

HRCT 划分慢性阻塞性肺疾病不同表型的临床特征观察

董昭兴¹⁾, 曹宇¹⁾, 濮进敏²⁾, 张涛¹⁾, 柴燕玲¹⁾, 杨燕妮³⁾

(昆明医科大学第二附属医院呼吸内科; 2) 放射科; 3) 科研科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 通过 HRCT 划分 COPD 的不同表型, 探讨不同表型的 COPD 临床特点. **方法** 通过 HRCT 像数指数法将 COPD 患者分成 A 型 ($n=12$)、E 型 ($n=15$) 和 M 型 ($n=16$) 3 组, 观察每组患者的临床症状、肺功能以及痰液细胞计数. **结果** (1) A 型组的患者多数为不吸烟者, 其 BMI 也显著大于 E、M 型; (2) M 型中有咳嗽, 咳痰, 喘鸣者显著多于 E 型, 有大量咳痰, 活动后或休息时有喘鸣; (3) M 型在使用支气管扩张剂后 FEV1% 有明显增加, 而 E 型的 FEV1% 则没有明显增加; (4) A 型及 M 型患者口痰中嗜酸性粒细胞数显著大于 E 型患者, 而在 3 组不同表型中, 痰中中性粒细胞, 淋巴细胞, 巨噬细胞含量均无明显差异. **结论** HRCT 像数指数法能够判断 COPD 的不同表型, 不同表型 COPD 的临床症状、肺功能之间存在差异.

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; HRCT; 表型

[中图分类号] R56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 11-0051-05

The Clinical Characteristics of COPD Phenotypes Classified by HRCT

DONG Zhao-xing, CAO Yu, PU Jin-min, ZHANG Tao, CHAI Yan-lin, YANG Yan-ni

(1) Dept. of Respiratory Medicine; 2) Dept. of Radiology; 3) Dept. of Scientific Research, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of the different phenotypes of COPD divided by HRCT. **Methods** COPD patients according to the pixel index of HRCT were divided into three types: type A ($n=12$), E ($n=15$) and M ($n=16$). The clinical symptoms, lung function and sputum fluid cell counts were observed in each type of patients. **Results** (1) The majority of patients with type A were non-smokers, the BMI was significantly higher than that of patients with types E and M; (2) The symptoms of cough, sputum, wheezing in type M were significantly more than the in type E, especially for the conditions of the activity or at rest wheezing; (3) FEV1% after inhaling bronchodilator in type M were increased significantly, while which were not increased in type E; (4) Eosinophils in sputum of types A and E patients were significantly more than that of type E. In three different phenotypes, sputum neutrophils, lymphocytes, macrophages had no significant differences. **Conclusion** Phenotypes of COPD can be divided by the pixel index of HRCT. The clinical symptoms and lung function are different in different phenotypes of COPD.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; High-resolution computed tomography; Phenotype

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种异质性疾病, 特征为气道阻塞是不完全可逆的, 并且肺功能呈逐渐下降趋势^[1], 临床通常根据气流受限严重

程度指导治疗. 然而 COPD 患者在临床表现、疾病进展、治疗反应、肺功能下降程度及生活质量等方面存在显著差异. 所以, 研究者根据 COPD 的不同

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81360015); 云南省应用基础研究基金资助项目 (2013FB049); 云南省卫生科技内设研究机构项目 (2011WS107)

[作者简介] 董昭兴 (1977~), 男, 安徽怀宁县人, 医学博士, 副主任医师, 主要从事肺部疾病临床与基础研究工作.

[通讯作者] 杨燕妮. E-mail: yangyanni@foxmail.com

特点分成不同的亚组（即表型）进行研究。高分辨计算机断层扫描（HRCT）能够很好的测量气道腔、气道壁和肺实质结构变化，已经成为评价 COPD “表型”的一种非侵入性工具^[2-4]。本研究拟通过 HRCT 区分 COPD 的不同表型，比较不同表型患者的临床特征。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 12 月至 2013 年 6 月期间，昆明医科大学第二附属医院呼吸内科并自愿参加研究的 COPD 患者 43 例，性别不限。收集患者的临床症状、体征、血气分析、胸部 CT 检查、肺功能检查。所有患者必须同时符合以下两条标准：（1）符合我国 2011 年修订版 COPD 诊治指南标准的患者。（2）COPD 稳定期，即咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或症状轻微。有以下任一情况者即被排除：（1）肺功能提示限制性通气功能障碍者；（2）具有支气管扩张、活动性肺结核、支气管哮喘、肺部肿瘤、弥漫性肺间质病或反复左心衰病史之一者；（3）全身各系统急性疾病状态。

