



扫码阅读电子版

慢性阻塞性肺疾病患者在戒烟中获益的相关研究进展

李艳君 周红

哈尔滨医科大学附属第一医院 150000

通信作者: 周红, Email: 1245537680@qq.com

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 因其高患病率及病死率给全球社会经济及医疗机构造成了沉重的负担, 已经成为一个重要的公共卫生问题。吸烟是 COPD 最常见的危险因素, 被动吸烟也会致使出现呼吸道症状和 COPD, 因而戒烟对于吸烟的 COPD 患者来说是最重要的干预措施。目前, 戒烟在呼吸领域是非常被重视的, 关于戒烟的研究也是百家争鸣, COPD 患者在戒烟中所获得的益处主要体现在戒烟后患者的气道重塑存在一定的可逆性、气道及全身炎症反应减轻、肺功能下降速度延缓、临床症状改善以及对药物治疗效果的反应增强。临床医师在临床工作中要更加重视对 COPD 患者的戒烟教育及干预。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 戒烟; 肺功能

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.12.015

Progress in research on the benefits of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Li Yanjun, Zhou Hong

Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Zhou Hong, Email: 1245537680@qq.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become an important public health problem because of its high morbidity and mortality. Smoking is the most common risk factor leading to COPD. Passive smoking can also lead to respiratory symptoms and COPD, so quitting smoking is the most important intervention for COPD patients. At present, smoking cessation is very important in the field of respiration, and the research on smoking cessation is also a hundred schools of thought. The benefits of smoking cessation in COPD patients are mainly reflected in the reversibility of airway remodeling in patients after quitting smoking. Airway and systemic inflammation was alleviated, pulmonary function was delayed, clinical symptoms were improved and response to drug therapy was enhanced. Clinicians should pay more attention to smoking cessation health education and intervention for COPD patients.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Smoking cessation; Pulmonary function

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.12.015

COPD 是一种以气流受限为主要特征的疾病, 是可以预防和治疗的, 气流受限表现为不完全可逆, 并呈进行性发展, 与气道和肺部对有害颗粒或有害气体的慢性炎症反应增强有关^[1]。香烟烟雾一直被认为是 COPD 的主要危险因素^[2], 而根据南卡罗来纳州一项大样本调查数据显示在 4 553 名年龄 > 45 岁的受访者中有 4 135 (90.8%) 名同时提供了吸烟史、呼吸道症状以及 COPD 病史^[3]。目前对于吸烟与 COPD 相关的危险因素主要表现在以下 4 个方面: (1) 吸烟会增加 COPD 的发病率。国外有研究显示吸烟可明显增加 COPD 累计发病率, 长期吸烟者 COPD 发病率为

35.5%, 从不吸烟者仅为 7.8%^[4]。(2) 吸烟会加重 COPD 患者的急性发作, 且增加患者住院率。国内研究显示, 细颗粒物短期暴露与 COPD 急性发作入院率增加以及病死率增加具有相关性^[5]。对于吸烟 COPD 患者, 吸烟除了易引起鳞状上皮细胞化生、支气管杯状细胞和黏液腺增生^[6]外, 还可以使副交感神经兴奋性增加, 引起呼吸道黏膜上皮细胞纤毛运动抑制、支气管收缩痉挛, 排痰受阻, 并引起或加重感染^[7]。(3) 吸烟会加重 COPD 患者的肺功能下降。根据史卫卫等^[8]进行的吸烟对于 COPD 患者肺功能及生活质量的影响一项研究分析发现吸烟会降低 COPD 患者的

