

支气管扩张症合并不可逆气流阻塞患者的临床特征

蔡仁萍 潘倩倩 吕红霞 吕花营 张俊英 许玉玲

【摘要】 目的 探讨支气管扩张症(简称支扩症)合并不可逆气流阻塞患者的临床特征。**方法** 纳入 2017 年 1 月~6 月于我科就诊的稳定期支扩症患者 60 例,根据应用 β_2 受体激动剂后肺功能中第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC),将其分为可逆气流阻塞组($FEV_1/FVC \geq 70\%$)26 例和不可逆气流阻塞组($FEV_1/FVC < 70\%$)34 例,选取于我院体检中心体检的健康者 10 例作为对照组。比较 3 组受试者的痰液基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平、MMP-9/TIMP-1、肺功能及支扩症严重程度评分(FACED 评分)。不可逆气流阻塞组患者按照随机数字表分为常规治疗组(A 组)和吸入噻托溴铵组(B 组),每组各 17 例。比较 A 组和 B 组患者痰液 MMP-9、TIMP-1 水平、MMP-9/TIMP-1、肺功能及 FACED 评分。**结果** 可逆气流阻塞组、不可逆气流阻塞组及对照组受试者吸烟时间、FACED 评分、MMP-9/TIMP-1、 FEV_1 占预计值的百分比($FEV_1\% \text{ pred}$)、FVC 占预计值的百分比($FVC\% \text{ pred}$)及 FEV_1/FVC 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。其中不可逆气流阻塞组患者吸烟时间和 FACED 评分均高于可逆气流阻塞组($P < 0.05$);不可逆气流阻塞组患者 FACED 评分、痰液 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 均高于可逆气流阻塞组和对照组, $FEV_1\% \text{ pred}$ 、 $FVC\% \text{ pred}$ 、 FEV_1/FVC 均低于可逆气流阻塞组和对照组($P < 0.05$)。治疗前 A 组和 B 组患者 FACED 评分、痰液 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 及肺功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。B 组患者治疗后 FACED 评分、痰液 MMP-9、TIMP-1 均低于同组治疗前, $FEV_1\% \text{ pred}$ 和 $FVC\% \text{ pred}$ 均高于同组治疗前($P < 0.05$);A 组患者治疗后仅 TIMP-1 低于同组治疗前($P < 0.05$),而治疗前后 FACED 评分、痰液 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 及肺功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 B 组患者 $FEV_1\% \text{ pred}$ 和 $FVC\% \text{ pred}$ 均高于 A 组($P < 0.05$)。**结论** 合并不可逆气流阻塞的支扩症患者气道重塑更明显,肺通气功能更差,病情更严重,长期规律吸入噻托溴铵对存在不可逆气流阻塞的支扩症患者有效。

【关键词】 支气管扩张症; 基质金属蛋白酶-9; 基质金属蛋白酶抑制剂-1; 支气管扩张症严重程度评分; 肺功能

支气管扩张症(简称支扩症)是呼吸科较为常见的慢性气道炎症性疾病^[1],该病病程长,肺功能进行性下降,严重影响患者的生活质量,给患者家庭和社会造成沉重的经济负担。支扩症合并不可逆气流阻塞的患病率较高,临床认识不足,对其严重程度缺乏有效评估。既往研究认为基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)参与支扩症患者的气道重塑,导致不可逆性气流阻塞^[2-4]。支扩症严重程度评分(FACED 评分)是目前国际上常用的反映支扩症严重程度及预测未来 5 年病死率的可靠评分系统^[5]。噻托溴铵作为长效抗胆碱能药物,对慢性阻塞性肺疾病的疗效确切^[6-7],支扩症患者同样存在慢性气道炎症和

不同程度气道阻塞,噻托溴铵对支扩症患者是否有效目前尚缺乏相关研究。基于以上理论和研究基础,本研究分为两部分:第一部分比较肺功能表现为可逆气流阻塞和不可逆气流阻塞的两组支扩症患者痰液 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1、FACED 评分及肺功能各项指标的差异;第二部分探讨噻托溴铵在合并不可逆气流阻塞的支扩症患者中的疗效,旨在综合分析支扩症合并不可逆气流阻塞患者的临床特征。

对象与方法

1. 对象:收集 2017 年 1 月~6 月于我科就诊的支扩症患者 60 例,所有患者均处于稳定期且符合 2012 年《成人支气管扩张症专家共识》^[8]中的诊断标准。排除标准:(1)支扩症急性加重期;(2)合并慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等其他呼吸系统疾病;(3)合并严

