

· 临床研究 ·

非吸烟间质性肺炎患者气道功能状态评估

黄艳¹, 朱毅^{2*}

¹南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)呼吸内科, 江苏 南京 210003; ²南京医科大学第一附属医院呼吸内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:对间质性肺炎患者进行常规肺功能及脉冲振荡(impulse oscillometry system, IOS)肺功能检查,评估患者的气道功能状态。方法:129例间质性肺炎患者与143例对照人群进行了常规肺功能检查和IOS肺功能检查。间质性肺炎患者均为非吸烟的自身免疫性疾病相关性间质性肺疾病(connective tissue disease related interstitial lung disease, CTD-ILD)或伴有自身免疫特征的间质性肺疾病(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)患者。比较两组各项肺功能参数的差异,并分析一氧化碳弥散量(DL_{co})与其他肺功能参数的相关性。结果:间质性肺炎患者中51.2%存在限制性通气功能障碍,2.3%存在阻塞性通气功能障碍。间质性肺炎患者肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、残气量(RV)、肺总量(TLC)低于对照组;第1秒用力呼气量占有所有呼气量的比例(FEV₁/FVC)高于对照组,差异具有统计学意义。残总比(RV/TLC)与对照组相比差异无统计学意义。最大呼气中期流速(MMEF_{75/25})高于对照但差异无统计学意义。各项IOS气道黏性阻力参数在两组之间差异无统计学意义。DL_{co}与VC、1秒用力呼气容积(FEV₁)、MMEF_{75/25}、RV、TLC呈显著正相关,与周边气道阻抗R₅-R₂₀和小气道阻抗R₅-R₁₀呈显著负相关,与FEV₁/FVC无相关性。结论:非吸烟的CTD-ILD和IPAF患者,通气功能障碍以限制性为主,阻塞性通气功能障碍者极少,IOS肺功能对患者肺功能异常的判断没有帮助。随着DL_{co}水平下降和疾病进展,远端气道阻抗有增加趋势,但FEV₁/FVC没有变化,提示CTD-ILD和IPAF患者的小气道阻抗增加不导致气体滞留,无需对小气道功能进行药物干预。

[关键词] 间质性肺疾病;气道功能;肺功能

[中图分类号] R563.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-993-04

doi:10.7655/NYDXBNS20190709

Assessment on the airway function of non-smoking patients with interstitial lung disease

Huang Yan¹, Zhu Yi^{2*}

¹Department of Respiratory Medicine, Nanjing Second Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210003; ²Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objectives:** To assess the airway function of the patients with interstitial lung disease (ILD) using the conventional lung function test and the impulse oscillometry system (IOS). **Methods:** Totally 129 patients with ILD and 143 coughing patients were included for the assessment. The ILD patients were all non-smokers and of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) or interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). Lung function test results were compared between the two groups. Correlations of the diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) with other parameters were analyzed. **Results:** Restrictive and obstructive ventilation dysfunctions were observed in 51.2% and 2.3% of the patients with ILD, respectively. The vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), residual volume (RV) and total lung capacity (TLC) of the patients with ILD were significantly lower than those of the control group, but the forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV₁/FVC) in the ILD patients was higher, which is of statistical significance ($P < 0.05$). Residual volume/total lung capacity (RV/TLC) was similar in two groups ($P > 0.05$). Maximal mid-expiratory flow (MMEF_{75/25}) in the ILD group is higher but the difference is statistically insignificant ($P > 0.05$). IOS airway resistance values are similar in two groups ($P > 0.05$). DLCO is positively correlated with VC, FEV₁, MMEF_{75/25}, RV, TLC ($P < 0.05$), but negatively correlated with R₅-R₂₀, R₅-R₁₀ ($P < 0.05$), and shows no correlation with

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81770031)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhuyi2000@hotmail.com

FEV₁/FVC. **Conclusion:** In non-smoking patients with CTD-ILD and IPAF, the restrictive ventilation dysfunction is overwhelmingly common compared with obstructive dysfunction. IOS is of no value in diagnosing ILD. With the progression of ILD and the declination of DLCO, the measured distal airway resistances using IOS show slight increase, but FEV₁/FVC remain unchanged, suggesting air retention is unlikely and it is generally unnecessary to use bronchodilators during the course of CTD-ILD and IPAF.