FVC、第1秒用力呼气容积 (forced expired volume in one second, FEV₁)、FEV₁/FVC、第1秒用力呼气容积占预计值的百分比 (forced exhalation volume in the first second as a percentage of the expected value, FEV₁%pred) 等肺功能指标, 证明吸烟会加速 COPD 患者肺功能下降速度, 造成患者肺功能低下。(4) 吸烟会降低 COPD 患者的生活质量。吸烟加重 COPD 患者体内炎症因子和细胞因子水平, 并且对肺组织中表达的抗炎、免疫抑制物 [如 Clara 细胞分泌蛋白 (clara cell secretory protein, CC16)、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 等] 有抑制其释放的作用, 说明吸烟可以影响 COPD 患者稳定期免疫功能和病情程度, 进而降低患者生活质量^[9]。鉴于吸烟对于 COPD 患者危害多, 后果严重, 劝导吸烟 COPD 患者戒烟是十分重要的举措, 戒烟可以减慢 COPD 患者肺功能的降低速度, 也有助于预防 COPD, 在 COPD 的任何阶段, 戒烟对于 COPD 的发生和发展, 都是有益处的。近年来国内外对于戒烟方法的研究也颇多, 包括行为干预、戒烟门诊、药物治疗、中医疗法、5R/5A 法和最新的尼古丁疫苗等, 各类戒烟方法的优缺点也都参差不齐, 现就 COPD 患者在戒烟中获益的相关研究进展作一综述, 从而让吸烟 COPD 患者能更清晰地了解戒烟后自身疾病的改善作用。

1 COPD 患者在戒烟后气道病理生理改变

COPD 特征性的病理学改变存在于中央气道、外周气道、肺实质和肺的血管系统。而气道阻塞的病理学基础是气道慢性炎症, 长期的气道慢性炎症不仅导致反复炎症损伤与气道反复自我修复, 最终的结果是导致气道壁的重塑, 管壁瘢痕组织形成及胶原含量增加, 从而形成气道狭窄, 造成气道固定性阻塞。COPD 患者肺实质典型的破坏表现为小叶中央型肺气肿, 致使呼吸性细支气管扩张和破坏, 小气道肺泡附着体的丢失, 从而限制了气流和气体的交换^[10]。而在 COPD 肺部病理学改变的基础上会出现相应 COPD 病理生理改变, 包括黏液高分泌、纤毛功能失调、气道受限、肺过度充气、气体交换异常、肺动脉高压和肺心病以及全身的不良效应。根据相关研究, 在与 COPD 相关的炎症反应介质中, C 反应蛋白、纤维蛋白原、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及 IL-6 等几种因子与患者的病情及预后等因素密切相关^[11-12], 黄鸿波等^[13]的研究表明, 稳定期 COPD 患者通过半年的戒烟 C 反应蛋白、纤维蛋白原明显下降, 这说明戒烟后稳定期 COPD 患者全身炎症存在一定的可逆性。虽然 COPD 患者气道气流受限是不完全可逆, 并呈进行性发展, 吸烟与这些病理生理改变有莫大的促进作用, 但是吸烟造成的这些损伤并不是不完全可逆的, 戒烟后这一系列的病理生理存在一定的可逆性。

1.1 气道重塑存在一定的可逆性 COPD 患者出现不可逆气流受限最重要的因素就在于长期的气道慢性炎症损伤及反复修复造成的气道壁重构。香烟烟雾中含有的焦油、尼古丁、一氧化碳 (carbonic oxide, CO) 及氢氰酸等多种有害成分直接反复刺激气道, 同时激活多种炎症细胞释放炎

性介质, 从而破坏气管、支气管壁结构, 气道纤毛运动系统受损, 痰液排出受阻, 加之黏液分泌物增多, 更加容易引起阻塞并反复感染, 而气道在受损后造成烟雾在气道流速减慢, 滞留时间延长, 反复造成气道壁损伤形成恶性循环。岳秀等^[14]的研究证明戒烟 6 个月以上, 可以改善小气道病变, 且随戒烟时间增长, 小气道功能改善速度逐渐增加, 戒烟减少烟雾有害颗粒物对气道上皮细胞损害, 纤毛运动及巨噬细胞功能恢复, 气道净化功能增强。再者, 戒烟使得原本激活亢进的副交感神经逐渐恢复, 气道平滑肌收缩逐渐得到缓解, 气道阻力降低, 气道重构逐渐得到缓解。

