



扫码阅读电子版

## 慢性阻塞性肺疾病表型的研究

王晓辉<sup>1</sup> 王璐<sup>2</sup> 李强<sup>3</sup> 李锋<sup>4</sup>

<sup>1</sup>上海市胸科医院 上海交通大学附属胸科医院药剂科 200030; <sup>2</sup>上海交通大学附属第一人民医院呼吸科 200080; <sup>3</sup>同济大学附属东方医院呼吸科, 上海 200120;

<sup>4</sup>上海市胸科医院 上海交通大学附属胸科医院呼吸科 200030

通信作者: 李锋, Email: lifeng741@aliyun.com

**【摘要】** 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是世界范围内的主要慢性气道疾病之一, 该病是一种复杂的、多成分的异质性疾病。临床研究发现 COPD 具有不同的临床表型。探讨 COPD 的不同表型间的差异, 并实施个体化治疗策略, 对于 COPD 的治疗、预后、提高患者生活质量, 均有重大的意义。COPD 表型研究已成为全球呼吸病学的研究热点之一, 本文就 COPD 主要表型及临床意义最新研究进展作一综述。

**【关键词】** 表型; 肺疾病, 慢性阻塞性

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (81870031); 北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.07.012

### Research progress on phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease

Wang Xiaohui<sup>1</sup>, Wang Lu<sup>2</sup>, Li Qiang<sup>3</sup>, Li Feng<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; <sup>2</sup>Department of Pulmonary Medicine, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; <sup>3</sup>Department of Pulmonary Medicine, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China; <sup>4</sup>Department of Pulmonary Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Li Feng, Email: lifeng741@aliyun.com

**【Abstract】** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the major chronic airway diseases worldwide. It is a complex, multicomponent and heterogeneous disease. Clinical studies have found that COPD has different clinical phenotypes. Exploring the differences between different COPD phenotypes and implementing individualized treatment strategies are of great significance for treating this disease, improving the prognosis and the quality of patients' life. COPD phenotype research has become the one of the focuses in global respiratory medicine. The aim of this review is to summarize the latest research progress of COPD phenotypes and clinical significance.

**【Key words】** Phenotype; Pulmonary disease, chronic obstructive

**Fund program:** General Project of National Nature Science Foundation (81870031); Beijing Medical and Health Foundation Medical Research Fund

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.07.012

COPD 是世界范围内的主要慢性气道疾病之一, 该病是一种气流受限不完全可逆、呈进行性发展的, 复杂的、多成分的异质性疾病, 具有高患病率、高致残率、高病死率等特点。研究数据显示, 目前预计全球范围内有 3.84 亿 COPD 患者<sup>[1]</sup>, 40 岁以上的人群的全球患病率为 10.1%, 中国高达 13.7%, 且患病率持续上升<sup>[2-3]</sup>。COPD 是全球第

三大死因<sup>[4]</sup>, 全球每年有 320 万人死于 COPD, 且是全球第八大疾病负担<sup>[5]</sup>。因此, COPD 已成为全球性的公共卫生问题。自 2010 年, Han 等<sup>[6]</sup>研究者撰写了共识报告, 提出表型是 COPD 研究的未来方向后, COPD 表型研究便成为全球呼吸病学界的研究热点之一。本文就 COPD 主要表型及临床意义的最新研究进展作一综述。

## 1 COPD 表型的定义及临床意义

广义上讲,表型是由生物体基因决定、在环境作用下所表现出来的性状与特征的总和,能据此将生物体分类成独立的类群。具体到 COPD 表型,目前被公认的定义为单一疾病或多个疾病的综合特征,能够反映 COPD 患者之间的差异,与临床预后(如症状、急性加重、治疗反应、疾病发展速度或死亡)相关<sup>[6]</sup>。COPD 表型研究的临床意义是针对 COPD 的异质性,找出具有相似的疾病进程和治疗应答的患者特征,对患者进行分类和分组,由此为患者量身定制个体化治疗方案,从而更有效地治疗疾病、改善预后、提高生存质量,并且可避免盲目用药,降低患者和社会的疾病负担<sup>[7]</sup>。这与《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》所强调的个体化治疗的要求相符。