[Key words] interstitial lung disease; airway function; lung function test

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(07):993-996]

间质性肺疾病是一类复杂疾病群体的总称,包括原因不明的(特发性)和已知原因的间质性肺疾病,共有200多种类型。临床症状包括咳嗽和喘息。由于其间质累及的特点,肺功能表现主要为限制性通气功能障碍和弥散功能下降。随着疾病的进展,患者常死于呼吸衰竭。近年来,国外文献中常有间质性肺疾病气道累及的影像、病理、肺功能报道,例如马赛克征^[1]、闭塞性细支气管炎、气道高反应性等。鉴于间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD)是一种治疗手段相对有限的疾病,对我国ILD患者气道功能进行探讨,具有一定的科研和临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

研究对象为顺序选择的2014—2016年诊断ILD并在南京医科大学第一附属医院门诊进行肺功能检查的患者129例,平均年龄58岁,男21例(16.3%),女108例(83.7%);以及同一时期因上呼吸道感染所致咳嗽症状入我院门诊并行肺功能检查的患者143例,平均年龄56岁,男38例(26.6%),女105例(73.4%)。ILD组所有患者均为自身免疫性疾病相关性间质性肺疾病(connective tissue disease related interstitial lung disease, CTD-ILD)或伴有自身免疫特征的间质性肺疾病(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)。根据欧洲呼吸病学会和美国胸科学会的官方共识^[2], IPAF的诊断标准为:①存在ILD;②排除其他已知病因;③尚不能确定某一特定的结缔组织疾病(connective tissue disease, CTD)的诊断;④至少具有以下3个特征中的2个特征,即临床表现、血清学表现和形态学表现。两组均排除吸烟者和高分辨率CT表现符合特发性肺纤维化的病例。

1.2 方法

肺功能设备采用德国Jaeger公司生产的肺功能仪和Master Screen脉冲振荡(IOS)肺功能仪。操作者为专业的肺功能室工作人员。在IOS肺功能测定

时,受试者测定时取坐位,紧含咬嘴,使用鼻夹防止漏气;头稍上抬,保持呼吸道开放。双手轻按面颊,防止面颊随脉冲振动。平静呼吸1 min,由电脑自动生成数据^[3]。观察指标包括:肺活量(vital capacity, VC)、1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气量占有所有呼气量的比例(forced expiratory volume in one second / forced vital capacity, FEV₁/FVC)、最大呼气中期流速(maximal mid-expiratory flow, MMEF_{75/25})、最大通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)、峰流速(peak expiratory flow, PEF)、残气量(residual volume, RV)、肺总量(total lung capacity, TLC)、残总比(RV/TLC)、一口气法肺一氧化碳弥散功能(diffusion capacity of the lung for carbon monoxide/single breath, DL_{CO}/SB); IOS肺功能参数包括:5 Hz时的气道阻抗R₅、10 Hz时的气道阻抗R₁₀、20 Hz时的气道阻抗R₂₀、周边气道阻抗R₅-R₂₀、小气道阻抗R₅-R₁₀。上述肺功能参数中, FEV₁/FVC以百分比表示;其余数值均为实际值占预计值的百分比。吸入支气管扩张剂后FEV₁/FVC < 70%为阻塞性通气功能障碍, TLC < 80%为限制性通气功能障碍。IOS肺功能暂无公认的诊断标准,以两组间比较为判断阻抗变化的依据。

1.3 统计学方法

所有数据用SPSS 12.0进行处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组之间比较采用独立样本 t 检验;相关性分析采用Pearson相关分析, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

ILD组中,符合阻塞性通气功能障碍者为2.3% ($n=3$);符合限制性通气功能障碍者51.2% ($n=66$)。

2.1 ILD组与对照组肺功能结果对比

ILD组VC、FVC均低于对照组($P < 0.05$), FEV₁虽低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。ILD组FEV₁/FVC高于对照组($P < 0.05$)。ILD组

MMEF_{75/25} 高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组 MVV 和 PEF 的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ILD 组 RV 和 TLC 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 RV/TLC 差异无统计学意义($P > 0.05$)。DLco/SB 在 ILD 组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 IOS 肺功能呼吸阻抗 R_5 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_5-R_{20} 和 R_5-R_{10} 的差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 间质性肺炎组与对照组肺功能结果对比

Table 1 Lung function results of patients with ILD and controls (%)

