 山东省济南市,山东中医药大学第二附属医院

通信作者:王珺, E-mail: linchuangjineng@163.com

标准提出了质疑：气流受限对诊断和治疗 COPD 是否至关重要？临床实践发现，慢性咳嗽、咳痰常早于气流受限许多年而存在，部分无气流受限吸烟的 COPD 患者存在呼吸道症状、生活质量受到影响并出现急性加重样事件；但并非所有咳嗽患者最终均会进展为 COPD，部分 COPD 患者仅有气流受限但并没有咳嗽、咳痰症状。2006 年，GOLD 将虽没有气流受限但吸烟并严重影响生活质量的 COPD 划分为 GOLD 0 期，或称之为“COPD 前期”。

郑劲平教授将早期 COPD 分为三类：（1）无气流受限，有慢性支气管炎症状；（2）无气流受限，无或有症状，有肺气肿；（3）有气流受限，无症状，并认为这三类早期 COPD 患者均存在肺部结构性改变并处于肺功能快速下降阶段，急性加重、咳嗽、咳痰及进展为 COPD 的风险升高。国外研究认为，应将“早期疾病”（年轻个体的初始表现）与“晚期轻度疾病”（可能存在数十年的老年人轻度疾病）区别开来，并提出了早期 COPD 的操作定义：50 岁以下的吸烟者（ $\geq 10$  包年）出现以下任何一项：（1） $FEV_1/FVC <$  参考范围下限；（2）兼容的 CT 异常（气道异常和/或肺气肿）；（3） $FEV_1$  降低  $\geq 60$  ml/年<sup>[7]</sup>。

由于 COPD 症状可能在  $FEV_1\%$  占预计值的百分比下降至 50% 才会出现，因此无症状的 COPD 患者进行早期肺功能检查及干预获益更多，但目前我国 COPD 患者中确诊前接受过肺功能检查者所占比例较低，约 39.8% 的 COPD 患者存在典型的 COPD 症状（如频繁咳嗽、咳痰、反复喘息或呼吸困难），而约 60.2% 的 COPD 患者并没有典型症状<sup>[4]</sup>。针对丹麦一般人群的一项调查结果显示，无论有无典型症状，未确诊的 COPD 患者急性加重风险及肺炎发生风险均明显升高<sup>[8]</sup>，提示早期诊断 COPD 具有重要意义。

### 3 COPD 的早期诊断方法

**3.1 肺功能检查** 慢性不完全可逆性阻塞性通气功能障碍是 COPD 的主要病理改变，肺功能检查可有效反映通气功能变化，是早期诊断 COPD 的重要方法且在临床上应用效果良好。 $FEV_1/FVC$  是临床诊断阻塞性通气功能障碍的首选指标， $FEV_1/FVC$  降低提示阻塞性通气功能障碍，但采用  $FEV_1/FVC < 70\%$  这一固定比率还是  $FEV_1/FVC$  参考范围下限（LLN）早期诊断 COPD 尚存在争议。党斌温<sup>[9]</sup> 研究认为， $FEV_1/FVC$  随年龄增长而降低，因此其取值应当是变化的；ROBERTS 等<sup>[10]</sup> 研究发现，采用 LLN 作为诊断标准时低年龄段人群 COPD 检出率较高，采用  $FEV_1/FVC < 70\%$  作为诊断标准时高年龄段人群 COPD 检出率较高，提示  $FEV_1/FVC < 70\%$  可能造成低年龄段人群 COPD 的漏诊，而低年龄段人群若不进行积极干预则可能导致肺功能持续恶化；周营营等<sup>[11]</sup> 研究发现，采用  $FEV_1/FVC < 70\%$  作为诊断标准易造成低年龄段人群 COPD 的漏诊，结合肺功能、 $FEV_1/FVC < LLN$  可提高  $< 60$  岁人群 COPD 检出率，有助于 COPD 的早期发现、早期诊断、早期预防。

**3.2 调查问卷** COPD 的常规筛查通常只是针对具有某一组特征的人群，如老年吸烟者，不适用于普通人群或具有其他特征的人群。MARTINEZ 等<sup>[12]</sup> 研制了一份简短、可靠、可自我评估的 COPD-PS 问卷，该问卷共包含五个项目，其中三

