

· 临床研究 ·

一种基于肺量计构建的慢性阻塞性肺疾病患者过度充气预测模型

王诗琦¹, 陈幼花², 徐小俊¹, 孙培莉^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210029; ²安溪县医院呼吸与危重症医学科, 福建 泉州 362046

[摘要] 目的: 探讨慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者的症状、运动能力与肺过度充气的关系, 建立基于肺量计测定参数预测 COPD 患者发生过度充气的列线图模型。方法: 招募 COPD 患者和肺功能正常的对照组进行 6 min 步行试验(6-minute walk test, 6MWT), 再根据《慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议》指南将 COPD 组分为过度充气组(39 例)和非过度充气组(62 例)。分析 3 组临床资料、6MWT 和肺功能等资料。使用 Boruta 法联合 LASSO 回归筛选变量, 通过单因素和多因素 Logistic 回归分析 COPD 过度充气的相关因素, 建立预测 COPD 患者发生过度充气的列线图模型, 并评估其预测效果。结果: 与非过度充气组相比, COPD 伴过度充气组患者 6 min 步行距离(6-minute walk distance, 6MWD)更短, 6MWD 占预计值百分比(6MWD%pred)更小, 平均值为(86.74±12.54)%, 并伴随更明显的步行脉氧下降和更重的运动后腿部疲劳症状; 且过度充气组中改良医学委员会呼吸困难指数(modified Medical Research Council dyspnea score, mMRC)≥2 和 COPD 评估测试(COPD assessment test, CAT)≥10 的患者比例更高。Logistic 回归分析结果提示肺活量(vital capacity, VC)($\beta=-2.636$, OR=0.072, 95%CI: 0.022~0.232)、最大呼气中期流量占预计值百分比(maximal mid-expiratory flow of predicted, MMEF%pred)($\beta=-0.147$, OR=0.863, 95%CI: 0.790~0.944)是 COPD 患者发生过度充气的独立预测因素。过度充气组 VC 和 MMEF%pred 的平均值分别为(2.51±0.60)L 和(23.05±6.48)%。据此构建的列线图模型预测 COPD 患者发生过度充气的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.897(95%CI: 0.836~0.957, $P < 0.01$), 校准曲线的平均绝对误差为 0.023。结论: 基于肺量计参数 VC 与 MMEF%pred 构建的列线图模型可以预测 COPD 患者发生过度充气; 当 COPD 患者肺量计检测结果显示存在通气功能障碍, 其参数 VC 和 MMEF%pred 下降预示其合并过度充气的风险增大。这类患者往往运动耐力下降, 症状多, 提示需要临床重点关注。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 过度充气; 6 min 步行试验; 肺功能

[中图分类号] R563.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)04-535-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN241036

A risk prediction model for hyperinflation in patients with COPD constructed based on spirometry

WANG Shiqi¹, CHEN Youhua², XU Xiaojun¹, SUN Peili^{1*}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Anxi County Hospital, Quanzhou 362046, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between symptoms, exercise capacity and hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients; and to try to establish a nomogram prediction model based on spirometry to predict the occurrence of hyperinflation in COPD. **Methods:** COPD patients and controls with normal lung function were recruited to perform the 6-minute walk test (6MWT). The COPD patients were divided into a hyperinflation group (39 cases) and a non-hyperinflation group (62 cases) according to the GOLD guidelines. Clinical data, 6MWT and lung function were analysed in the three groups. Variables

[基金项目] 国家重点研发计划(2018YFC1311900); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJXC23_0707)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: plisun9419@njmu.edu.cn(ORCID: 0009-0001-7966-5886)

were screened by the Boruta algorithm combined with LASSO regression, and the variables were analysed by univariate and multivariate logistic regression, to establish a nomogram prediction model of the occurrence of hyperinflation in COPD patients and to assess its predictive effect. **Results:** Compared to the non-hyperinflation group, patients in the hyperinflation group had a shorter 6-minute walk distance (6MWD), a smaller 6MWD as a percentage of predicted value (6MWD%pred), and a mean 6MWD%pred of (86.74±12.54)%, accompanied by the symptoms of a more severe drop in walking pulse-oximetry and a more severe post-exercise leg fatigue. The hyperinflation group had a higher proportion of patients with mMRC≥2 and CAT ≥10. The results of logistic regression analysis suggested that vital capacity (VC) ($\beta=-2.636$, OR=0.072, 95% CI: 0.022–0.232), Maximal mid-expiratory flow of predicted (MMEF%pred) ($\beta=-0.147$, OR=0.863, 95% CI: 0.790–0.944) were independent predictors of the occurrence of hyperinflation in COPD patients. The mean values of VC and MMEF%pred in the hyperinflation group were (2.51±0.60) L and (23.05±6.48)%, respectively. The area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve of the nomogram model was 0.897 (95% CI: 0.836–0.957, $P < 0.01$). The mean absolute error of the calibration curve was 0.023. **Conclusion:** The nomogram model based on the spirometer parameters VC and MMEF%pred can predict the occurrence of hyperinflation in COPD patients. When ventilatory dysfunction was present on spirometry testing in COPD patients, a decrease in the parameters VC and MMEF%pred predicted an increased risk of combined hyperinflation. These patients tend to have reduced exercise tolerance and are multisymptomatic, suggesting the need for clinical focus. This predictive model provides primary community care with an easy-to-implement, method of assessing patients with COPD and facilitates guidance for individualised treatment and rehabilitation.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; hyperinflation; 6-minute walk test; pulmonary function

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(04): 535-543, 559]