观察指标	ILD组	对照组
VC	86.2 ± 18.6*	93.8 ± 15.7
FEV ₁	87.9 ± 19.2	90.1 ± 18.2
FVC	88.3 ± 19.3*	96.0 ± 16.1
FEV ₁ /FVC	82.9 ± 7.1*	79.0 ± 8.8
MMEF _{75/25}	71.4 ± 27.6	67.5 ± 25.6
MVV	85.7 ± 17.4	83.0 ± 19.7
PEF	80.7 ± 20.4	80.9 ± 20.3
RV	93.4 ± 21.6*	109.3 ± 19.8
TLC	81.1 ± 14.3*	92.9 ± 11.9
RV/TLC	115.4 ± 18.8	116.5 ± 18.4
DLco/SB	63.7 ± 19.2*	84.7 ± 15.0
R ₅	175.4 ± 46.0	182.5 ± 69.2
R ₁₀	160.3 ± 40.9	163.1 ± 49.4
R ₂₀	158.5 ± 43.2	160.0 ± 51.9
R ₅ -R ₂₀	271.5 ± 122.3	307.6 ± 278.8
R ₅ -R ₁₀	461.6 ± 280.0	542.5 ± 684.1

与对照组相比,* $P < 0.05$ 。

2.2 ILD组肺功能参数与DLco/SB的相关性

相关性分析显示,DLco/SB 与 VC、FEV₁、FVC、MMEF_{75/25}、MVV、PEF、RV、TLC 呈显著正相关($P < 0.05$);与 RV/TLC 呈显著负相关($P < 0.05$),与 FEV₁/FVC 无相关性;与 R₅-R₂₀ 和 R₅-R₁₀ 呈显著负相关($P < 0.05$,表2)。

3 讨论

一般认为,随着间质性肺疾病的病情进展而产生的胸闷气急症状,主要是由肺功能下降导致,其他原因还可能包括合并存在的肺动脉高压、肺部感染和心功能不全。间质性肺疾病患者的肺功能下降主要表现为限制性通气功能障碍,包括 VC、FVC、PEF、TLC 和 DLco/SB 下降。近年来,间质性肺疾病伴有小气道病变的报道也日益增多,小气道疾病是支气管黏膜下炎症浸润的结果。例如系

表2 ILD组肺功能参数与DLco/SB的相关性

Table 2 Correlation of lung function parameters with DLco/SB in ILD patients

肺功能参数	相关系数	P值
VC	0.71	<0.001
FEV ₁	0.69	<0.001
FVC	0.71	<0.001
FEV ₁ /FVC	-0.12	0.18
MMEF _{75/25}	0.32	<0.001
MVV	0.41	<0.001
PEF	0.39	<0.001
RV	0.38	<0.001
TLC	0.76	<0.001
RV/TLC	-0.31	<0.001
R ₅	-0.01	0.49
R ₁₀	-0.01	0.95
R ₂₀	-0.02	0.81
R ₅ -R ₂₀	-0.20	0.03
R ₅ -R ₁₀	-0.22	0.01

统性红斑狼疮(SLE)可合并小气道病变^[4];类风湿性关节炎患者可出现小气道阻塞、支气管扩张和闭塞性细支气管炎,疾病晚期肺功能检查可出现限制性通气功能障碍和阻塞性通气功能障碍同时存在,且临床表现常难以与慢性阻塞性肺疾病相鉴别^[5];抗 Jo-1 综合征患者可出现混合性通气功能障碍;干燥综合征患者可出现最大呼气流速的降低和过度充气^[6-7]。但这些问题的普遍性、严重性以及是否构成临床上亟待解决的问题并不清楚。特别是ILD患者中常有吸烟者,而吸烟本身也是造成小气道疾病的重要原因。如果排除吸烟因素的干扰,对客观评价ILD患者的肺功能状态无疑将更有意义。

通过对不吸烟的CTD-ILD和IPAF的肺功能研究,发现这些患者的肺功能异常以限制性通气功能障碍为主,TLC<80%预计值者占51.2%。与对照组相比,ILD患者VC、FVC和DLco/SB均降低($P < 0.05$),上述均为限制性通气功能异常的特点。ILD患者阻塞性通气功能障碍的患者仅有2.3%,RV/TLC和对照组基本相同($P > 0.05$),FEV₁/FVC还高于对照组($P < 0.05$),说明这些患者多数不存在气流阻塞。两组PEF和MVV无显著性差异,且数值基本相同,说明PEF和MVV不是区分间质性肺疾病和对照人群肺功能差异的敏感指标。

