DOI:10.16016/j.1000-5404.201503156

论著

哮喘-慢阻肺重叠综合征患者240例临床特征分析

万 敏,唐小婷,张 巧,李海宁,周雪梅,吴 颖,王长征,马千里 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[摘要] **目的** 探讨哮喘-慢阻肺重叠综合征患者的临床特征。**方法** 采用基于医疗信息数据库的回顾性队列研究方法,调取接受治疗随访1年以上,固定气流受限患者信息,按照哮喘、慢阻肺,以及新版2014年哮喘-慢阻肺重叠综合征(asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome, ACOS)联合指南的标准形成三组患者队列,统计队列中ACOS患者的比例、年龄分布;分析比较患者末次随访的气道炎症细胞、肺功能及年化FEV1下降率等临床特征。**结果** 240例初诊特征符合研究标准的患者被纳入分析,按新指南标准分组发现ACOS患者比例为29.17%,以40岁以上年龄患者为主(88.57%),男性患者(61.40%)略多于女性患者,78.58%的患者支气管舒张后第1秒用力肺活量占预计值的比例(postFEV1%pre)在50%以上,其性别组成、中位年龄、肺功能、气道嗜酸性粒细胞炎症患者比例与哮喘患者和慢阻肺患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$),具体数值介于哮喘患者和慢阻肺患者之间。未来风险评估提示虽然ACOS患者年化FEV1下降率与哮喘、慢阻肺患者差异无统计学意义($P>0.05$),但下降的绝对值最大;而且中、重度年化急性加重的发生率也与慢阻肺患者相似,显著高于哮喘患者($P<0.01$)。**结论** ACOS患者的临床特征介于哮喘、慢阻肺之间,而其未来风险更接近于慢阻肺。

[关键词] 哮喘-慢阻肺重叠综合征;临床特征;随访
[中图法分类号] R181.23; R562.25; R563.9 [文献标志码] A

Clinical characteristics of asthma and COPD overlap syndrome: report of 240 cases

Wan Min, Tang Xiaoting, Zhang Qiao, Li Haining, Zhou Xuemei, Wu Ying, Wang Changzheng, Ma Qianli (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characteristics of asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). **Methods** A retrospective cohort of epidemiological cohort study based on our medical information database was performed on the data from those patients with airflow obstruction who were under treatment and followed up for more than 1 year. According to the diagnostic standard of COPD, asthma and ACOS, they were grouped into 3 patient cohorts. The clinical characteristics of ACOS patient cohort were analyzed, including the proportion of patients, age composition, airway inflammation type and lung function at the nearest visit, and the annual decline rate of forced expiratory volume in 1 second (FEV1). **Results** Two hundreds and forty cases were enrolled in this study who met qualifying criteria for the study. ACOS patients was identified covering 29.17%, with more male (61.4%) than female, in which 88.57% were at an age over 40, and 78.58% had postFEV1% pre >50%. There were significant differences in gender composition, median age, lung function and patients proportion of eosinophil inflammation in the airway in the ACOS cohort compared with the COPD cohort and asthma cohort ($P<0.05$), and these values were between those of the other 2 cohorts. Especially, the results of disease future risk assessment showed though the annual decline rate of FEV1 had no significant difference among

[基金项目] "十二五"国家科技支撑计划(2012BAI05B02,2014BAI08B05)
[通信作者] 马千里,E-mail: cqmql@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151009.1610.001.html (2015-10-09)

ACOS cohort, COPD cohort and asthma cohort ($P<0.05$), and the annual decline absolute value of FEV1 was maximum in ACOS cohort. Moreover, the incidence of moderate and severe acute exacerbation of ACOS patients were similar to those of COPD patients, significantly higher than that of asthma patients ($P<0.01$). **Conclusion** The clinical characteristics of ACOS patients are between those of asthma and COPD, and the disease future risk assessment are closer to COPD patients.