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见且进行性衰弱的呼吸疾病,其特征是呼吸困难和运动耐力下降。呼气流速限制是COPD患者重要的病理生理特征,也是临床使用肺量计诊断COPD的必要条件。而过度充气是COPD患者另一个普遍且持续存在的病理生理特征,可导致患者出现呼吸困难和活动耐力下降。过度充气已被证明是COPD患者运动障碍、急性加重和死亡率升高的预测因子^[1]。静态过度充气定义为静息时肺容量的增加,COPD患者下降的肺弹性阻力和胸壁弹性后坐力不平衡,为了平衡胸壁的向外后坐力,COPD患者在呼气结束后会努力吸气获得更大的肺容积来补偿肺部弹性阻力减少,因而患者的功能残气量(functional residual capacity, FRC)会永久性增加。动态过度充气主要是患者通气增加时呼气时间变长和肺弹性阻力降低带来的呼气驱动压力下降导致的,主要见于COPD急性发作期^[2]。目前临床主要通过体积描记法和气体稀释技术测量肺体积来明确过度充气,但体积描记法和气体稀释技术不易在社区卫生服务中心等基层医疗卫生机构推广使用。随着肺功能呼吸与危重症医学科培训开展,肺量计测定已逐步推广至各级医疗保健场所。虽然肺量计测定通常用于明确有无气道阻塞,但已有研究发现肺量计测定参数(如第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second,

FEV₁)与静态过度充气密切相关^[3]。因此,本研究计划基于肺量计测定参数来构建预测COPD患者过度充气的模型,以此来协助社区等基层医疗场所进行COPD合并过度充气的诊断和管理。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究COPD受试者纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议》(global initiative for COPD, GOLD)指南^[4]中的稳定期诊断标准;②能够完成肺功能检查和6 min步行试验(6-minute walk test, 6MWT)的运动测试。排除标准:①既往诊断合并哮喘;②合并未有效控制或功能失代偿的其他呼吸系统疾病、心血管疾病、糖尿病和甲状腺疾病;③合并严重贫血等影响脉氧监测的疾病。根据GOLD指南将肺功能参数中肺总量占预计值百分比(total lung capacity of predicted, TLC%pred)>120%或残气容积占预计值百分比(residual volume of predicted, RV%pred)>120%合并残气容积与肺总量比值占预计值百分比(residual volume to total lung capacity ratio of predicted, RV/TLC%pred)>120%定义为过度充气组,其余COPD受试者为非过度充气组。对照组入组标准:肺功能正常且能完成6MWT运动测试的受试者。本研究已获得南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(编号:2015-SR-207;

2019-SR-504)并取得患者的知情同意。

本研究共招募了165例在南京医科大学第一附属医院完成肺功能检查和6MWT的受试者,共排除了19例受试者,其中12例受试者缺失6MWT的脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)数据或用药史等相关资料,3例受试者合并未有效控制或功能失代偿的其他呼吸系统疾病、心血管疾病、糖尿病和甲状腺疾病,4例受试者合并哮喘,最后本研究成功纳入COPD受试者101例和对照组受试者45例。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集受试者的一般资料[年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟指数、职业]、药物治疗情况、肺功能检测、改良医学委员会呼吸困难指数(modified Medical Research Council dyspnea score, mMRC)、COPD评估测试(COPD assessment test, CAT)评分以及6MWT(包括SpO₂数据)。对COPD患者的药物情况进行如下分类:Ⅰ表示应用1~2种吸入型长效支气管扩张剂[长效β₂受体激动剂(long-acting β₂ agonist, LABA)、长效抗胆碱能药物(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)],Ⅱ表示联合应用吸入性糖皮质激素和1~2种吸入型长效支气管扩张剂。

1.2.2 肺功能测定

由具备肺功能检查规范化培训合格证书的技师使用德国耶格公司Master Screen IOS脉冲震荡肺功能仪完成肺功能检查,所有受试者的肺功能检查质控严格遵循欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)和美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)的肺功能指南^[5]。COPD受试者进行的肺功能检查包括肺通气、肺分量和肺弥散检查。对照组受试者进行的肺功能检查为肺通气检查。

1.2.3 6MWT和实时SpO₂监测

遵循国际6MWT操作指南进行运动试验,患者佩戴腕表式血氧仪(天津橙意科技有限公司)沿着长度30 m的走廊尽全力来回走6 min,运动试验中如果受试者出现无法忍受的呼吸困难、胸痛或血氧仪出现SpO₂≤80%的报警声或其他受试者自觉无法继续步行的异常症状则中止试验。收集患者试验前的静息SpO₂(SpO_{2rest})、6MWT试验过程中最低SpO₂(SpO_{2L})、最高脉率(maximum pulse rate, PRmax)、6 min步行距离(6-minute walk distance, 6MWD),并进行运动试验前后的Borg呼吸困难评分

和Borg疲劳评分。并计算ΔSpO₂(SpO_{2rest}与SpO_{2L}的差值)、ΔBorg呼吸困难评分、ΔBorg疲劳评分、6MWD占预计值百分数(6MWD%pred)和6 min步行做功(6-minute walk work, 6MWW),6MWD预计值和6MWW计算方式为:男性6MWD预计值(m)=1 140(m)-5.61×BMI(kg/m²)-6.94×年龄(岁),女性6MWD预计值(m)=1 017(m)-6.24×BMI(kg/m²)-5.83×年龄(岁);6MWW(m·kg)=6MWD(m)×体重(kg)^[6-7]。