个项目（呼吸困难、生产性咳嗽及活动受限）与 COPD 直接相关，另外两个项目一个为吸烟史（一生中吸烟 100 支或更多），一个为年龄，最终基于肺活量并通过对上述项目加权、评分而有效识别 COPD 患者并进行准确分类。MÜLLEROVÁ 等<sup>[13]</sup> 以医疗记录及肺活量为参照而来自英国伦敦的 104 例受试者进行 COPD-PS 问卷调查，结果显示该问卷诊断 COPD 的准确率为 88.5%，灵敏度为 92.0%，特异度为 79.4%，阳性预测值为 92.0%，阴性预测值为 79.3%。陈琳等<sup>[14]</sup> 根据国际气道初级保健组织（International Primary Care Airways Group, IPAG）和国际呼吸初级保健组织（International Primary Care Respiratory Group, IPCRG）制定的基于症状的 COPD 筛查问卷设计了慢阻肺筛查问卷，结果显示该问卷诊断 COPD 的灵敏度为 85.43%，特异度为 80.73%，阳性预测值为 80.73%，阴性预测值为 96.11%，Youden 指数为 0.927 3，且年龄、性别、体质指数、吸烟史、粉尘接触史及学历均是 COPD 的危险因素。

**3.3 生物学标志物** 生物学标志物有利于疾病的早期检测、风险分层、表型判断及个性化治疗，但目前鲜有早期诊断 COPD 的生物学标志物。近年研究表明，基于呼出气挥发性有机污染物（VOCs）的分析可以提供大量生理病理信息并作为早期诊断 COPD 的有效生物学标志物，其中苯酚和己醛已鉴定并见诸报道<sup>[15]</sup>。GAIDA 等<sup>[16]</sup> 确定了包括苯酚等在内的 10 种与 COPD 相关的新型呼吸生物学标志物，并发现在非工作接触苯酚的受试者中烟草是最常见的苯酚来源，提示苯酚最有可能是吸烟或其他接触产生的污染物，同时非内源性 VOCs 的积累可能与吸烟或空气污染有关，而这两者均是 COPD 的危险因素。PHILLIPS 等<sup>[17]</sup> 在 COPD 患者中通过呼出气 VOCs 分析鉴别出了己醛；BESA 等<sup>[18]</sup> 研究结果显示，有 6 种 VOCs 区分 COPD 患者与健康受试者的准确率均为 70%，可以作为 COPD 的生物学标志物。

**3.4 影像学检查** 肺组织的解剖结构及病理生理特性使其具有良好的代偿能力，因此早期 COPD 患者肺气肿改变通常不会引起临床症状<sup>[19]</sup>，且只有当肺组织破坏程度  $> 30\%$  时肺功能检查结果才会出现异常<sup>[20]</sup>。影像学检查在发现早期 COPD 病理改变方面具有一定优势，其中基于体素的定量 CT 可有效发现小气道病变、早期空气滞留、肺气肿等，有利于早期发现并评估有呼吸道症状但肺功能检查结果尚未达到 COPD 诊断标准的肺气肿及小气道病变，从而提高 COPD 的早期诊断率<sup>[21]</sup>。KARIMI 等<sup>[22]</sup> 研究发现，无症状或有症状的肺功能正常的吸烟者 CT 扫描结果均存在一定的肺气肿及区域性空气滞留，提示 CT 扫描有助于早期发现与吸烟有关的肺部结构变化，进而早期诊断 COPD 等。闫剑锋等<sup>[23]</sup> 研究证实，高分辨率 CT 能有效发现细微病变并通过直接观察肺部局部情况而发现小范围空气滞留及被肺功能检查漏诊的肺气肿，有利于早期诊断 COPD。

### 4 小结与展望

综上所述，COPD 患病率及病死率均较高，但多数 COPD 确诊时间较晚、早期诊断率较低，因此对于 COPD 的早期诊断及干预极为重要需引起足够重视。目前，COPD 的早期诊断方法有很多，应尽快建立适用于我国的可广泛推广应用的