[**Key words**] asthma and COPD overlap syndrome; clinical characteristics; follow-up

Supported by the "Twelfth Five-year Plan" of National Key Technology R&D Program (2012BAI05B02, 2014BAI08B05). Corresponding author: Ma Qianli, E-mail: cqmql@163.com

支气管哮喘(简称哮喘)和慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是两种不同的慢性呼吸系统疾病[1-2],但临床中却经常遇到部分患者可能同时具有这两种疾病特征的情况,很难将其划归为两者中的任一种疾病,因此近年国内外研究者将其归入一类新的诊断"哮喘-慢阻肺重叠综合征(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)"[3-5]。2014年哮喘全球防治创议(GINA)和慢阻肺全球防治创议(GOLD)联合发布了ACOS的诊断指南,对于全球的医生关注和研究ACOS提供了基本的参照和规范[3-5]。但是该指南却并非基于充分的循证医学证据而提出,归咎于既往的临床研究中哮喘和慢阻肺患者诊断入组标准的严格界定,导致ACOS患者长期缺乏研究数据,特别是规范随访的纵向研究数据。因此,在指南基础上,识别收集ACOS患者,了解其临床特征,提供更多的循证医学证据,对于加深对这类疾患的认识,以及进一步干预的实施具有重要价值。本研究采用ACOS指南标准,回顾性分析本中心建立的哮喘患者和慢阻肺患者的管理和临床数据库中长期随访的既往拟诊哮喘患者和慢阻肺患者的数据,初步分析ACOS的患者比例及其临床特征,以期为临床医师提供更多的该类患者的疾病特点,并为进一步研究提供有价值的循证医学基础。

1 资料与方法

1.1 研究设计

主要数据来源:使用新桥医院呼吸科标准化慢阻肺和哮喘管理项目数据库中的数据。该数据库覆盖了3 512例拟诊哮喘或者慢阻肺患者的个人信息、基础医疗数据、慢阻肺和哮喘相关评估数据(生活质量、急性加重、依从性、专科治疗等)。研究人群筛选标准:①稳定期肺功能FEV1/FVC<0.7;②随访时间大于365 d;③核心信息(年龄、性别、临床特征信息表、稳定期肺功能检查结果、诱导痰细胞分类、治疗信息、急性加重信息)完整。分组:依据ACOS诊断指南中的评估标准将研究人群分为ACOS、哮喘和慢阻肺三组[1-2,6]。

1.2 终点指标

索引日:患者于稳定期初次完成肺功能检查的时间。研究终点:患者于稳定期末次完成肺功能检查的时间。终点指标:①ACOS在FEV1/FVC<0.7的拟诊哮喘患者和慢阻肺人群中的比例,以及其在各肺功能分级(按照慢阻肺肺功能分级标准)中的比例;②ACOS组相对于哮喘和慢阻肺组患者在"未来风险"方面的差异(包括肺功能下降率,急性加重);③各组患者气道炎症特点。

急性加重分级由于存在不同疾患,因此按照如下方式定义其加重程度。轻度加重:符合急性加重定义[1-2],但未接受全身性皮质类固醇激素和/或抗生素治疗;中度急性加重:需要使用全身性皮质类固醇激素和/或抗生素治疗;重度急性加重:除使用全身性皮质类固醇激素和/或抗生素治疗外,还需要住院治疗。

1.3 统计学分析

计量资料采用$\bar{x}\pm s$或中位数(四分位数间距),计数资料采用频数和相对数进行统计描述。不同组的基本临床特征比较采用两独立样本秩和检验(Wilcoxon检验),将COPD组与哮喘组分别与ACOS组进行比较,而肺功能下降率、急性加重、气道炎症等指标的差异性比较采用多个样本的秩和检验(Kruskal-Wallis检验)。采用SAS 9.0统计软件,倾向指数配对采用stata 10.0进行,采用最邻近匹配。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

共筛选出符合条件的患者240例,包括男性169例,女性71例,40岁以上人群210例(占比87.50%),年龄(57.5±13.6)岁。ACOS组29.17%(70/240),慢阻肺组49.17%(118/240),哮喘组21.67%(52/240)。在40岁及以下人群中,ACOS组占26.67%(8/30),慢阻肺组占10.00%(3/30),哮喘组占63.33%(19/30)。三组患者的年龄构成特点:在ACOS组患者中,年龄大于40岁的患者占比达到88.57%(62/70),慢阻肺组患者年龄大于40岁的比例更达97.46%(115/118),而哮喘组患者中年龄大于40岁

的患者占63.46%(33/52)。提示:哮喘患者的年龄更年轻,ACOS组介于哮喘组和慢阻肺组之间,慢阻肺患者年龄最大($P<0.01$)。慢阻肺患者特应性阳性比例显著低于ACOS或哮喘患者(表1)。

表1 ACOS、慢阻肺、哮喘三组患者基本临床特征

组别	n	性别(男性:女性)	年龄(岁)	随访时间(年)	特应性(%)
ACOS组	70	43:27	56.0(17.0)	2.02(1.61)	60.00
慢阻肺组	118	110:8[b]	65.5(10.0)[b]	2.44(1.81)	8.47
哮喘组	52	16:36[b]	43.0(10.5)[b]	1.87(1.33)	69.23