1.3 统计学方法

应用R 4.2.2软件进行统计分析;正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料和等级资料则以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料采用例数(百分率)[$n(\%)$]表示。正态分布数据采用独立样本 t 检验和方差分析比较组间差异,偏态分布的变量则使用Mann-Whitney U 检验比较组间差异,分类变量采用卡方检验比较组间差异。使用Boruta法联合LASSO回归筛选影响COPD受试者过度充气的变量。采用单因素和多因素Logistic回归分析COPD患者并发过度充气的影响因素。进一步构建预测COPD患者发生过度充气的列线图模型,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并根据曲线下面积(area under curve, AUC)评估模型的区分度。使用Bootstrap1000自抽样内部验证来绘制模型的校准曲线,并绘制决策曲线以评估模型的临床适用性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

本研究共纳入过度充气组39例、非过度充气组62例和对照组45例,3组在BMI和吸烟指数上差异无统计学意义,年龄、性别、肺通气参数和6MWT参数比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。事后比较分析进一步发现,与非过度充气组相比,过度充气组年龄更大,女性占比更高,FEV₁和用力肺活量(forced vital capacity, FVC)更低,6MWD、6MWW更小,步行中的SpO_{2L}明显更低,ΔSpO₂和ΔBorg疲劳评分更高,ΔSpO₂≥4%的人数占比更多(P 均 < 0.001 ,表1)。

2.2 两组COPD患者的临床资料比较

在COPD伴过度充气组和非过度充气组之间进行症状评分比较,mMRC和CAT在两组间差异无统计学意义,但mMRC≥2和CAT≥10的人数占比在两组间比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05);过度充气组患者mMRC≥2的占比为56.41%(22例),

表1 COPD 过度充气组、非过度充气组和对照组的一般资料比较

Table 1 Comparison of general information among COPD with hyperinflation group, non-hyperinflation group and the control group

General information	Hyperinflation group (n=39)	Non-hyperinflation group(n=62)	Control group (n=45)	F/ χ^2	P
Demographics					
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	72.62 \pm 7.74 ^{*#}	68.32 \pm 8.75	66.29 \pm 5.06	7.671	< 0.001
Male[n(%)]	25(64.10) ^{*#}	59(95.16)	39(86.67)	17.688	< 0.001
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.14 \pm 3.01	24.13 \pm 3.22	24.21 \pm 3.02	1.555	0.215
Smoking index					
[pack·year, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	20.00(0.00, 40.00)	30.00(6.25, 40.00)	10.00(0.00, 40.00)	2.381	0.304
Spirometer parameters					
FEV ₁ [L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.27(1.03, 1.49) ^{*#}	1.71(1.54, 1.95) [#]	2.75(2.29, 3.13)	88.917	< 0.001
FVC[L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.30(1.89, 2.97) ^{*#}	2.92(2.63, 3.11) [#]	3.65(3.01, 4.11)	47.223	< 0.001
6MWT					
6MWD(m, $\bar{x} \pm s$)	413.67 \pm 50.25 ^{*#}	479.40 \pm 83.16 [#]	567.41 \pm 66.14	50.705	< 0.001
6MWD%pred(% , $\bar{x} \pm s$)	86.74 \pm 12.54 [#]	91.62 \pm 16.34 [#]	105.82 \pm 13.22	20.572	< 0.001
6MWW(m·kg, $\bar{x} \pm s$)	28 662.45 \pm 5 047.27 ^{*#}	36 261.80 \pm 6 364.97	37 019.91 \pm 5 771.25	26.342	< 0.001
SpO _{2i} (% , $\bar{x} \pm s$)	90.74 \pm 4.27 ^{*#}	92.87 \pm 3.28 [#]	95.56 \pm 2.45	21.785	< 0.001
Δ SpO ₂ (% , $\bar{x} \pm s$)	5.69 \pm 3.26 ^{*#}	4.21 \pm 2.91 [#]	2.16 \pm 1.83	17.860	< 0.001
Δ SpO ₂ \geq 4% [n(%)]	29(74.36) ^{*#}	29(46.77) [#]	10(22.22)	22.826	< 0.001
PRmax(beats/min, $\bar{x} \pm s$)	122.46 \pm 22.65 [#]	116.98 \pm 20.20 [#]	106.18 \pm 21.19	6.596	0.002
Δ Borg dyspnea(scores, $\bar{x} \pm s$)	1.00(0.00, 3.50)	2.00(0.00, 4.00)	0.00(0.00, 1.00)	23.069	< 0.001
Δ Borg fatigue(scores, $\bar{x} \pm s$)	2.00(1.00, 3.25)	0.00(0.00, 2.75)	0.00(0.00, 0.00)	34.814	< 0.001

Compared with the non-hyperinflation group, *P < 0.05; compared with the control group, #P < 0.05.

CAT \geq 10 的占比为 61.54%(24 例), 高于非过度充气组。在 GOLD 分组中, 过度充气组 E 组(即症状多且急性加重风险高)患者更多, 占比为 25.64%(表 2)。

研究发现, 两组肺量计参数中, 除了肺活量占预计值百分比(vital capacity of predicted, VC%pred), 其余参数组间差异均存在统计学意义。两组肺分量参数中残气容积(residual volume, RV)、RV%pred、TLC%pred、FRC、功能残气量占预计值百分比(functional residual capacity of predicted, FRC%pred)、深吸气量(inspiratory capacity, IC)等参数在组间差异均有统计学意义。而在肺弥散参数中, 一氧化碳转移系数占预计值百分比(carbon monoxide transfer coefficient of predicted, K_{co}%pred)两组比较虽差异无统计学意义, 但过度充气组平均值低于非过度充气组(表 2)。

2.2 筛选 COPD 伴过度充气的关键变量

本研究使用 Boruta 算法对 COPD 人口特征和肺量计测定相关参数进行特征选择, 通过生成影子特征并比较其重要性, 筛选出与过度充气相关的关键变量。结果显示, 以下变量与过度充气密切相关: FEV₁、