重的心脏、肝脏及肾脏等其他系统疾病;(4)妊娠期或哺乳期妇女;(5)存在噻托溴铵使用禁忌证;(6)不能随访。根据应用 β_2 受体激动剂后肺功能中第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)/用力肺活量(FVC),将 60 例支扩症患者分为可逆气流阻塞组($FEV_1/FVC \geq 70\%$)26 例和不可逆气流阻塞组($FEV_1/FVC < 70\%$)34 例,选取于我院体检中心体检的健康者 10 例作为对照组。3 组受试者性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。不可逆气流阻塞组患者按照随机数字表分为常规治疗组(A 组)和吸入噻托溴铵组(B 组),各 17 例,其中 A 组男 9 例,女 8 例,年龄 20~75 岁,平均年龄(47.12 ± 9.54)岁,病程 5~30 年,平均病程(18.12 ± 5.71)年,吸烟时间 2~40 年,平均吸烟时间(17.59 ± 6.46)年;B 组男 7 例,女 10 例,年龄 22~72 岁,平均年龄(53.76 ± 13.27)岁,病程 4~32 年,平均病程(17.47 ± 6.23)年,吸烟时间 3~38 年,平均吸烟时间(21.18 ± 6.27)年,两组性别、年龄、病程及吸烟时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过我院医学伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:根据 2012 年《成人支气管扩张症专家共识》^[8],A 组患者接受常规治疗,B 组患者在常规治疗的基础上加用噻托溴铵粉吸入剂,每次 1 粒($18 \mu g$)放入专用装置刺破后吸入,每天 1 次,疗程 12 个月。所有患者均由专业人员指导吸入装置用法,确保足量药物到达肺部,发挥疗效。

(2)痰液 MMP-9 和 TIMP-1 水平检测:所有受试者均于清晨漱口后咳出深部痰液,咳痰困难者给予生理盐水雾化吸入诱导排痰,收集痰液 3~5 ml。将咳出的痰液进行筛选,弃去唾液,涂片合格痰液称重,加入 4 倍体积的 0.1% 二硫苏糖醇溶液充分混合,漩涡振荡器振荡后,用离心机以 2 500 r/min 离心 5 min,收取上清液在 $-70^\circ C$ 冰箱中冰冻保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测痰液 MMP-9 和 TIMP-1 水平,并计算 MMP-9/TIMP-1。

(3)胸部高分辨率 CT(HRCT)检查:应用飞利浦 256 层 CT 机对受试者进行胸部扫描,层厚为 1 mm,层间隔为 1 mm,扫描参数为 140 kV、200 mA,矩阵为 512×512 。采用窗宽 1 500 Hu,窗位 -450 Hu 在飞利浦星云工作站进行测量。胸部 HRCT 检查用于诊断支扩症,并依据支扩症累及肺叶数量由 CT 室专业人员进行评分。全肺看作 6 叶,舌叶和中叶均被视为独立肺叶。

(4)肺功能检查:采用德国格莱特肺功能仪检测

FEV_1 占预计值的百分比($FEV_1\% \text{ pred}$)、FVC 占预计值的百分比($FVC\% \text{ pred}$)、 FEV_1/FVC 、一氧化碳弥散占预计值的百分比($DLCO\% \text{ pred}$)。