1.2 气道及全身炎症反应减轻 香烟气体及烟雾颗粒刺激气道, 导致气道内各种炎症细胞浸润, 而 COPD 慢性气道炎症主要的炎症细胞有中性粒细胞、巨噬细胞、细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T-lymphocyte, CD8⁺ T 细胞)^[15], 而这些炎症细胞会释放炎症介质, 包括白三烯 B₄、TNF- α 、IL-6、IL-8、单核趋化因子以及多种蛋白酶类。根据一项研究表明吸烟 COPD 患者在戒烟 14 周后外周血 CD8⁺ T 淋巴细胞百分比较持续吸烟者降低^[16]。Boué 等^[17]的研究表明在吸烟暴露过程中, 戒烟时炎症、补体和异物代谢途径具有明显的激活模式, 戒烟后, 吸烟过程中激活参与的炎症细胞增殖和组织重塑通路都会逐渐识失活, 那么这些炎症细胞以及通路表达的炎症介质也会同时减少, 从而使气道乃至全身的炎症反应减轻。

2 COPD 患者戒烟后肺功能下降速度延缓

香烟气体及烟雾颗粒除了刺激气道致炎症细胞浸润外, 同时吸烟会导致支气管上皮纤毛变短, 黏液细胞增多, 从而使纤毛运动减弱, 降低气管排痰能力、削弱肺泡吞噬烟雾颗粒及灭菌作用, 气道黏液分泌增多。再者, 吸烟会增加副交感神经功能亢进, 加重支气管平滑肌收缩, 增加气道阻力, 引起气流受限^[18]。存在不完全可逆性气流受限是诊断 COPD 的必备条件, 支气管舒张剂后 FEV₁/FVC < 70% 可确定为不完全可逆性气流受限, 这是诊断 COPD 的金标准。吸烟会促使支气管壁纤维化和气道重塑, 破坏弹力纤维, 诱发肺气肿形成。有研究显示, 吸烟者与不吸烟者肺功能相比较, 吸烟者 FEV₁/FVC 更低, 残气量百分比 (percentage of residual volume, RV%) 增加, 肺总量 (total lung capacity, TLC) 增加, 即表现为吸烟人群通气功能明显下降, 残气量增高^[19-20]。根据罗勤力^[21]进行的临床干预性研究表明, 吸烟 COPD 患者在戒烟干预 1 年同对照组相比较, 戒烟者 FEV₁ 及 FEV₁ 变化量以及患者急性加重次数均有明显的改善。刘鹏珍等^[22]进行的 1 项同样为期 1 年的对 COPD 患者进行戒烟干预的研究得出的实验结果显示戒烟组 COPD 患者的肺功能指标下降速度明显低于对照组, 这两项临床干预试验都可说明戒烟后可明显延缓 COPD 患者肺功能的下降。

3 COPD 患者在戒烟后临床获益

3.1 临床症状改善 COPD 患者典型的临床症状主要包括慢性咳嗽、咳痰、劳力性呼吸困难并逐渐加重, 重度患者

会出现喘息,而在疾病的临床过程中,特别是较重的患者可能会出现全身性症状,有体重下降、食欲减退、外周肌肉萎缩和功能障碍、精神抑郁和/或焦虑等。一项干预性研究表明 COPD 患者戒烟 1 年后临床症状评分较入组时咳嗽、咳痰减少,呼吸道阻力下降,呼吸困难缓解明显^[23]。而根据宋次欢等^[24]研究显示 COPD 患者在戒烟 9 个月后健康状况有所改善,咳嗽、咳痰减少,急性加重次数减少,并且急性加重并发症的程度和等级减少,患者自觉症状也较前减轻。这两项研究与 Melzer 等^[25]的研究结果一致。

3.2 药物治疗效果增强 在临床治疗中,对 COPD 患者常给予氧疗、平喘、止咳、化痰以及抗生素等治疗,但不同个体对药物的反应不同,治疗效果也不尽相同,是否戒烟对于 COPD 患者来说也是药物治疗疗效好坏的一个影响因素。Pezzuto 等^[26]进行的一项为期 1 年的回顾性分析中发现,吸烟 COPD 患者在戒烟联合使用支气管舒张剂与单独使用支气管舒张剂作为治疗的患者对比发现,戒烟联合使用支气管舒张剂组患者肺功能测试结果改善较单独使用支气管舒张剂组更为明显,急性加重次数减少,CAT 评分及 MMRC 评分均有所降低,这说明戒烟后 COPD 患者对于支气管舒张剂的反应效果有所增强,治疗效果更佳。