最大自主通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)、FVC、肺活量(vital capacity, VC)、峰值呼气流速(peak expiratory flow, PEF)、最大呼气中期流量(maximal mid-expiratory flow, MMEF)、吸气峰值流量(peak inspiratory flow, PIF)、最大自主通气量占预计值百分比(maximal voluntary ventilation of predicted, MVV%pred)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in the first second of predicted, FEV₁%pred)、最大呼气中期流量占预计值百分比(maximal mid-expiratory flow of predicted, MMEF%pred)(图 1)。

LASSO 回归用作压缩估计方法, 通过公式化包括惩罚项的优化目标函数来完成变量选择和复杂度调整。通过 Boruta 算法联合 LASSO 回归确定最终用于 Logistic 回归的变量, 包括 VC、FEV₁%pred、MMEF%pred、MVV、PIF(图 2)。

2.3 COPD 伴过度充气的单因素和多因素 Logistic 回归分析

对 Boruta 算法联合 LASSO 回归筛选的变量进行单因素和多因素 Logistic 回归分析, 使用逐

表2 COPD过度充气组和非过度充气组的临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between the hyperinflation group and the non-hyperinflation group in COPD

Clinical data	Hyperinflation group(n=39)	Non-hyperinflation group(n=62)	Z/ χ^2/t	P
QoL parameters				
mMRC[scores, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.00(1.00, 2.00)	1.00(1.00, 2.00)	-1.959	0.050
mMRC ≥ 2 [n(%)]	22(56.41)	20(32.26)	5.749	0.016
CAT[scores, $M(P_{25}, P_{75})$]	10.00(5.00, 14.50)	7.00(3.00, 17.50)	-1.093	0.274
CAT ≥ 10 [n(%)]	24(61.54)	21(33.87)	7.419	0.006
GOLD subgroup[n(%)]			6.249	0.044
A	12(30.77)	13(20.97)		
B	17(43.59)	42(67.74)		
E	10(25.64)	7(11.29)		
Professional farmer[n(%)]	13(35.14)	6(9.68)	8.807	0.003
Inhaled medication[n(%)]			0.036	0.849
I	18(48.65)	33(53.23)		
II	19(51.35)	29(46.77)		
Spirometer parameters				
VC(L, $\bar{x} \pm s$)	2.51 \pm 0.60	3.34 \pm 0.51	-7.458	< 0.001
VC%pred[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	86.00(83.85, 90.80)	88.55(84.70, 93.30)	-1.646	0.100
MMEF[L/s, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.59(0.47, 0.71)	0.91(0.69, 1.12)	-5.637	< 0.001
MMEF%pred(% , $\bar{x} \pm s$)	23.05 \pm 6.48	30.34 \pm 7.20	-5.144	< 0.001
PEF(L/s, $\bar{x} \pm s$)	3.54 \pm 1.33	5.09 \pm 1.23	-5.948	< 0.001
PEF%pred(% , $\bar{x} \pm s$)	55.41 \pm 16.45	67.49 \pm 14.89	-3.812	< 0.001
PIF[L/s, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.86(2.26, 3.73)	4.20(3.62, 4.90)	-4.775	< 0.001
MVV[L/min, $M(P_{25}, P_{75})$]	51.30(45.88, 60.77)	79.47(68.29, 88.79)	-6.187	< 0.001
MVV%pred[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	58.30(53.20, 68.10)	73.55(66.20, 80.12)	-4.513	< 0.001
Lung fractional volume parameters				
RV[L, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.59(3.17, 4.38)	2.34(2.13, 2.60)	-7.202	< 0.001
RV%pred[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	157.30(130.50, 188.05)	92.60(85.65, 103.70)	-8.123	< 0.001
TLC[L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.60(4.71, 6.72)	5.42(4.88, 5.84)	-0.882	0.378
TLC%pred[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	102.80(90.05, 115.60)	83.70(79.25, 89.60)	-5.713	< 0.001
RV/TLC[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	64.64(61.94, 68.00)	43.50(40.93, 46.41)	-8.430	< 0.001
RV/TLC%pred[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	153.50(141.85, 159.90)	108.80(103.03, 112.68)	-8.430	< 0.001
FRC[L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.22(3.40, 4.78)	3.08(2.63, 3.44)	-4.890	< 0.001
FRC%pred[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	132.70(105.60, 158.70)	89.30(77.55, 101.60)	-6.878	< 0.001
IC(L, $\bar{x} \pm s$)	1.53 \pm 0.50	2.31 \pm 0.60	-6.774	< 0.001
IC/TLC($\bar{x} \pm s$)	0.27 \pm 0.08	0.43 \pm 0.09	-8.907	< 0.001
Lung diffusion parameters				
DL _{CO} %pred(% , $\bar{x} \pm s$)	57.01 \pm 15.80	58.30 \pm 16.27	-0.423	0.675
K _{CO} %pred(% , $\bar{x} \pm s$)	70.03 \pm 18.19	75.93 \pm 22.75	-1.365	0.175

QoL: quality of life; PEF%pred: peak expiratory flow of predicted; TLC: total lung capacity; RV/TLC: residual volume to total lung capacity ratio; IC/TLC: inspiratory capacity total lung capacity ratio; DLCO%pred: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide of predicted.