(5)FACED 评分:参照 Martinez-Garcia 等^[5]提出的支扩症严重程度评分标准对支扩症的严重程度进行评分, $FEV_1\% \text{ pred} > 50\%$ 为 0 分, $FEV_1\% \text{ pred} \leq 50\%$ 为 2 分;年龄 < 70 岁为 0 分,年龄 ≥ 70 岁为 2 分;下呼吸道无绿铜假单胞菌定植为 0 分,有绿铜假单胞菌定植为 1 分;支气管扩张累及 1 或 2 个肺叶为 0 分, > 2 个肺叶为 1 分;改良呼吸困难指数(mMRC)0~2 级为 0 分,3~4 级为 1 分。FACED 评分范围为 0~7 分,0~2 分为轻度,3~4 分为中度,5~7 分为重度,分值越高,病情越重。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 可逆气流阻塞组、不可逆气流阻塞组及对照组受试者临床资料比较:可逆气流阻塞组、不可逆气流阻塞组及对照组受试者吸烟时间、FACED 评分、MMP-9/TIMP-1、 $FEV_1\% \text{ pred}$ 、 $FVC\% \text{ pred}$ 及 FEV_1/FVC 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 3 组间其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。其中不可逆气流阻塞组患者吸烟时间和 FACED 评分均高于可逆气流阻塞组($P < 0.05$);不可逆气流阻塞组患者 FACED 评分、痰液 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 均高于可逆气流阻塞组和对照组, $FEV_1\% \text{ pred}$ 、 $FVC\% \text{ pred}$ 、 FEV_1/FVC 均低于可逆气流阻塞组和对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2. A 组和 B 组患者临床资料比较:治疗前 A 组和 B 组患者 FACED 评分、痰液 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 及肺功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。B 组患者治疗后 FACED 评分、痰液 MMP-9、TIMP-1 均低于治疗前, $FEV_1\% \text{ pred}$ 和 $FVC\% \text{ pred}$ 均高于治疗前($P < 0.05$);A 组患者治疗后仅 TIMP-1 低于同组治疗前($P < 0.05$),而治疗前后 FACED 评分、痰液 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 及肺功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 B 组患者 $FEV_1\% \text{ pred}$ 和 $FVC\% \text{ pred}$ 均高于 A 组($P < 0.05$),而治疗后 A 组和 B 组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 可逆气流阻塞组、不可逆气流阻塞组及对照组受试者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	吸烟时间(年)	病程(年)	FACED 评分(分)	MMP-9(ng/ml)
可逆气流阻塞组	26	14/12	54.15 ± 11.32	7.85 ± 7.52	16.46 ± 5.98	2.81 ± 0.85	59.62 ± 6.65
不可逆气流阻塞组	34	16/18	50.44 ± 11.87	17.03 ± 8.83 ^a	17.79 ± 5.89	4.53 ± 1.08 ^a	70.94 ± 8.15 ^{ab}
对照组	10	6/4	52.70 ± 17.50	7.50 ± 7.75	-	0.60 ± 0.97	47.90 ± 6.61
χ^2/F 值		0.623	0.654	11.154	-0.861	67.374	42.732
P 值		0.741	0.523	<0.001	0.393	<0.001	0.742

组别	例数	TIMP-1 (ng/ml)	MMP-9/ TIMP-1	FEV ₁ % pred (%)	FVC% pred (%)	FEV ₁ /FVC (%)	DLCO% pred (%)
可逆气流阻塞组	26	97.42 ± 19.12	0.62 ± 0.09	71.38 ± 6.92	72.69 ± 7.31	73.23 ± 7.21	75.15 ± 7.98
不可逆气流阻塞组	34	110.88 ± 22.76	0.70 ± 0.10 ^{ab}	63.03 ± 6.49 ^{ab}	63.68 ± 8.74 ^{ab}	69.79 ± 5.29 ^{ab}	76.56 ± 6.86
对照组	10	70.80 ± 26.53	0.68 ± 0.36	85.60 ± 5.84	86.30 ± 5.03	86.80 ± 6.18	87.20 ± 4.49
χ^2/F 值		27.223	2.634	47.544	34.434	29.224	11.212
P 值		0.081	0.040	<0.001	<0.001	<0.001	0.100

注:与可逆气流阻塞组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

表 2 A 组和 B 组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FACED 评分 (分)	MMP-9 (ng/ml)	TIMP-1 (ng/ml)	MMP-9/ TIMP-1	FEV ₁ % pred (%)	FVC% pred (%)	FEV ₁ /FVC (%)	DLCO% pred (%)
A 组	治疗前	17	4.18 ± 1.13	67.41 ± 8.12	112.65 ± 22.66	0.61 ± 0.10	62.35 ± 5.35	64.47 ± 7.85	70.18 ± 6.39
	治疗后	17	3.88 ± 1.17	66.18 ± 8.68	105.29 ± 23.08 ^a	0.65 ± 0.12	63.18 ± 4.26	64.29 ± 6.39	71.35 ± 5.98
B 组	治疗前	17	4.88 ± 0.93	74.47 ± 6.69	125.12 ± 20.28	0.59 ± 0.10	63.71 ± 7.56	62.88 ± 9.73	69.41 ± 4.08
	治疗后	17	3.94 ± 0.97 ^a	69.12 ± 7.19 ^a	117.06 ± 20.83 ^a	0.61 ± 0.10	67.53 ± 6.60 ^{ab}	68.29 ± 7.89 ^{ab}	72.29 ± 6.36