组别	n	索引日($\bar{x}\pm s$)			
		preFEV1(L)	preFEV1% pre	postFEV1(L)	postFEV1% pre
ACOS组	70	1.60±0.59	56.85±18.36	1.81±0.64	64.44±19.22
慢阻肺组	118	1.17±0.52[a]	43.62±16.63[a]	1.31±0.56[a]	48.89±17.35[b]
哮喘组	52	2.08±0.81[b]	44.02±11.60[b]	2.34±0.81[b]	80.59±17.38[b]

组别	n	药物治疗[n(%)]			
		未使用	ICS/LABA	ICS/LABA+LAMA	其他
ACOS组	70	7(10.00)	53(75.71)	4(5.71)	6(8.58)
慢阻肺组	118	8(6.78)	65(55.08)	32(27.12)	13(11.02)
哮喘组	52	5(9.61)	43(82.69)	2(3.85)	2(3.85)

preFEV1:使用支气管扩张剂前的第1秒用力呼气容积;preFEV1% pre:preFEV1占预计值的百分比;postFEV1:使用支气管扩张剂后的第1秒用力呼气容积;postFEV1% pre:postFEV1占预计值的百分比;ICS:吸入用糖皮质激素;LABA:长效β肾上腺受体激动剂;LAMA:长效毒蕈碱激动剂 a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与ACOS组比较

2.2 不同肺功能分段患者群中ACOS、慢阻肺和哮喘患者的组成情况

按照慢阻肺肺功能严重程度分级的标准,对三组患者在各肺功能分级下的组成情况分析可见:ACOS患者中postFEV1% pre多位于50%~<80%,占54.29%;慢阻肺患者的postFEV1% pre多位于30%~<50%,占54.24%;50.00%哮喘患者postFEV1% pre≥80%。三组患者组内不同分级组成情况见表2,从肺功能的角度来看,哮喘患者更好,慢阻肺患者最差,ACOS患者介于两者之间。

表2 不同肺功能分段中ACOS、慢阻肺和哮喘患者的组成情况[n(%)]

组别	n	postFEV1% pre			
		≥80%	50%~<80%	30%~<50%	<30%
ACOS组	70	17(24.29)	38(54.29)	11(15.71)	4(5.71)
慢阻肺组	118	7(5.93)	40(33.90)	64(54.24)	7(5.93)
哮喘组	52	26(50.00)	24(46.15)	2(3.85)	0(0.00)

按照前述肺功能分级标准,分析不同肺功能分级中,各组患者的组成情况可见:在postFEV1% pre≥80%的气流受限不完全可逆患者中,慢阻肺患者仅占14.00%(7/50);而在50%≤postFEV1% pre<80%的气流受限不完全可逆患者中,ACOS和哮喘共约占60.78%(62/102),慢阻肺患者约占39.22%(40/102);在postFEV1% pre<50%的气流受限不完全可逆患者中,慢阻肺占比达到80.68%(71/88)。提示面对气流持续受限患者群,有近70%使用支气管舒张剂以后FEV1占预计值比例在50%或以上的患者存在哮喘样临床表现(即可能为"ACOS"或者"哮喘")。

2.3 ACOS、慢阻肺和哮喘患者"风险"评估结果

2.3.1 ACOS、慢阻肺和哮喘患者年化FEV1下降情况

三组患者的年化FEV1下降量差异无统计学意义($P=0.660\ 2$)。各患者个体之间的肺功能进展情况差异较大,其中哮喘患者的年化FEV1下降绝对值的标准差达到了255.91 mL(表3)。为避免患者年龄、性别和基线肺功能水平对年化FEV1下降量的影响,我们将ACOS组和慢阻肺组患者年龄、性别和索引日postFEV1%进行倾向指数配对以后,再次评估两组的年化FEV1下降量,亦显示差异无统计学意义(表4)。一方面再次说明ACOS、慢阻肺和哮喘是异质化明显的疾患,另一方面也提示在相对充分的治疗下,三组患者的肺功能进展差异无统计学意义。

表3 ACOS、慢阻肺和哮喘患者FEV1年化下降情况($\bar{x}\pm s$,mL/年)

组别	preFEV1	postFEV1
ACOS组	55.16±205.43	84.39±217.57
慢阻肺组	25.32±141.24	43.49±132.89
哮喘组	13.55±255.91	57.88±201.28
P值	0.746 8	0.660 2