步回归(后向)选出赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)最小的模型进入多因素 Logistic 回归分析,该模型 AIC 为 84.0。结果显示,VC($\beta=-2.636$, OR=0.072, 95% CI: 0.022~0.232)和 MMEF% pred ($\beta=-0.147$, OR=0.863, 95% CI: 0.790~0.944)是 COPD

患者伴过度充气的独立预测因素($P < 0.01$, 表 3)。

2.4 COPD 伴过度充气预测因素列线图模型的构建与验证

基于多因素 Logistic 回归模型构建预测 COPD 过度充气的列线图模型(图 3)。该列线图模型预

测 COPD 伴过度充气 ROC 曲线的 AUC 为 0.897 (95%CI: 0.836~0.957, $P < 0.01$), 灵敏度为 0.846, 特异度为 0.790, 提示该列线图模型具有较好的区分度和诊断效能(图 4)。使用 Bootstrap1000 自抽样内部验证, 绘制该列线图模型的校准曲线, 发现预测值

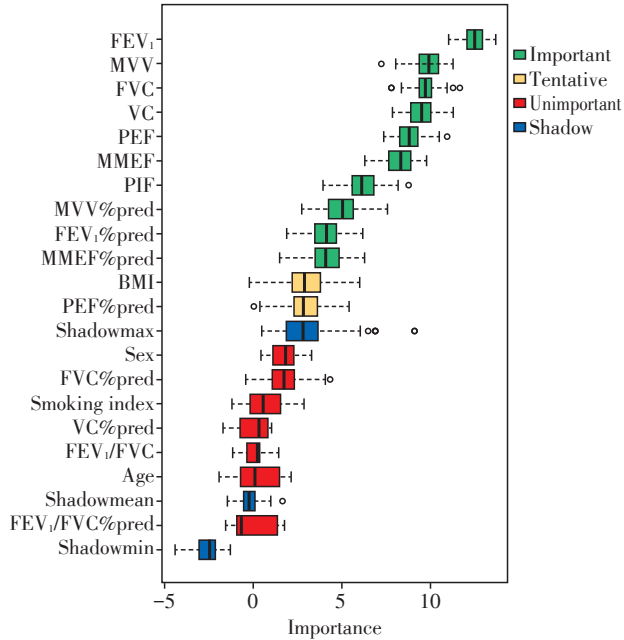


图 1 Boruta 法筛选与过度充气相关的关键变量及变量的相对重要度

Figure 1 Boruta algorithm screening of key variables associated with hyperinflation and relative importance of variables

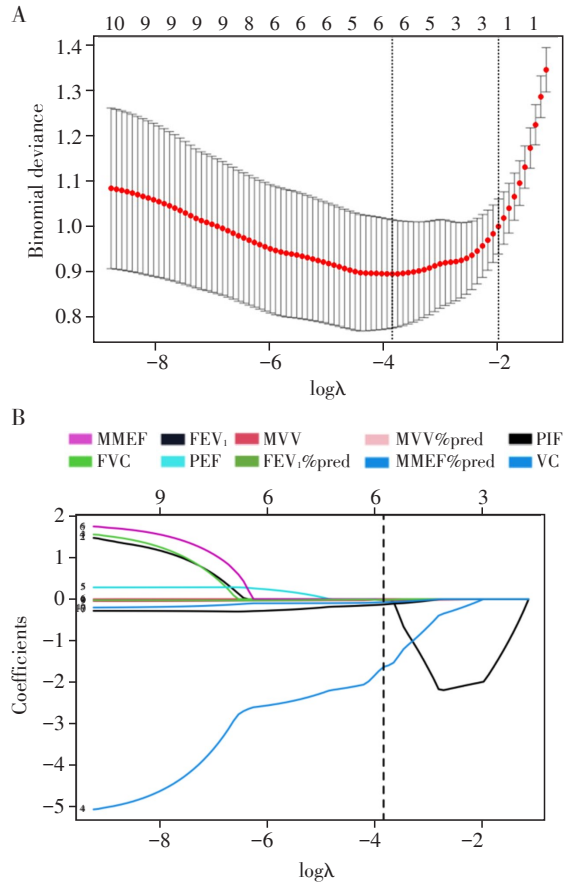


图 2 LASSO 回归的交叉验证图(A)和 LASSO 回归变量选择路径图(B)

Figure 2 Cross-validation plot for LASSO regression(A) and LASSO regression variable selection path plot(B)

表 3 COPD 伴过度充气的单因素和多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Univariate and multivariate logistic regression analyses of COPD with hyperinflation

Variate	Univariate analysis					Multivariate analysis				
	β	SE	Z	P	OR(95%CI)	β	SE	Z	P	OR(95%CI)
VC	-2.683	0.546	-4.912	< 0.001	0.068(0.023-0.199)	-2.636	0.600	-4.394	< 0.001	0.072(0.022-0.232)
FEV ₁ %pred	-0.092	0.030	-3.077	0.002	0.912(0.860-0.967)	-	-	-	-	-
PIF	-0.987	0.234	-4.225	< 0.001	0.373(0.236-0.589)	-	-	-	-	-
MVV	-0.099	0.020	-5.073	< 0.001	0.905(0.871-0.941)	-	-	-	-	-
MMEF%pred	-0.153	0.037	-4.183	< 0.001	0.858(0.799-0.922)	-0.147	0.045	-3.242	0.001	0.863(0.790-0.944)

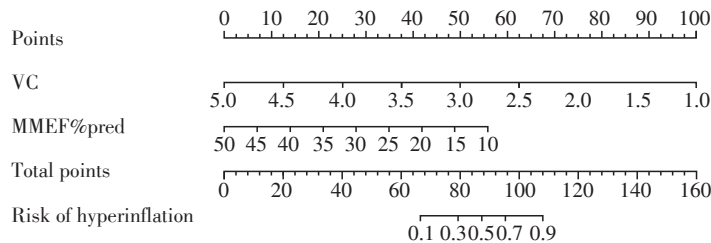


图 3 COPD 伴过度充气预测因素列线图模型

Figure 3 Nomogram model of predictors of COPD with hyperinflation

与实际值符合度的平均绝对误差为0.023,且外部值曲线与理想曲线相接近,说明该模型具有良好的一致性,预测能力较强(图5)。决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的临床实用