1.2 HRCT 划分 COPD 不同表型的方法

将正常肺野和 LAA 的界限定为 $< -960\text{HU}$ 。首先进行 10 MM 层厚胸部 CT 扫描，从三个解剖层面进行评价，即主动脉弓上缘，隆突和肺下静脉口水平，分别计算两侧三个层面 LAA 占相应肺野面积的百分比，然后进行相关的评分和分级。COPD 表型的划分：A 型：无肺气肿或存在轻微肺气肿， $\text{LAA} \leq 1$ 级，不考虑是否合并支气管管壁增厚；E 型：存在 $\text{LAA} \geq 2$ 级的肺气肿，不合并支气管管壁增厚；M 型：同时存在 $\text{LAA} \geq 2$ 级的肺气肿和 ≥ 1 级的支气管管壁增厚^[5]。

1.3 肺功能测定

采用德国康讯 PowerCube 的肺功能仪进行测定。测定前常规定标，由专业技术人员按常规操作测定，每项操作程序测定 3 次，选取最佳值。测定指标包括：用力肺活量（FVC）、1 秒钟用力呼气容积（FEV1）、FEV1/FVC 等，与实际值比较计算相应的百分比。常规肺功能检测后，行支气管舒张实验检测，受试者通过定量气雾剂吸入沙丁胺醇 400 μg （葛兰素史克制药），休息 15 min 后，重复检测通气功能。

1.4 痰液中细胞分析^[6]

每份标本均以镊子取痰栓涂片 6~8 张（高倍显微镜下无细胞重叠且每视野细胞数大于 50 个为

合格痰涂片），自然干燥后以甲醇固定，Giemsa 原液与蒸馏水以 2:9 配制成 0.181 8 浓度的稀释液，每张涂片以 1ml Giemsa 稀释液染色 10 min，再以流水水平方向冲洗同样时间，自然干燥后，两次高倍镜下重复计数不同涂片至少四个视野中 400 个有核细胞（上皮细胞除外），并分别计数单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的绝对数，计算出每种细胞的百分比，以每高倍镜视野为单位取均值作为记录数据。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 统计软件，计量资料以均数 \pm 标准差表示，统计方法采用方差分析；计数资料用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

符合入选条件的 COPD 患者共 43 例。其中男性 35 例，女性 8 例。根据评分标准，A 型：12 例；E 型：15 例；M 型：16 例。分别从年龄、性别、开始吸烟的年龄，身体质量指数等方面对三个表型之间有无差异作出比较（表 1）。身体质量指数（BMI）A 型组比 E 型和 M 型显著增高，差异有统计学意义。而开始出现劳力性呼吸困难的年龄，A 型比 E 型显著增高。而在 A 型中从不吸烟的病人比其他两组病人明显增高。A 型接受长期氧疗（LTOT）的患者人数比在 E 表型和 M 表型组少， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义。

2.2 COPD 不同表型的临床症状比较

COPD 患者中，M 型患者大量咳痰症状，排痰性咳嗽症状比其他两型患者患病率高，33.5% 的 M 型患者从未出现过喘鸣，比 E 型显著要低；26.5% 的 M 型患者活动后出现喘息要显著高于 E 型和 A 型患者（ $P < 0.05$ ）；40.0% 的 M 型患者和 44.3% 的 A 型患者不论休息或者活动后都有喘鸣的患病率要高于 E 型患者。MMRC 呼吸困难得分中显示，A 型得分明显低于 M 型患者。

2.3 不同表型 COPD 的肺功能指标比较

在肺功能指标中，A 型病例的 FEV1 指标显著高于 M 型病例， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义，与 E 型病例相比，两组数据差异无统计学意义；FEV1/FVC 指标 A 型病例与 E 型及 M 型相比较，显著大于后两者， $P < 0.01$ ，差异有统计学意义；RV 指标 A 型明显低于 E 型， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义；TLC 指标 M 型和 A 型病例低于 E 型病例， $P < 0.01$ ，差异有统计学意义；DlcoA 型显著高

于 E 型及 M 型, $P < 0.01$, 差异有显著统计学意义; 且 M 型 Dl_{CO} 指标显著高于 E 型, $P < 0.01$, 差异有统计学意义. 支气管舒张实验以后, A 型和 M 型患者的 ΔFEV_1 量, 高于 E 型患者; 而 FEV_1 改变率则 M 型高于 E 型.