表4 ACOS和慢阻肺组患者倾向指数配对以后的年化FEV1下降情况(mL/年)

指标	ACOS组	慢阻肺组	配对t值	P值
preFEV1	-26.1(191.8)	-10.3(116.0)	-0.754 19	0.453 3
postFEV1	-39.2(175.3)	-31.2(81.4)	-0.881 02	0.381 4

2.3.2 ACOS、慢阻肺和哮喘患者急性加重情况

三组患者发生急性加重的风险差异有统计学意义($P=0.002$,表5),仅14.41%的慢阻肺患者在随访中未发生急性加重,而在哮喘患者中为38.46%,ACOS患者介于慢阻肺和哮喘患者之间为27.14%。年化急性加重次数各组间差异显著,慢阻肺患者最多,哮喘患者最少,ACOS患者居中;按照加重程度进行分层以

后,显示前述差异主要体现在重度急性加重上,而轻度和中度急性加重相似。

表5 ACOS、慢阻肺和哮喘患者年化急性加重情况(次,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	急性加重	轻度急性加重	中度急性加重	重度急性加重
ACOS组	70	0.99±1.18	0.14±0.28	0.72±1.02	0.14±0.39
慢阻肺组	118	1.10±1.14	0.17±0.31	0.77±1.03	0.16±0.26
哮喘组	52	0.64±0.78	0.14±0.32	0.47±0.73	0.03±0.15
P值		0.004 4	0.289 2	0.065	0.000 2

2.3.3 ACOS、慢阻肺和哮喘患者气道炎症特点 气道炎症类型是哮喘和慢阻肺的重要差异,我们对ACOS、慢阻肺和哮喘患者的诱导痰细胞分类进行了汇总分析。哮喘患者中EOS% >3%的患者数相对更多(P=0.004 6),余差异无统计学意义(P>0.05,表6)。推测可能是受研究人群超过80%接受抗炎治疗的影响。

3 讨论

ACOS被描述为同时具有哮喘和慢阻肺的临床特征,然而这类患者在既往的大多数研究中均被排除。例如以评价药物治疗安全性和有效性的研究中,针对哮喘的研究通常会将慢阻肺作为排除标准,而针对慢阻肺的研究则通常会将哮喘作为排除标准,因此事实覆盖这类同时具有哮喘和慢阻肺特征的患者群的研究极少,对其临床特征、现有药物治疗的反应、疾病进展的特点等的了解不多。同时,由于缺乏诊断ACOS的统一标准,ACOS的患病率也存在很大的差异。Shaya等[7]利用美国的医疗救助系统中的数据进行分析发现,在6 059例以慢阻肺为主要诊断的患者中,约43%同时被诊断过哮喘,而以哮喘为主要诊断的患者中46%被诊断过慢阻肺。有研究甚至提出在55岁以上的慢阻肺或者哮喘人群中,两病合并的比例高达63%[8]。当然,由于缺乏统一的诊断标准,这些研究的结果其实缺乏横向比较的可比性。经过多年的争议,随着ACOS联合指南的发布[1-2],全球的研究者终于可以基于相同的标准对ACOS进行研究,丰富对ACOS的认识。

本研究为基于专病医疗数据库的回顾性队列研究,尽管为一回顾性分析,但是数据来源基于本中心长期标准化慢阻肺和哮喘管理项目,采集过程由一个包含慢病管理医生、护士和技师的专职团队完成,可以高效、高质地为研究感兴趣的临床问题提供数据支撑。

研究发现,在postFEV1/FVC <0.7的慢阻肺和哮喘患者群中,ACOS约占29.17%,其中位年龄介于慢阻肺和哮喘患者群之间;按照40岁分界,ACOS的占比相似,但是在40岁及以下人群是以哮喘患者为主,大于40岁人群则以慢阻肺为主;考虑到postFEV1/FVC <0.7这样一个前提,40岁以上患者占比高达87.50%。值得关注的是,参考慢阻肺肺功能分级标准,将处于不同FEV1水平患者进行分析可见,在postFEV1% pre≥50%的患者中慢阻肺仅占30.92%,而在postFEV1% pre <50%的患者群中,慢阻肺占比可达80.68%。提示面对气流持续受限患者,如果使用支气管舒张剂以后FEV1占预计值比例在50%或以上的患者中,近70%的患者都有哮喘样临床表现,这在拟定治疗方案时应引起重视。按照当前指南,哮喘治疗以抗炎为核心[2],不主张单用支气管扩张剂;而慢阻肺的治疗则以支气管扩张剂为核心[1],主要根据未来风险进行抗炎和/或支气管扩张剂的联合应用。对于ACOS患者,目前的治疗推荐是基于其包含两种疾病临床特征的特点,兼顾哮喘和慢阻肺的治疗,即同时应用抗炎和支气管扩张治疗[1-2,9-10]。在临床实践中,对postFEV1/FVC <0.7,而postFEV1% per≥50%的患者,应高度警惕哮喘或合并哮喘的患者,慎重对这类患者单独应用支气管舒张剂治疗,或者在难以鉴别的情况下以抗炎剂为导向进行初始治疗,再根据治疗反馈进行调整;尤其新诊断患者,常因症状加重而到院就诊[11],其肺功能水平可能相较本研究中稳定期患者更低,通过单次就诊过程进行鉴别更为困难,因此治疗方案的确立更需谨慎。