性,结果显示,模型的净获益曲线(红色)位于无干预(None,黑色横线)和全面干预(All,灰色斜线)的极端情况之上,说明该列线图模型具有较好的临床适用性和较高的获益性(图6)。

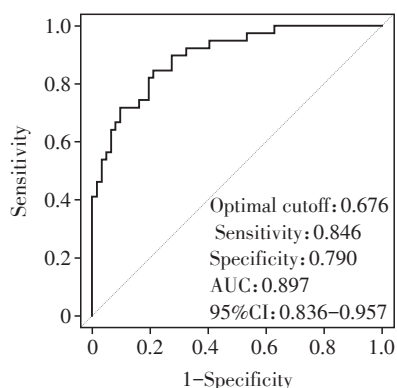


图4 列线图模型预测COPD伴过度充气的ROC曲线
Figure 4 ROC curve for the nomogram model predicting COPD with hyperinflation

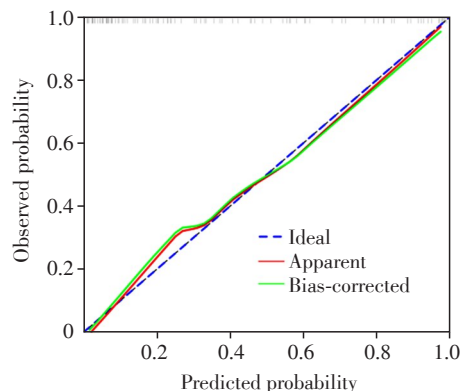


图5 COPD伴过度充气预测模型的校准曲线
Figure 5 Calibration curve of the prediction model for COPD with hyperinflation

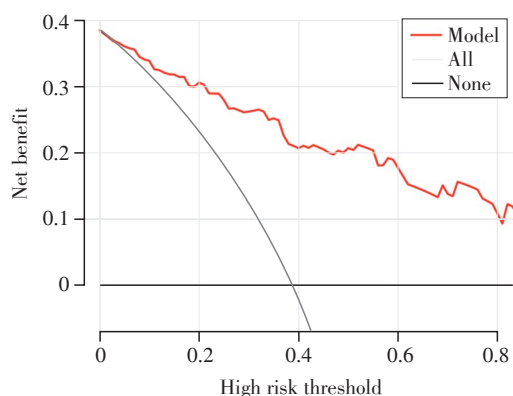


图6 COPD伴过度充气预测模型的临床决策曲线
Figure 6 Clinical decision curve of the prediction model for COPD with hyperinflation

3 讨论

COPD是一种常见的进行性加重的慢性呼吸系统疾病,其特征症状是呼吸困难和运动耐力下降。部分COPD患者持续存在过度充气,主要与肺弹性阻力丧失和呼气时严重的气流受限有关,其肺功能表现为FRC增加和IC降低^[8]。COPD伴过度充气的相关肺功能参数已被证明可预测急性加重和全因死亡率,并与COPD患者的症状和运动耐力密切相关^[9-10]。国家卫生健康委今年发布COPD健康服务规范^[11],要求社区卫生服务中心等基层医疗卫生机构对COPD患者提供每年1次肺功能检查,并及时进行建档、随访评估和分类干预。但基层医疗卫

生机构仅能进行肺量计检查,缺少体积描记设备,对过度充气的诊断和认知较为欠缺。此外,既往研究大多采用心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET)来评估COPD伴过度充气患者的运动耐力受损情况^[12],CPET成本高,基层医院难以开展。因此,本研究通过6MWT评估COPD伴过度充气患者的运动耐力,并计划基于肺量计测定参数来构建COPD伴过度充气的预测模型,以此来协助社区等基层医疗场所COPD伴过度充气患者的诊断和治疗。

本研究共纳入101例稳定期COPD患者,发现与非过度充气组相比,过度充气组女性占比和农民占比较高。此外,过度充气组中13例职业为农民的患者中有10例为女性,这部分患者有常年生物燃料接触史。Ladeira等^[13]开展COPD伴过度充气的前瞻性研究,发现过度充气组女性占比较高,这与本研究结果相似。目前随着国家加强对COPD的慢病管理,COPD病死率正逐年下降,但COPD女性的病死率下降仍较缓慢^[14],女性治疗的效果受肺活量测试普及度低和医学认知匮乏等因素影响^[15]。此外,研究发现教育程度较低的COPD患者具有较高的症状负担和更高的急性加重风险^[16]。因此,更需要基层医疗卫生机构关注教育程度较低的农民患者,尤其是农村女性患者。临床应积极寻找适合基层医疗卫生机构的简易方法来协助诊断过度充气和