结语: COPD 防治,从来都不早,从来都不晚。而 COPD 患者中,吸烟人群也占据着很大的比例,戒烟是控制 COPD 进展的唯一有效手段^[27],不仅如此,在 COPD 的治疗中,教育和劝导患者戒烟一直是最基础的板块。戒烟后 COPD 患者气道重构存在一定的可逆性,气道及全身的炎症可减轻,肺功能下降速度减慢,同时对药物的敏感性增加,无论对于稳定期还是急性加重期的患者均有较大的益处。吸烟是成瘾性行为,吸烟 COPD 患者可从戒烟和戒烟援助的建议中获益,医务工作者帮助患者戒烟可增加戒烟的机会,改善吸烟 COPD 患者的预后^[28]。因而医务工作者要更加注重对于患者戒烟的健康宣教以及戒烟支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 申勇春,文富强. 2018 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读[J]. 中国实用内科学, 2018, 38(5): 443-445. DOI: CNKI: SUN:SYNK.0.2018-05-014.
- [2] Lee KH, Lee CH, Woo J, et al. Cigarette Smoke Extract Enhances IL-17 A-induce IL-8 Production Via Up-regulation of IL-17 in Human Bronchial Epithelial Cells[J]. Mol Cells, 2018, 41(4): 282-289. DOI: 10.14348/molcells.2018.2123.
- [3] Liu Y, Pleasants RA, Croft JB, et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥ 45 years with a smoking history[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 1409-1416. DOI: 10.2147/COPD.S82259.
- [4] Zubair T, Abbasi A, Khan OA, et al. Role of passive smoking in non-smoking related chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Pak Med Assoc, 2018, 68(9): 1310-1315.
- [5] Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term exposure to ambient fine particulate matter increases hospitalizations and mortality in COPD: a systematical review and meta-analysis [J]. Chest, 2016, 149(2): 447-448. DOI: 10.1387/chest.
- [6] 赵祝香,彭芳,何桦,等. 测序法筛选慢性阻塞性肺疾病尼古丁受体 CHRN4 基因外显因子单核苷酸多态性[J]. 广州医学院学报, 2016, 44(4): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2016.04.01.
- [7] 潘东霞,钱一建,王春梅,等. 吸烟与室内空气污染的交互作用对慢性阻塞性肺部疾病影响的分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(11): 1444-1449. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.11.002.
- [8] 史卫卫,刘璐,李攻,等. 吸烟对于慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及生活质量的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(12): 1856-1862. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.12.024.
- [9] 莫宏强. 吸烟与非吸烟稳定期慢性阻塞性肺疾病患者吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗疗效比较[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(3): 316-318. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2018.03.22.
- [10] Su YC, Jalalvand F, Thegerström J, et al. The Interplay Between Immune Response and Bacterial Infection in COPD: Focus Upon Non-typeable Haemophilus influenzae [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2530. DOI: 10.3389/fimmu.2018.12530.
- [11] Duvoix A, Dickens J, Haq I, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2013, 68(7): 670-676. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201871.
- [12] Suzuki M, Muro S, Fukui M, et al. Effects of acupuncture on nutritional state of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): reanalysis of COPD acupuncture trial [J]. BMC Complement Altrn Med, 2018, 18(1): 287. DOI: 10.1186/s12906-018-2341-3.
- [13] 黄鸿波,庄锡彬,李翠梅,等. 戒烟对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者全身炎症指标的影响研究[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(9): 911-912. DOI: 10.7504/nk2014080401.
- [14] 岳秀,杨玉东,樊建勇. 戒烟对小气道功能的影响[J]. 实用临床医学, 2015, 16(2): 11-13. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2015.02.004.
- [15] Wang Y, Xu J, Meng Y, et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 3341-3348. DOI: 10.2147/COPD.S176112.
- [16] Yu MQ, Liu XS, Wang JM, et al. CD8⁺ Tc-lymphocytes immunodeviation in peripheral blood and airway from patients of chronic obstructive pulmonary disease and changes after short-term smoking cessation [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(19): 3608-3615. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20123217.
- [17] Boué S, De León H, Schlage WK, et al. Cigarette smoke induces molecular responses in respiratory tissues of ApoE (-/-) mice that are progressively deactivated upon cessation [J]. Toxicology, 2013, 314(1): 112-124. DOI: 10.1016/j.tox.2013.09.013.
- [18] Zuo L, He F, Sergakis GG, et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(3): L205-L218. DOI: 10.1152/ajplung.