## 2 COPD 表型的研究方法

经典的 COPD 分类是基于肺功能检查,主要是第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV<sub>1</sub>),但这仅仅是一个单独参数,不能定义严重程度或指导治疗,也不能更好地反映 COPD 的异质性。目前国际上主要通过 ECLIPSE、SPIROMIC、COPDgene 队列研究,收集 COPD 患者的临床、生理学、影像学、遗传学数据来研究各种表型与其临床预后的相关性<sup>[6]</sup>。近年来,多种统计分析方法广泛应用于 COPD 表型的研究中,由于临床资料存在交叉和重叠,简单的统计分析可能找不出特征性表型,聚类分析法和主成分分析法(principal components analysis, PCA)成为表型研究采用的主要方法。聚类分析是一种重要的数据挖掘方法,它从数据库中寻找数据间的相似性,由聚类分析工具根据一定的规则,将研究对象分成不同的类或簇,同一个簇中的对象有很大的相似性,而不同簇间的对象有很大的差异性。PCA 是从多个数值变量之间的相互关系入手,利用降维的思想,将多个变量化为少数几个互不相关的综合变量的统计方法。在研究多变量问题时,变量太多会增加分析问题的复杂性,在进行定量分析的过程中,希望涉及的变量较少,而得到的信息量较多,PCA 正是解决这类问题的理想工具。Burgel 等<sup>[8]</sup>与 Weatherall 等<sup>[9]</sup>在气道疾病表型分析中应用了聚类分析和 PCA,把可能相关的变量转化成彼此独立的变量,即主成分,以主成分为基础进行聚类分析,可对 COPD 进行比较全面的评价,有助于探讨和发现不同的表型。我国学者马洪明等<sup>[10]</sup>采用 PCA 从 231 例 COPD 患者的 16 个临床变量中提取出 5 个公因子,以公因子为聚类变量,两步聚类法分成 5 个聚类,结合临床,成功总结出 5 个 COPD 表型,其中老年人中度和年轻老人重度表型值得临床重视。

COPD 评估测试是目前临床广泛应用的针对 COPD 病情的简单而有效的评估工具,主要通过收集患者咳嗽、咳痰、胸闷、睡眠、精力、情绪方面的临床症状信息来汇总评分。最近,西班牙多中心观察前瞻性研究结果提示,出院比入院时 COPD 评估测试评分改善少于 4 分是治疗失败的一种独立预测因子,可能导致患者随后 3 个月内新发急

性加重、再次入院或死亡<sup>[11]</sup>。此外, BODE 指数(体质量指数、气流阻塞程度、呼吸困难、运动能力)是临床应用最多且意义最大的指数,可以预测 COPD 患者的病情及预后,评估肺康复、肺减容术、肺移植术等治疗效果,评价 COPD 患者的生活质量等,目前 BODE 指数在 COPD 表型研究中得到广泛验证和应用。Miravittles 等<sup>[12]</sup>应用肺功能检查、BODE 指数、改良版呼吸困难问卷、病史、既往急性加重次数等,对 COPD 进行分型,亦取得了较好的成果。

## 3 COPD 表型的分类

**3.1 经典的表型分类** COPD 的经典分型分为红喘型和紫肿型,很多教课书中也称其为肺气肿型和慢性支气管炎型。

**3.1.1 肺气肿型(红喘型)** 患者以肺气肿为主要病理特征,其病理生理特征表现为末梢细支气管远端和肺毛细血管床逐渐破坏。因此,与慢性支气管炎型相比,肺气肿型的通气-血流比例失调较轻,且由于肺的过度换气导致血气分析结果相对正常,故通常称为“红喘型”。这种表型的患者往往会伴有肌肉萎缩和体质量减轻。肺功能(FEV<sub>1</sub>)逐年快速下降,需要吸入支气管扩张剂改善症状<sup>[13-14]</sup>。