本研究发现 COPD 患者 6MWT 中, 过度充气组步行距离更短, 并且伴随步行脉氧下降更多, 运动后腿部疲劳更重。Fermont 等^[17]对 6MWT 的 Meta 分析发现, 不同研究间预测 COPD 患者急性加重或病死率的最佳步行距离阈值并不一致, 且受年龄干扰较大, 因此 6MWT 中评估患者运动耐力的最佳指标为 6MWD%pred。但本研究两组 6MWD%pred 比较差异无统计学意义, 推测这可能与纳排患者时采用的过度充气的截断值较低有关, 若采用更高的截断值可能会产生更明显的差异。另外, 虽然在控制年龄、性别和 BMI 的混杂因素后, 6MWD%pred 指标两组比较差异无统计学意义, 但过度充气组 6MWD 和 6MWT 明显低于非过度充气组, 差异有统计学意义, 提示过度充气组运动耐力较低。这也表明在社区采用 6MWT 评估 COPD 患者不同亚型的运动耐力是较为有效、易实施的方法。Come 等^[18]在肺气肿治疗研究中发现, 对肺减容手术患者分别在基线和手术 6 个月后进行 CPET 检查, 过度充气改善程度与患者改善的氧脉冲 (VO_2/HR) 相关, 表明过度充气的程度影响 COPD 患者的血氧状况, 这与本研究的发现相似。COPD 患者运动时常伴随腿部疲劳症状, 主要是与运动肌肉失调导致的外周肌肉功能障碍^[19]和运动时呼吸功和呼吸肌需氧量增加有关。一项关于重度肺气肿和过度充气患者肺减容术后改变的研究显示, 术后 6 个月患者肌肉质量指数 (fat-free mass index, FFMI) 升高, 且运动能力较前改善^[20]。这表明过度充气可能与肌肉功能障碍有关, 易引发 COPD 腿部疲劳。此外, 本研究中过度充气组 mMRC 评分 ≥ 2 和 CAT 评分 ≥ 10 占比更高, GOLD 分组中属于 E 组较多, 占比为 25.64%, 提示过度充气与 COPD 患者症状多和运动能力降低有关, 与 Vulpi 等^[21]研究结果一致。

COPD 患者的气道结构破坏导致肺弹性阻力明显下降, 用力呼气时周围气道内径缩小或在等压点发生陷闭, 气道阻力显著增加, 肺量计参数表现为 $FEV_1\%pred$ 、 $MMEF\%pred$ 等呼气流量参数下降; 同时小气道的过早陷闭和呼气流速限制共同导致呼气末肺容积升高, 即过度充气, 肺分量参数表现为 RV 、 FRC 等增加。为了改善呼吸困难, 患者往往会采用深慢呼吸。但随着气道阻塞的加重和呼气末肺容积的持续增大, 深慢呼吸仍不能充分改善呼气困难, 患者呼气末肺泡内压不能降至 0, 形成内源性呼气末正压 (intrinsic positive end-expiratory pressure, PEEP_i), IC 、 VC 和 MVV 下降。此外, 过度充气患者

的胸廓往往超过弹性零位, 吸气时弹性阻力增大, 故 PIF 、 IC 、 VC 等反映吸气功能的参数下降。因此临床对 COPD 伴过度充气的患者应及时进行缩唇呼气锻炼的指导, 并在患者呼吸功能失代偿时, 及时应用无创正压通气治疗。本研究采用 Boruta 算法联合 LASSO 回归发现与过度充气高度相关的关键肺量计参数为 VC 、 $FEV_1\%pred$ 、 $MMEF\%pred$ 、 MVV 和 PIF 。社区可用肺量计检查获得这些参数, 数据获取难度低。筛选出关键肺量计参数后, 本研究根据多因素 Logistic 回归模型进一步建立了 COPD 伴过度充气预测模型的列线图。该模型两大参数为 VC 和 $MMEF\%pred$ 。 VC 不仅能反映 COPD 患者肺储备能力和呼吸肌功能, 也能提示 PEEP_i 的形成和吸气能力; $MMEF\%pred$ 反映 COPD 患者小气道阻塞程度和呼气流速限制的状态。这两个参数与过度充气形成机制密切关联。该模型具有较为理想的 AUC (0.897), 且该模型 DCA 曲线的净收益率明显超过两条极端曲线, 说明该模型对基层医生识别和诊断 COPD 伴过度充气有一定的指导意义。

本研究发现 COPD 伴过度充气组肺量计参数 VC 平均值为 (2.51 ± 0.60) L, 明显低于非过度充气组 (3.34 ± 0.51) L, $MMEF\%pred$ 平均值为 $(23.05 \pm 6.48)\%$, 小于非过度充气组 $[(30.34 \pm 7.20)\%]$ 。且过度充气组患者 6MWT 中的运动耐力更差, 并伴随更差的步行脉氧。肺量计参数与 6MWT 及同步脉氧检测在判断 COPD 患者亚型或者严重程度时有指导价值; 中国 COPD 基层诊疗和管理指南^[22]已推荐基层医疗系统广泛应用便携式肺功能仪和 6MWT 联合脉氧检测进行 COPD 的综合诊治管理。若社区医护人员发现 COPD 患者出现 6MWD 下降, 同时伴有指脉氧降低, 甚至出现运动后低氧, 应启动心肺评估初筛流程, 结合临床症状确定其是否为 COPD 高危人群; 并根据肺量计参数 VC 和 $MMEF\%pred$, 确定其是否为 COPD 伴过度充气患者。通过对 COPD 患者的综合评估, 判断其是否为多症状患者或者急性加重风险高, 及时予以相应规范干预治疗, 必要时结合氧疗及呼吸康复治疗。

综上, 本研究首次基于肺量计参数建立 COPD 伴过度充气的预测模型, 以此希望协助提升基层医疗系统在 COPD 诊断、治疗和管理的可实施性和个体化治疗的精准性。

利益冲突声明:

全体作者声明没有利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declared no conflict of interests.

作者贡献声明:

王诗琦负责设计实验、实施研究、采集数据、分析及解释数据、论文撰写;陈幼花和徐小俊负责采集和分析数据;孙培莉负责设计实验、审阅文章、研究经费支持。

Author's Contributions:

WANG Shiqi was responsible for conceiving and designing the experiments, conducting the study, collecting data, analyzing and interpreting the data, and writing the paper; CHEN Youhua and XU Xiaojun were responsible for collecting and analyzing data; SUN Peili was responsible for conceiving and designing the experiments, critically reviewing the intellectual content of the article, and research funding support.