气道状态的评估,可以分为大气道评估和小气道评估。大气道对通气的意义有限,其口径状态可通过IOS肺功能参数中的R₂₀反映。IOS肺功能的优

势,在于其不依赖患者的主观努力,能更客观地反映患者的气道阻力。ILD组 R_{20} 与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),说明ILD对大气道口径的影响不大。小气道病变由于在导致气流受限中作用更大、更普遍,因而比大气道病变更受关注。常规肺功能结果中的 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $MMEF_{75/25}$ 均可用于评估小气道功能,其中 $MMEF_{75/25}$ 被认为是反映小气道阻力最为敏感的指标。如果TLC增加,则 FEV_1 和 $MMEF_{75/25}$ 的下降多为阻塞性通气功能障碍造成;如果TLC下降,则 FEV_1 和 $MMEF_{75/25}$ 的降低一般认为是限制性而不是阻塞性通气功能障碍的结果。本研究中ILD组TLC下降($P < 0.05$),但 FEV_1 并未明显下降($P > 0.05$), $MMEF_{75/25}$ 甚至还较对照组具有偏高的趋势($P > 0.05$), FEV_1/FVC 高于对照($P < 0.05$),说明其小气道不存在明显的狭窄,甚至可能是扩张的。评估小气道阻力的另一种方法为IOS肺功能^[8]。IOS肺功能中,周边气道阻力 R_5-R_{20} 和远端小气道阻力 R_5-R_{10} 均以ILD组较对照组更低,尽管差异没有统计学意义($P > 0.05$),但提示ILD患者周边气道无明显狭窄。

由于DLco是肺纤维化病变严重程度的重要指标和预后可靠的预测因素^[9],因此可以通过分析其他参数与DLco/SB的相关性来判断各个肺功能参数随着疾病进展的变化趋势。随着弥散功能DLco/SB的下降,VC、 FEV_1 、FVC、 $MMEF_{75/25}$ 、MVV、PEF、RV和TLC均有相应下降($P < 0.05$)。虽然气流受限随病情的发展进一步加重,但仍符合限制性通气功能障碍的特点,即 $MMEF_{75/25}$ 下降伴有更明显的RV、TLC和VC下降。另外,DLco/SB与 R_5-R_{20} 和 R_5-R_{10} 呈显著负相关($P < 0.05$),提示小气道的解剖口径可能随病情加重有缩小的趋势。在其他ILD中也有类似发现^[10]。但该变化并不伴随 FEV_1/FVC 的降低和其他阻塞性通气功能障碍的改变,可能与ILD患者气道顺应性下降有关,即在呼气时气道塌陷的程度较少,因此不易发生阻塞。

综上所述,非吸烟的CTD-ILD及IPAF患者,肺功能主要为限制性通气功能障碍,少有阻塞性或混合性通气功能障碍的病例。即使从更敏感的参数 $MMEF_{75/25}$ 看,这些患者也没有早期小气道阻塞现象。IOS肺功能提示,CTD-ILD和IPAF患者的大、小气道的口径与对照相比,无显著性差异。虽然随着疾病的进展,ILD患者小气道口径有缩小的趋势,但并未产生阻塞性通气功能障碍的倾向。所

以,对于不吸烟的CTD-ILD和IPAF,尚无必要针对小气道阻塞进行治疗。但对于合并吸烟或影像学表现倾向于细支气管病变的患者^[5,11],可能仍需要对其阻塞性通气功能障碍的发生几率和程度进行评估。

[参考文献]

- [1] Nakanishi M, Fukuoka J, Tanaka T, et al. Small airway disease associated with Sjögren's syndrome: clinico-pathological correlations [J]. *Respir Med*, 2011, 105(12): 1931-1938
- [2] 黄慧, 胡立星, 徐作军. 具有自身免疫特征的间质性肺炎的命名及诊断标准(摘译)-欧洲呼吸病学会和美国胸科学会官方共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6): 433-437
- [3] 邹春英, 王晓莲, 吕培中, 等. 脉冲振荡技术结合支气管舒张试验在老年慢性阻塞性肺疾病中的应用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(2): 204-206
- [4] Kim JS, Lee KS, Koh EM, et al. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2000, 24(1): 9-18
- [5] Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21(2): 164-173
- [6] Mandl T, Diaz S, Ekberg O, et al. Frequent development of chronic obstructive pulmonary disease in primary SS-results of a longitudinal follow-up [J]. *Rheumatology*, 2012, 51(5): 941-946
- [7] Nilsson AM, Diaz S, Theander E, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is common in never-smoking patients with primary Sjogren syndrome [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(3): 464-471
- [8] Mikamo M, Fujisawa T, Oyama Y, et al. Clinical significance of forced oscillation technique for evaluation of small airway disease in interstitial lung diseases [J]. *Lung*, 2016, 194(6): 975-983
- [9] Kolb M, Raghu G, Wells AU, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(18): 1722-1731
- [10] Suzuki T, Tsushima K, Kawata N, et al. Estimation using the impulse oscillation system in patients with pulmonary sarcoidosis [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2015, 32(2): 144-150
- [11] Shi JH, Liu HR, Xu WB, et al. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome [J]. *Respiration*, 2009, 78(4): 377-386

[收稿日期] 2018-09-12