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与 A 组治疗后比较,^b $P < 0.05$

讨 论

支扩症并非罕见疾病,但在我国并未引起足够关注。支扩症为慢性气道炎症性疾病,长期慢性气道炎症导致气道重塑,进而出现气流阻塞,且气流阻塞呈渐进性加重。支扩症合并不可逆气流阻塞临床认识不足,对其临床特征、严重性评估及早期诊治缺乏系统研究。

支扩症的发病机制尚未明确,既往研究认为潜在致病微生物群、慢性炎症和蛋白分解酶形成慢性、持续、复杂的交互作用,导致支气管树的进行性破坏^[2,9]。由病理性生成及活化增多的 MMP 导致的组织损伤破坏是支扩症的一个特点。MMP-9 是 MMP 家族的一员,TIMP-1 为 MMP-9 的天然抑制剂。正常情况下,MMP-9 和 TIMP-1 在体内维持动态平衡。本研究结果显示,不可逆气流阻塞组患者痰液 MMP-9 和 MMP-9/TIMP-1 均高于可逆气流阻塞组和对照组,而 FEV₁% pred、FVC% pred 及 FEV₁/FVC 均低于可逆气流阻塞组和对照组。呼吸道重塑是造成不可逆气流阻塞的主要病理基础,病理情况下,募集于肺部的多种炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞均能产生 MMP-9,其能分解气道下结缔组织及肺间质成分,还能调节炎症因子及其他蛋白酶的活性,其本身又受 TIMP-1 的抑制而失活。一旦 MMP-9/TIMP-1 失衡,将导致基质破坏,发生呼吸道重塑,从而出现不可逆气流阻塞。本研究中,不可逆气流阻塞组 MMP-9 明显升高,而 TIMP-1 无

相应升高,MMP-9/TIMP-1 比例失衡,其共同参与支扩症的气道破坏,从而导致 FEV₁% pred、FVC% pred 及 FEV₁/FVC 降低,肺通气功能受损。临床发现,合并不可逆气流阻塞的支扩症患者往往喘憋症状更明显,病情更重。金前等^[3]的研究表明,MMP-9 和 TIMP-1 通过不同途径作用于上皮成纤维细胞和平滑肌细胞,使其增殖,引起细胞外基质堆积,从而导致气道重塑,引起气流不可逆阻塞,严重影响患者的治疗效果和预后,与本研究结果一致。

本研究采用 FACED 评分综合评价支扩症患者的病情严重程度及预后,FACED 评分通过 FEV₁% pred、年龄、有无铜绿假单胞菌定植、病变累及肺叶数量及 mMRC 分级 5 个方面对支扩症的严重程度进行评分,该评分较全面且相对简单,容易操作。本研究结果显示,不可逆气流阻塞组 FACED 评分明显高于可逆气流阻塞组及对照组,提示不可逆气流阻塞组患者肺通气功能更差,HRCT 中累及肺叶数量更多,铜绿假单胞菌定植比例高,更容易出现呼吸困难,病情更严重,预后更差。FACED 评分从多维角度,结合患者的临床症状、影像学表现、急性加重风险及细菌定植等情况进行综合评估,结果可靠。由此推测,支扩症患者出现不可逆气流阻塞可作为疾病严重性的标志,提示患者预后较差。对于合并不可逆气流阻塞的支扩症患者,临床应早期识别,高度重视,及时给予相应积极治疗,防止病情进展,提高患者生存率和生活质量。

支扩症的发病机制复杂,病情反复,可遵循的治疗

指南较少。国内部分专家根据欧美颁布的指南发布了支扩症的专家共识^[8],对支扩症的规范诊治起一定的推动作用。但纵观国内,目前临床医师主要是处理支扩症急性加重,对支扩症稳定期的干预较少,无推荐的有效治疗方案。绝大部分情况下,我们只是任由支扩症患者病情逐步进展,至下一次急性加重时再次住院干预,导致肺功能进行性恶化。有统计显示,支扩症患者约有 50% 存在气流受限^[10]。因此,舒张气道是支扩症患者控制病情的重要环节。噻托溴铵作为一种长效支气管扩张剂,在慢性阻塞性肺疾病中的治疗价值已得到公认,其扩张支气管效应持久、强大,安全性亦较高,且通过其抗炎效果可减少气道黏液黏稠程度及分泌量^[11]。近年来,国内外研究者开始关注噻托溴铵等长效抗胆碱能制剂在支扩症患者中的应用^[12-14],探索其有效性。本研究结果显示,B 组患者在常规治疗基础上加用吸入噻托溴铵治疗 1 年后,痰液 MMP-9 明显下降,痰液 TIMP-1 亦相应下降,MMP-9/TIMP-1 比例失衡有所纠正,表明气道重塑有所改善;FEV₁% pred 及 FVC% pred 较治疗前均升高,说明肺通气功能较前好转,FACED 评分较前明显下降,提示患者病情严重程度有所减轻。而 A 组患者治疗后仅 TIMP-1 低于同组治疗前,而治疗前后 FACED 评分、痰液 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 及肺功能指标比较差异均无统计学意义。本研究证实,吸入噻托溴铵治疗对合并不可逆气流阻塞的稳定期支扩症患者有效,可以改善患者气道重塑,提高肺通气功能,减轻病情严重程度。这与苏晓波等^[12]和 Jeong 等^[14]的研究结果一致。