**3.1.2 慢性支气管炎型(紫肿型)** 患者以慢性支气管炎为主要病理特征,其病理生理特征表现为黏液分泌腺肥大,杯状细胞化生,支气管树慢性炎症。肺通气-血流比例失调增加导致严重的低氧血症,易发生高碳酸血症。这种表型的患者脸和嘴唇常出现发绀,故通常称为“紫肿型”。患者表现为频繁加重,往往伴有严重并发症如心血管疾病或代谢性疾病,需要吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)控制炎症反应<sup>[14]</sup>。

**3.2 临床最相关的表型分类(即西班牙分型)**

**3.2.1 无急性发作型** 定义为每年急性加重<2 次,这种表型的治疗以单独或联合支气管舒张剂为基础,中重度患者可同时使用茶碱类药物,即便是重度或极重度患者,仍不建议使用 ICS 治疗<sup>[15]</sup>。

**3.2.2 哮喘-COPD 重叠综合征(asthma COPD overlap syndrome, ACOS)** ACOS 患者不但具有哮喘慢性气道炎症的特征,还存在 COPD 持续气流受限的特点。这种表型患者对 ICS 反应较好,首选治疗方法是 ICS 联合长效支气管扩张剂。美国 NHANES III 研究指出,与仅有哮喘或 COPD 的患者相比,ACOS 表型患者预后差,病死率更高<sup>[16]</sup>。

**3.2.3 急性发作伴肺气肿表型** 肺气肿表型以咳嗽、胸闷为主要症状,急性加重每年>2 次,症状进行性加重,出现咳脓痰,可出现呼吸变浅、变快,重者可表现为缩唇呼吸并伴有胸廓畸形。Han 等<sup>[17]</sup>提出这类表型以男性患者多见,且心血管合并症更常见。药物治疗以长效支气管扩张剂为基础,1 级患者建议单独使用长效 $\beta$ 受体激动剂或长效抗胆碱药即可控制症状,2 级及以上患者则需要联合使用 ICS。

**3.2.4 急性发作伴慢性支气管炎表型** 患者具有慢性支气管炎表型的表现,即每年咳嗽伴咳痰>3 个月,且连续超

过 2 年。研究表明<sup>[15,18-19]</sup>慢性咳嗽、咳痰为该表型患者急性发作的独立危险因素,另一个危险因素是下呼吸道病原微生物定植,并引起气道炎症,急性加重的风险随细菌负荷增加而增加。这类患者可使用支气管扩张剂联合 ICS 治疗。该型患者有潜在的呼吸道感染,部分稳定期患者长期使用大环内酯类抗生素可显著减少急性加重次数,大环内酯类抗生素除抗菌作用外,还具有抗炎及免疫调节作用<sup>[20]</sup>。

### 3.3 其他 COPD 表型

**3.3.1 频繁急性发作型** 定义为患者每年有 2 次或更多次的急性加重,病理学特征主要表现为较高的气道和全身炎症反应、肺过度充气、下呼吸道定植菌改变和气道病毒易感状态等<sup>[21]</sup>。这种表型是根据临床记录或者询问患者的病史进行诊断,患者的预后相对较差。

**3.3.2 肺功能快速下降型** 定义为患者 FEV<sub>1</sub> 下降超过平均下降水平,快速下降的结论需要至少 3 年 FEV<sub>1</sub> 的测定结果,因此限制了这种表型的诊断<sup>[22]</sup>。高分辨率 CT 显示这种表型的患者具有肺气肿的表现<sup>[23]</sup>。