0030.2013.

- [19] 聂晓红,江川,李雪梅.吸烟对男性慢性阻塞性肺疾病患者肺功能影响及相关性分析[J].华西医学,2017,32(6):852-856. DOI:10.7507/1002-0178.201602114.
- [20] Tanaka K, Senju H, Tawara Y, et al. Effects of systematic intervention for chronic obstructive pulmonary disease on follow-up and smoking cessation rates and changes of the pulmonary function: a 7-year longitudinal study in a Japanese rural city[J]. Intern Med, 2018, 57(16): 2315-2323. DOI: 10.2169/internalmedicine.9070-17.
- [21] 罗勤力.戒烟干预对于不同风险程度慢性阻塞性肺疾病患者预后的影响对比[J].临床肺科杂志,2015,20(6):1076-1078. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2015.06.035.
- [22] 刘鹏珍,孔玉红,刘艳芹.戒烟干预对慢性阻塞性肺疾病患者临床症状和肺功能的影响[J].中国冶金工业医学杂志,2016,30(4):450-452. DOI:10.13586/j.cnki.yjyx1984.2016.04.070.
- [23] Shie HG, Pan SW, Yu WK, et al. Levels of exhaled carbon monoxide measured during an intervention program predict 1-year smoking cessation: a retrospective observational cohort study[J]. NP J Prim Care Respir Med, 2017, 27(1): 59. DOI: 10.1038/s41533-017-0060-8.
- [24] 宋欢欢,郑洪飞,邢志刚,等.戒烟对慢性阻塞性肺疾病患者临床症状的影响研究[J].中国全科医学,2013,14(2):385-387. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2011.04.012.
- [25] Melzer AC, Feemster LC, Crothers K. Respiratory and bronchitic symptoms predict intention to quit smoking among current smokers with, and at risk for, chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(9): 1490-1496. DOI:10.1513/AnnalsATS.201601-175OC.
- [26] Pezzuto A, Stellato M, Cacciana G, et al. Short-term benefit of smoking cessation along with glycopirronium on lung function and respiratory symptoms in mild COPD patients: a retrospective study[J]. J Breath Res, 2018, 12(4): 046007. DOI:10.1088/1752-7163/aad0a8.
- [27] Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit [J]. Eur Respir J, 2015, 46(1): 61-79. DOI: 10.1183/09031936.00092614.
- [28] Pemot J, Underner M, Peiffer G, et al. Helping smoking cessation in COPD, asthma, lung cancer, operated smokers [J]. Rev Pneumol Clin, 2018, 74(3): 170-180. DOI: 10.1016/j.pneumo.2018.03.008.

(收稿日期:2018-11-26)

· 简讯 ·

《结缔组织疾病肺部表现》已出版

北京协和医院呼吸内科蔡柏蔷教授主编《结缔组织疾病肺部表现》一书,已由人民卫生出版社出版。本书作者为呼吸内科、免疫内科、放射科和病理科的资深专家,全书共计 53 万字,25 章,对呼吸内科和免疫内科相关进展进行跨学科论述,着重阐述结缔组织疾病肺部表现的最新临床进展。内容包括结缔组织疾病肺部表现的临床表现、胸部影像学、病理学以及支气管镜和肺功能临床应用,同时详细介绍了结缔组织疾病肺部表现的治疗原则。对于新发现的疾病,如“免疫球蛋白 G4 相关肺疾病”以及新近提出的临床概念“肺部优势结缔组织疾病”和“伴有自身免疫特征的间质性肺疾病”等作了重点阐述。本书图文并茂、深入浅出,集理论和临床实践为一体,可作为呼吸内科和免疫内科及其他相关临床医师的实用参考书籍。定价:68.00 元。购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830