2.4 不同表型 COPD 患者痰液细胞的比较

在不同表型 COPD 患者的口痰细胞分布特点主要表现为: A 型及 M 型患者口痰中嗜酸性粒细胞数大于 E 型患者, $P < 0.05$, 有统计学意义. 中性粒细胞, 淋巴细胞, 巨噬细胞含量 3 组无明显差异 ($P > 0.05$).

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是呼吸系统最常见的疾病之一, 由于发病率、致残率及病死率都很高, 已经引

起越来越多学者的关注, 尤其是 COPD 患者对药物治疗效果的不同反应, 以及临床表现的症状的不一致性, 从而对现有的以肺功能为主要评估指标的有效性产生疑问. 如何全面、差异性的评估 COPD 患者的症状, 指导个体化的治疗是面临的主要问题. 表型一般被认为是由基因型决定或环境调节的任何可见的组织结构和功能特点. 临床表型特指与有临床意义的结果相关, 比如症状、治疗的反应和疾病进展和死亡率等^[7]. 如: 频繁加重型^[8], 低体快指数型^[9]、增加功能性呼吸困难型^[10]和运动能力差型^[11]等.

高分辨 CT 由于具有更高的组织分辨率, 能够清楚的显示肺组织的细微结构, 通过重建图像的检查技术来衡量和评估肺实质及气道壁结构, 而且受测试者的影响较小, 是肺功能检查评估的重要补充. 目前通过 HRCT, 区分 COPD 患者以肺气肿为主或以小型气道疾病为主, 这可能揭示重要的发病

表 1 COPD 不同表型患者的基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Characteristics of three phenotypes of COPD ($\bar{x} \pm s$)

| | A 型 (n = 12) | E 型 (n = 15) | M 型 (n = 16) |
|--------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|
| 年龄 (岁) | 68.5 ± 1.5 | 75.5 ± 1.0 | 76.4 ± 1.0 |
| 性别 (女 / 男) | 4/8 | 2/13 | 2/14 |
| BMI (kg/m ³) | 23.9 ± 0.6 | 18.5 ± 0.5 [▲] | 17.0 ± 0.6 [▲] |
| 开始出现呼吸困难的年龄 | 65.7 ± 2.2 | 61.4 ± 1.5 [▲] | 64.4 ± 1.4 |
| 是否从不吸烟 | 5 | 0 | 0 |
| 开始吸烟的年龄 (岁) | 20.5 ± 0.7 | 21.0 ± 0.5 | 22.8 ± 0.8 |
| 是否长期吸氧 (%) | 1(8.3) | 4(26.6) [▲] | 4(25) [▲] |

与 A 型比较, [▲] $P < 0.05$.

表 2 COPD 不同表型的临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The clinical symptoms of three phenotypes of COPD ($\bar{x} \pm s$)

| | A 型 (n = 12) | E 型 (n = 15) | M 型 (n = 16) |
|--------------|--------------|-------------------|------------------------|
| 咳痰 | | | |
| 无痰 (%) | 12.5 | 22.3 | 16.1 |
| 少量咳痰 (%) | 58.3 | 50.5 | 29.0 [●] |
| 大量咳痰 (%) | 29.2 | 26.7 | 54.9 ^{▲●} |
| 咳嗽 | | | |
| 无 (%) | 45.8 | 50.0 | 45.2 |
| 排痰性咳嗽 (%) | 12.5 | 13.3 | 41.9 ^{▲●} |
| 无痰干咳 (%) | 41.7 | 36.7 | 12.9 ^{▲●} |
| 喘息 | | | |
| 无 (%) | 45.5 | 64.5 | 33.5 [●] |
| 活动后出现 (%) | 10.2 | 12 | 26.5 ^{▲●} |
| 静息或活动后均有 (%) | 44.3 | 23.5 [▲] | 40.0 [●] |
| MMRC 评分 | 2.0 ± 0.2 | 3.0 ± 0.2 | 3.4 ± 0.2 [▲] |

与 A 型比较, [▲] $P < 0.05$; 与 E 型比较, [●] $P < 0.05$.