**3.3.3 明显炎症表型** 定义为血清炎症标志物如 C 反应蛋白或其他促炎细胞因子持续升高的患者。全身炎症反应在 COPD 临床稳定期存在,在急性加重期会进一步加重<sup>[24-25]</sup>。

**3.3.4 正在吸烟者表型** 一些研究者认为,正在吸烟的 COPD 患者为一种表型,这类患者具有特定的心身行为,较其他表型预后差,且治疗依从性和反应性差<sup>[26]</sup>。但是也有部分学者认为吸烟是可改变的危险因素或行为,不应该作为一种表型<sup>[27]</sup>。

**3.3.5 全身炎症表型** COPD 患者存在慢性全身炎症反应综合征,这可能是 COPD 的一种独特表型。严重的全身性炎症可能会导致 COPD 患者呼吸困难加重,生活质量降低,病死率增加。当出现全身炎症反应时,炎症生物标志物升高。Agustí 等<sup>[28]</sup>研究表明,尽管与其他 COPD 患者肺功能情况相似,但有全身炎症的患者急性加重频率显著增高,并且可影响患者心血管、骨骼肌、内分泌代谢等多个系统。

**3.3.6 全身合并症表型** 是指在 COPD 发生、发展的过程中同时又罹患与 COPD 有相似发病因素或发病机制的一种或多种疾病。COPD 合并症分为肺内和肺外合并症。较常见的肺内合并症包括哮喘、肺炎、肺癌等。肺外合并症,包括心血管疾病、糖尿病、骨质疏松、焦虑和抑郁等。合并症对临床疗效、预后存在不利影响,尤其是糖尿病、心血管疾病及癌症导致死亡风险明显增加<sup>[29-30]</sup>。

**3.3.7 COPD 合并支气管扩张表型** 近年来逐渐认识到 COPD 合并支气管扩张,可作为一种独特的表型。该表型患者病情更严重、急性加重次数更多、肺功能恶化趋势更快<sup>[30]</sup>。因扩张支气管易反复发生细菌感染,其治疗方案与单纯 COPD、支气管扩张不同。《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》提出<sup>[15]</sup>,对于 COPD 合并支气管扩张患者,可能需要更为积极和更长疗程的使用抗生素,可在治疗支气管扩张的基础上联合常用的 COPD 治疗药物。

**3.3.8 COPD 合并肺纤维化表型** (或者肺纤维化合并肺气肿表型) 患者共存 COPD 与肺间质纤维化两种疾病类型。双重的病理改变势必严重破坏肺组织结构导致严重的缺氧和不可逆的弥散功能丧失,加速 COPD 病情恶化。COPD 合并间质纤维化患者在早期肺泡炎阶段使用糖皮质激素可以减轻炎性反应和渗出,抑制成纤维组织异常增殖和组织重塑,绝大部分患者可以控制或改善疾病症状。中晚期患者则不建议使用激素,以对症处理和预防控制感染为主<sup>[31]</sup>。

## 4 小结与展望

COPD 是一种气流受限不完全可逆、呈进行性发展、复杂的、多成分的异质性疾病。COPD 表型是一种疾病或多种疾病综合的临床特征,在时间上应有一定的稳定性,并能定义一组相关的个体,包括对治疗和预后的影响。目前已报道的 COPD 表型种类繁多,但尚无规范统一分类标准,且各表型间亦有相互关联,相互交叉、相互重叠现象。患者可以同时有数种表型,也可随着病情的进展,由一种表型转化为另一种表型。如何更加科学地归纳 COPD 表型并达成业内共识,是全球呼吸病学界的研究热点之一。COPD 患者的临床指标很多,不仅要依据临床各项指标进行相关性统计学分析寻找 COPD 表型临床特征,还需综合运用现代新技术、新方法,即基因组学、蛋白组学、代谢组学等各组学技术找寻新的 COPD 特征性生物学标记物,为 COPD 表型分类提供最明显的综合特征,从而更科学地将患者进行分型,指导临床个体化规范治疗、改善疾病预后、提高患者生活质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Adeloje D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2015, 5(2):020415. DOI:10.7189/jogh.05-020415.
- [2] Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study [J]. *Lancet*, 2007, 370(9589):741-750. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
- [3] 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.
- [4] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2095-2128. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- [5] Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9):691-706. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- [6] Han MK, Agustí A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive

- pulmonary disease phenotypes: the future of COPD[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5): 598-604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843CC.
- [7] 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. DOI: 10.1007/s40291-014-0100-9.
- [8] Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(3): 531-539. DOI: 10.1183/09031936.00175109.
- [9] Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(4): 812-818. DOI: 10.1183/09031936.00174408.
- [10] 马洪明, 刘晓妍, 陈秋冬, 等. 慢性阻塞性肺疾病的临床表型[J]. *广东医学*, 2016, 37(5): 720-724. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20160329.008.
- [11] García-Sidro P, Naval E, Martínez Rivera C, et al. The CAT (COPD Assessment Test) questionnaire as a predictor of the evolution of severe COPD exacerbations[J]. *Respir Med*, 2015, 109(12): 1546-1552. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.10.011.
- [12] Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC)[J]. *Prim Care Respir J*, 2013, 22(1): 117-121. DOI: 10.4104/perj.2013.00016.
- [13] Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, et al. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago[J]. *Lancet*, 1966, 1(7442): 830-835. DOI: 10.1097/00043764-196705000-00015.
- [14] Siafakas N, Corlățeanu A, Fouka E, et al. Phenotyping Before Starting Treatment in COPD? [J]. 2017, 14(3): 367-374. DOI: 10.1080/15412555.2017.1303041.
- [15] Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014 [J]. *Arch Bronconeumol*, 2014, 50(Suppl1): 1-16. DOI: 10.1016/S0300-2896(14)70070-5.
- [16] Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status[J]. *Respir Med*, 2013, 107(7): 1053-1060. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.007.
- [17] Han MK, Postma D, Mannino DM, et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(12): 1179-1184. DOI: 10.1164/rccm.200704-553CC.
- [18] Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects[J]. *Chest*, 2009, 135(4): 975-982. DOI: 10.1378/chest.08-2062.
- [19] Miravittles M, Marín A, Monsó E, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2010, 11(1): 58. DOI: 10.1186/1465-9921-11-58.
- [20] Pomares Amigó X, Montón Soler C. Preventing COPD exacerbations: budget impact of a respiratory day hospital and long-term azithromycin therapy [J]. *Respir Med*, 2014, 108(7): 1064. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.025.
- [21] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1128-1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
- [22] Tashkin DP. Variations in FEV<sub>1</sub> decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(2): 116-124. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32835d8ea4.
- [23] Cerveri I, Corsico AG, Grosso A, et al. The rapid FEV<sub>1</sub> decline in chronic obstructive pulmonary disease is associated with predominant emphysema: a longitudinal study [J]. *COPD*, 2013, 10(1): 55-61. DOI: 10.3109/15412555.2012.727920.
- [24] Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? [J]. *Lancet*, 2007, 370(9589): 797-799. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61383-X.
- [25] Celli BR, Locantore N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(10): 1065-1072. DOI: 10.1164/rccm.201110-1792OC.
- [26] Siedlinski M, Cho MH, Bakke P, et al. Genome-wide association study of smoking behaviours in patients with COPD [J]. *Thorax*, 2011, 66(10): 894-902. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200154.
- [27] Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(6): 1252-1256. DOI: 10.1183/09031936.00118912.
- [28] Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
- [29] Miravittles M, Vogelmeier C, Roche N, et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2): 625-637. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015.
- [30] Ni Y, Shi G, Yu Y, et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1465-75. DOI: 10.2147/COPD.S83910.
- [31] Frago E, André S, Boleo-Tomé JP, et al. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach [J]. *Rev Port Pneumol (2006)*, 2016, 22(2): 101-111. DOI: 10.1016/j.rppnen.2015.12.001.

(收稿日期: 2018-09-17)