综上所述,合并不可逆气流阻塞的支扩症患者气道重塑明显,肺通气功能差,病情更严重。肺功能检查可以帮助我们及早识别这部分患者。长期规律吸入噻托溴铵能改善该组患者气道重塑,提高肺通气功能,缓

解呼吸困难程度,减轻病情严重程度,改善其预后。

参 考 文 献

- [1] 周玉民,王辰,姚婉贞,等.我国 7 省市 40 岁及以上居民支气管扩张症的患病情况及危险因素调查[J].中华内科杂志,2013,52(5):379-382.
- [2] 蔡仁萍,吕红霞,时海洋,等.不同类型支气管扩张症痰中基质金属蛋白酶-9 及其抑制剂-1 的表达[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2015,9(19):3527-3531.
- [3] 金前,张影清,李国平.MMP-9 及 TIMP-1 在支气管扩张症患者气道中的表达[J].医学研究杂志,2012,41(2):64-68.
- [4] 甄利波,汤军,钱华,等.清金抗扩饮对支气管扩张症模型大鼠肺组织基质金属蛋白酶-9 及其组织抑制物的作用研究[J].中华中医药学刊,2013,5(31):356-358.
- [5] Martinez-Garcia MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score[J]. Eur Respir J, 2014, 43(5):1357-1367.
- [6] 徐海玲.噻托溴铵治疗中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效与安全性分析[J].国际医药卫生导报,2016,22(17):2672-2675.
- [7] 曾惠权,潘春予,霍灿荣,等.噻托溴铵粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效[J].湖南师范大学学报(医学版),2015,12(4):59-61.
- [8] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组.成人支气管扩张症诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(7):485-492.
- [9] Amălinei C, Căruntu ID, Giuscă SE, et al. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions[J]. Rom J Morphol Embryol, 2010, 51(2):215-228.
- [10] Habesoglu MA, Ugurlu AO, Eyuboglu FO. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis[J]. Ann Thorac Med, 2011, 6(3):131-136.
- [11] 李华,方芳.噻托溴铵干粉吸入剂与异丙托溴铵定量气雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病疗效比较[J].海南医学,2017,28(12):2017-2019.
- [12] 苏晓波,王立茵,吴斌,等.噻托溴铵粉吸入剂对支气管扩张稳定期患者的临床效果及安全性研究[J].当代医学,2016,22(30):134-135.
- [13] 廖晓斌,戴志辉,杨勇琼.噻托溴铵在支气管扩张伴阻塞性通气障碍患者中应用价值探讨[J].临床肺科杂志,2015,20(4):743-744,748.
- [14] Jaong HJ, Lee H, Carriere KC, et al. Effects of long-term bronchodilators in bronchiectasis patients with airflow limitation based on bronchodilator response at baseline[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11(1):2757-2764.

(收稿日期:2019-03-11)

(本文编辑:周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床内科杂志》在线投稿须知

《临床内科杂志》实行网上在线投稿,作者登录《临床内科杂志》网站进行投稿,网址:<http://www.lcnkzz.com>

1. 首先注册后点击“作者在线投稿”进行投稿,按照系统提示完成 8 个步骤。

2. 网上投稿成功后,请速将审稿费(每篇文章 50 元)通过邮局汇款至:武汉市武昌区东湖路 165 号《临床内科杂志》编辑部收,邮编:430071,请在汇款单上注明论文编号和第一作者姓名,未收到审稿费的文章不能进入审稿程序。

3. 通过邮局将单位出具的论文推荐信寄至本刊编辑部。作者单位对文稿的真实性和保密性负责,并声明未一稿两投。多作者的文稿署名时须征得其他作者同意,排好先后次序。

4. 作者可根据 E-mail 提示的内容,登陆本刊网站“作者在线查稿”查看稿件处理情况。