表 3 不同表型 COPD 的肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Pulmonary function in three phenotypes of COPD ($\bar{x} \pm s$)

| | A 型 (n = 12) | E 型 (n = 15) | M 型 (n = 16) |
|--------------|--------------|---------------------------|----------------------------|
| VC (%) | 83.2 ± 3.3 | 90.7 ± 1.8 | 90.0 ± 2.7 |
| FEV1 (%) | 47.5 ± 2.5 | 45.4 ± 1.8 | 42.0 ± 2.2 [▲] |
| FEV1/FVC (%) | 51.6 ± 1.8 | 44.1 ± 1.3 [▲] | 43.5 ± 1.6 [▲] |
| RV (%) | 166.6 ± 6.9 | 188.0 ± 7.1 [▲] | 175.4 ± 7.3 |
| RV/TLC (%) | 51.8 ± 1.8 | 50.3 ± 1.3 | 52.5 ± 1.4 |
| FRC (%) | 116.7 ± 5.4 | 124.3 ± 3.7 | 116.4 ± 5.1 |
| TLC (%) | 110.3 ± 3.1 | 122.1 ± 1.9 [▲] | 112.1 ± 2.2 [●] |
| Dlco (%) | 78.2 ± 3.5 | 49.3 ± 2.1 [▲] | 61.6 ± 2.8 ^{▲●} |
| 吸入 β2 激动剂 | | | |
| FEV1 (mL) | 123.8 ± 21.9 | 102.0 ± 12.2 [▲] | 134.2 ± 18.7 ^{▲●} |
| FEV1 改变率 | 10.8 ± 1.9 | 8.7 ± 1.5 | 11.8 ± 2.4 [●] |

与 A 型比较, [▲] $P < 0.05$; 与 E 型比较, [●] $P < 0.05$.

表 4 不同表型 COPD 患者痰液细胞的比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 4 Sputum cell differentiation in three phenotypes of COPD ($\bar{x} \pm s$)

| 口痰细胞学 | A 型 (n = 12) | E 型 (n = 15) | M 型 (n = 16) |
|-----------------------------|------------------------|--------------|------------------------|
| 细胞总数 (× 10 ⁵ /g) | 82.3 ± 23.5 | 104.1 ± 38.6 | 157.0 ± 42.4 |
| 巨噬细胞 (%) | 12.2 ± 3.7 | 10.4 ± 1.8 | 10.0 ± 0.8 |
| 淋巴细胞 (%) | 4.1 ± 0.7 | 3.6 ± 0.7 | 3.6 ± 0.7 |
| 中性粒细胞 (%) | 74.0 ± 5.6 | 83.6 ± 2.4 | 79.0 ± 4.7 |
| 嗜酸性粒细胞 (%) | 9.7 ± 3.3 [▲] | 2.4 ± 0.7 | 7.5 ± 2.4 [▲] |

与 E 型比较, [▲] $P < 0.05$.

机制和为指导治疗提供帮助^[12]. 目前各国学者们利用 HRCT 评价肺气肿情况的方法主要有 3 种^[13,14]:包括: (1) 定量肺密度法, 是指在呼、吸双相扫描技术下, 利用密度遮盖法 (density mask, DM) 计算全肺的面积变化率; (2) 像素指数法 (pixel index, PI), 设定低于 -960HU 为低衰减区域, 于深吸气末行 HTCT 检查后, 从 3 个解剖层面 (包括主动脉弓上缘水平、隆突水平、肺下静脉口水平) 分别计算 LAA 占相应肺野面积百分比. (3) 局部兴趣区法 (region of interesting, ROI), 是通过测定局部肺密度减低的程度来评估阻塞性肺气肿.

本研究通过运用像素指数法将入选的 COPD 患者分为 A、E 和 M 三种表型, 其中 A 型患者的平均体块指数高于 E 型和 M 型. 所得结果 A 型 COPD 患者体质要好于 E 型和 M 型, 而 E 型与 M 型之间的 BMI 差异无统计学意义. 三组不同表型患者肺功能, A 型患者的肺弥散功能要优于其他两型患者, 可能由于 A 型患者肺气肿改变较少, 且也不一定有气道的重塑. 而支气管舒张试验表明, A 型和 M 型患者对支气管扩张剂的反应要比 E 型患者好, 也就是说这两型患者对支气管扩张剂的

治疗有效性要好. 同样, 在口痰中, A 型和 M 型患者的嗜酸性粒细胞要比 E 型高, 说明有可能这两型患者对吸入性糖皮质激素的治疗有效性, 要优于 E 型患者, 但是这还需要行进一步相关实验去验证.