[参考文献]

- [1] VAN GEFFEN W H, KERSTJENS H A. Static and dynamic hyperinflation during severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 1269-1277
- [2] KOOPMAN M, POSTHUMA R, VANFLETEREN L E GW, et al. Lung hyperinflation as treatable trait in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 1561-1578
- [3] DYKSTRA B J, SCANLON P D, KESTER M M, et al. Lung volumes in 4, 774 patients with obstructive lung disease [J]. *Chest*, 1999, 115(1): 68-74
- [4] AGUSTÍ A, CELLI B R, CRINER G J, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(7): 819-837
- [5] STANOJEVIC S, KAMINSKY D A, MILLER M R, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(1): 2101499
- [6] SANTOS C D, SANTOS A F, DAS NEVES R C, et al. Telemonitoring of daily activities compared to the six-minute walk test further completes the puzzle of oximetry-guided interventions [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16600
- [7] DELBRESSINE J M, JENSEN D, VAES A W, et al. Reference values for six-minute walk distance and six-minute walk work in Caucasian adults [J]. *Pulmonology*, 2023, 29(5): 399-409
- [8] LANGER D, CIAVAGLIA C E, ALBERTO NEDER J, et al. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2014, 8(6): 731-749
- [9] YOUNG K A, REGAN E A, HAN M K, et al. Subtypes of COPD have unique distributions and differential risk of mortality [J]. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2019, 6(5): 400-413
- [10] BARROS C F, FELISBERTO R M, NUCCI K C A, et al. Dynamic hyperinflation induced by the 6-minute peg-board and ring test in hospitalized patients with exacerbated COPD [J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0241639
- [11] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发慢性阻塞性肺疾病患者健康服务规范(试行)的通知 [A/OL]. [2024-09-11]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202409/content_6974437.htm
General Office of the National Health and Health Commission. Circular of the General Office of the National Health and Wellness Commission on the issuance of health service specifications for patients with chronic obstructive pulmonary disease (for trial implementation) [A/OL]. [2024-09-11]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202409/content_6974437.htm
- [12] LAVENEZIANA P, DI PAOLO M, PALANGE P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era [J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(159): 200187
- [13] LADEIRA I, OLIVEIRA P, GOMES J, et al. Can static hyperinflation predict exercise capacity in COPD? [J]. *Pulmonology*, 2023, 29(Suppl 4): S44-S53
- [14] YIN P, WU J Y, WANG L J, et al. The burden of COPD in China and its provinces: findings from the global burden of disease study 2019 [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 859499
- [15] GUT-GOBERT C, CAVAILLÈS A, DIXMIER A, et al. Women and COPD: do we need more evidence? [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(151): 180055
- [16] SONG Q, LIU C, CHENG W, et al. Clinical characteristics and risk of all-cause mortality in low education patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Chinese population [J]. *J Glob Health*, 2023, 13: 04163
- [17] FERMONT J M, MASCONI K L, JENSEN M T, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thorax*, 2019, 74(5): 439-446
- [18] COME C E, DIVO M J, ESTÉPAR R S J, et al. Lung deflation and oxygen pulse in COPD: results from the NETT randomized trial [J]. *Respir Med*, 2012, 106(1): 109-119
- [19] CRISAFULLI E, VIGNA M, IELPO A, et al. Heart rate recovery is associated with ventilatory constraints and excess ventilation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(15): 1667-1674

(下转第559页)

- China, 2024, 21(36): 89-93
- [35] SSAMY A C, PATRO B P, JEYARAMAN M, et al. Evaluation of pre-emptive analgesia in total knee arthroplasty during early post-operative periods[J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e41433
- [36] 谈正岗, 王锦文, 周 皓, 等. 术中放置引流对全膝关节置换术后疗效的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(6): 853-859
- TAN Z G, WANG J W, ZHOU H, et al. The impact of intra-articular drains on the efficacy of total knee arthroplasty[J]. *Journal of Nanjing Medical University(Nature Sciences)*, 2024, 44(6): 853-859
- [37] AGGARWAL A, ADIE S, HARRIS I A, et al. Cryotherapy following total knee replacement [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 9(9): Cd007911
- [38] CHEUY V A, DAYTON M R, HOGAN C A, et al. Neuromuscular electrical stimulation preserves muscle strength early after total knee arthroplasty: Effects on muscle fiber size[J]. *J Orthop Res*, 2023, 41(4): 787-792
- [39] FEHRING T K, ODUM S M, GRIFFIN W L, et al. Surgical treatment of flexion contractures after total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2007, 22(6 Suppl 2): 62-66
- [40] SHARMA M, SHARMA S, UPADHYAYA A R. Classification-based management of stiff/ankylosed knees [J]. *Indian J Orthop*, 2021, 55(5): 1158-1174
- [收稿日期] 2024-12-23
(本文编辑: 唐 震)

(上接第543页)

- [20] NEZU K, YOSHIKAWA M, YONEDA T, et al. The change in body composition after bilateral lung volume reduction surgery for underweight patients with severe emphysema[J]. *Lung*, 2000, 178(6): 381-389
- [21] VULPI M R, LIOTINO V, DRAGONIERI S, et al. The association of patient-reported symptoms and clinical and lung function parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable phase [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(6): 637-643
- [22] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南(2024年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2024, 23(6): 578-602
- Chinese Medical Association, Journal of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Branch of Family Medicine, et al. Guidelines for primary care and management of chronic obstructive pulmonary disease in China (2024)[J]. *Chinese Journal of Family Medicine*, 2024, 23(6): 578-602
- [收稿日期] 2024-09-30
(本文编辑: 蒋 莉)