COPD 早期诊断方法, 加大肺功能筛查力度并有效利用生物学标志物、影像学检查手段, 最终达到减少 COPD 漏诊漏治、促进 COPD 早防早治的目的。

#### 参考文献

- [1] 陈亚红. 2019 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11 (1): 1-14. DOI: 10.12037/YXQY.2019.01-01.
- [2] FANG L, GAO P, BAO H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (6): 421-430. DOI: 10.1016/S2213-2600 (18) 30103-6.
- [3] ZHONG N, WANG C, YAO W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176 (8): 753-760. DOI: 10.1164/rccm.200612-17490C.
- [4] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 30841-9.
- [5] 钟南山, 刘又宁. 呼吸病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 543-552.
- [6] 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) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2014, 6 (2): 67-80.
- [7] MARTINEZ F J, HAN M K, ALLINSON J P, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (12): 1540-1551. DOI: 10.1164/rccm.201710-2028PP.
- [8] ÇOLAK Y, AFZAL S, NORDESTGAARD B G, et al. Prognosis of asymptomatic and symptomatic, undiagnosed COPD in the general population in Denmark: a prospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (5): 426-434. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17) 30119-4.
- [9] 党斌温. 诊断阻塞性通气功能障碍一秒率如何取值 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42 (2): 150-153. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2019.02.017.
- [10] ROBERTS S D, FARBER M O, KNOX K S, et al. FEV<sub>1</sub>/FVC Ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age [J]. *Chest*, 2006, 130 (1): 200-206. DOI: 10.1378/chest.130.1.200.
- [11] 周营营, 刘莉, 胡莉娟, 等. 采用一秒率的不同标准作为定性指标对慢性阻塞性肺疾病患病率的影响 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8 (1): 16-19. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2009.01.005.
- [12] MARTINEZ F J, RACZEK A E, SEIFER F D, et al. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS) [J]. *COPD*, 2008, 5 (2): 85-95. DOI: 10.1080/15412550801940721.
- [13] MÜLLEROVÁ H, WEDZICHA J, SORIANO J B, et al. Validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire for population surveys [J]. *Respir Med*, 2004, 98 (1): 78-83.
- [14] 陈琳, 高炎超, 王兵. 慢阻肺筛查问卷结合肺功能检查在早期诊断慢阻肺中的意义 [J]. 中国医药科学, 2017, 7 (23): 204-207. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2017.23.062.
- [15] CHRISTIANSEN A, DAVIDSEN J R, TITLESTAD I, et al. A systematic review of breath analysis and detection of volatile organic compounds in COPD [J]. *J Breath Res*, 2016, 10 (3): 034002. DOI: 10.1088/1752-7155/10/3/034002.
- [16] GAIDA A, HOLZ O, NELL C, et al. A dual center study to compare breath volatile organic compounds from smokers and non-smokers with and without COPD [J]. *J Breath Res*, 2016, 10 (2): 026006. DOI: 10.1088/1752-7155/10/2/026006.
- [17] PHILLIPS C O, SYED Y, PARTHALÁIN N M, et al. Machine learning methods on exhaled volatile organic compounds for distinguishing COPD patients from healthy controls [J]. *J Breath Res*, 2012, 6 (3): 036003. DOI: 10.1088/1752-7155/6/3/036003.
- [18] BESA V, TESCHLER H, KURTH I, et al. Exhaled volatile organic compounds discriminate patients with chronic obstructive pulmonary disease from healthy subjects [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 399-406. DOI: 10.2147/COPD.S76212.
- [19] 张叶钦, 胡晓芸, 侯飞飞, 等. 早期慢性阻塞性肺疾病诊治进展 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23 (3): 547-550. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.03.045.
- [20] 于文洁. 640 层 CT 肺功能成像技术诊断慢性阻塞性肺病的应用 [J]. 中国实用医药, 2013, 8 (12): 72-73. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2013.12.048.
- [21] 李辉安, 师美娟, 沈聪, 等. 基于体素的 COPD 早期诊断与 CT 肺功能定量评估 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2019, 40 (2): 187-192. DOI: 10.7652/jdyxb201902004.
- [22] KARIMI R, TORNLING G, FORSSLUND H, et al. Differences in regional air trapping in current smokers with normal spirometry [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (1): 1600345. DOI: 10.1183/13993003.00345-2016.
- [23] 闫剑锋, 冯国活, 陈必桂, 等. 高分辨率 CT 诊断早期慢性阻塞性肺疾病的临床研究 [J]. 实用医技杂志, 2010, 17 (3): 208-209. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5098.2010.03.006.

(收稿日期: 2019-04-13; 修回日期: 2019-07-17)

(本文编辑: 鹿飞飞)