总之, 本研究通过 HRCT 对 COPD 患者进行分型, 比较了三型之间临床症状、肺功能以及痰液细胞之间的差异, 为进一步探讨 COPD 不同表型之间发病机制奠定基础, 也为 COPD 患者个体化的治疗提供理论依据, 但该课题需要扩大样本量进一步研究.

[参考文献]

- [1] VESTBO J, HURD S S, AGUST A G, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (4): 347 - 365.
- [2] NAKANO Y, MURO S, SAKAI H, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function [J]. Am J

- Respir Crit Care Med, 2000, 162(3 Pt 1):1 102 – 1 108.
- [3] PATEL B D, COXSON H O, PILLAI S G, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(5):500 – 505.
- [4] HASEGAWA M, NASUHARA Y, ONODERA Y, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(12):1309–1315.
- [5] KITAGUCHI Y, FUJIMOTO K, KUBO K, et al. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT [J]. Respir Med, 2006, 100(10):1 742 – 1 752.
- [6] 魏为利, 吕寒静, 杨忠民, 等. 自然痰与诱导痰涂片细胞分类计数比较 [J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(21):1 976 – 1 978.
- [7] HAN M K, AGUSTI A, CALVERLEY P M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5): 598 – 604.
- [8] HURST J R, VESTBO J, ANZUETO A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2010, 363(27):1 128 – 1 138.
- [9] SCHOLS A M, BROEKHUIZEN R, WELING–SCHEEPE–RS C A, et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(1): 53 – 59.
- [10] NISHIMURA K, IZUMI T, TSUKINO M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5–year survival than airway obstruction in patients with COPD [J]. Chest, 2002, 121(5):1 434 – 1 440.
- [11] COTE C G, CASANOVA C, MARIN J M, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6–min walk distance test [J]. Eur Respir J, 2008, 31(3): 571 – 8.
- [12] COXSON H O, ROGERS R M. Quantitative computed tomography of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Acad Radiol, 2005, 12(11):1 457 – 1 463.
- [13] 顾淑一, 李庆云, 万欢英. 高分辨率CT评价慢性阻塞性肺疾病的意义 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(8): 614 – 616.
- [14] 包蒙, 林勇. 高分辨率CT与慢性阻塞性肺疾病表型的关系 [J]. 东南大学学报(医学版), 2012, 31(3):385 – 387.

(2014 – 10 – 03 收稿)

(上接第 47 页)

- ifferentiation and fibrosis in human lens epithelial cells via regulating gremlin and CTGF [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 447(4):689 – 695.
- [7] FEHRHOLZ M, SPEER C P, KUNZMANN S. Caffeine and rolipram affect Smad signalling and TGF–beta1 stimulated CTGF and transgelin expression in lung epithelial cells [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e97 357.
- [8] TROMP J, VAN DER POL A, KLIP I, et al. Fibrosis marker syndecan–1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(3):457 – 462.
- [9] MASCI P G, DOULAPTIS C, BERTELLA E, et al. Incremental prognostic value of myocardial fibrosis in patients with non–ischemic cardiomyopathy without congestive heart failure [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(3):448 – 456.
- [10] MEDVEDEV N V, GORSHUKOVA N K. Pathogenetic significance of interstitial fibrosis in development myocardial dysfunction and chronic heart failure in elderly patients with arterial hypertension [J]. Adv Gerontol, 2013, 26(1): 130 – 136.
- [11] VAN BRAKEL T J, VAN DER KRIEKEN T, WESTRA S W, et al. Fibrosis and electrophysiological characteristics of the atrial appendage in patients with atrial fibrillation and structural heart disease [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2013, 38(2):85 – 93.
- [12] BAYES–GENIS A, DE ANTONIO M, VILA J, et al. Head to head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long–term heart failure risk stratification:ST2 versus galectin–3 [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(2):158 – 166.

(2014 – 05 – 10 收稿)