对所有慢性疾病来说,如何减少未来风险都是疾病管理的重要目标。对哮喘、慢阻肺以及合并这两者特点的ACOS来说,其未来风险主要就是肺功能的进展和急性加重事件。既往研究似乎提示ACOS患者相

表6 Kruskal-Wallis检验ACOS、慢阻肺和哮喘患者诱导痰细胞分类情况

组别	n	EOS%	EOS% >3%[n(%)]	NEU%	NEU% >65%[n(%)]	MON%	LYM%
ACOS组	70	0.10(2.30)	17(24.29)	66.80(19.50)	41(58.57)	27.00(16.40)	3.60(1.00)
慢阻肺组	118	0.00(1.20)	13(11.02)	65.75(11.80)	63(53.39)	28.20(11.50)	3.95(1.50)
哮喘组	52	0.50(4.30)	16(30.77)	65.20(20.00)	26(50.00)	27.00(13.50)	3.60(1.90)
P值		0.108 8	0.004 6	0.906 6	0.625 2	0.629 8	0.260 9

EOS%:嗜酸性粒细胞百分率;NEU%:中性粒细胞百分率;MON%:单核-巨噬细胞百分率;LYM%:淋巴细胞百分率

较哮喘和慢阻肺肺功能进展更快,急性加重事件更多[8,12]。因此我们评估了这类患者的肺功能进展和急性加重的情况。分析结果显示,尽管ACOS、哮喘和慢阻肺患者的年化FEV1下降量相差很大,但各组间无显著差异,且即使在匹配了患者基线临床特征以后,ACOS和慢阻肺患者之间也无显著差异。分析发现慢阻肺患者更易发生急性加重,尤其是重度急性加重。当然,本研究人群80%以上接受了1年以上规律的ICS/LABA治疗,这些结果并不能说明ACOS患者与慢阻肺和哮喘患者的疾病自然进程的特点一致。分析年化FEV1下降量各组间差异无统计学意义的原因,可能是因为研究人群选择的关系,也可能是三组患者在充分治疗的前提下,在2年左右评估期内,其肺功能进展速度确实无显著差异。这也似乎提示通过现有治疗手段,ACOS患者也可以得到对哮喘和慢阻肺患者治疗的相似疗效,在缺乏ACOS治疗研究的情况下,对如何选择ACOS患者的治疗提供了一些参考。

综上所述,本研究回顾数据库,形成ACOS、慢阻肺和哮喘患者队列,分析其临床特征信息以加深对ACOS患者特点的了解。发现拟诊哮喘和慢阻肺的持续气流受限患者中,29.17%的患者为ACOS患者;而在慢阻肺postFEV1%pre≥50%患者中,约70%患者包含哮喘样临床特征;在治疗的情况下,ACOS、慢阻肺和哮喘患者的年化FEV1下降量显示,慢阻肺患者急性加重风险更高,哮喘患者嗜酸性粒细胞气道炎症患者比例更高。同时合并哮喘和慢阻肺临床特征的ACOS患者在临床实践中并不鲜见,其临床特征、药物治疗的安全性和有效性仍然值得进一步研究。

参考文献:

[1] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD[R]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2015. Available from: http://www.goldcopd.org/.

[2] Global Strategy for Asthma Management and Prevention[R]. Global Initiative for Asthma (GINA), 2014. Available from: http://www.ginasthma.org/.

[3] Barrecheguren M, Miravitlles M. Asthma-COPD overlap syndrome from a COPD perspective[J]. Europ Respir News, 2013, XXI(82): 100-107.

[4] Louie S, Zeki A A, Schivo M, *et al*. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2013, 6(2): 197-219.

[5] Zeki A A, Schivo M, Chan A, *et al*. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly[J]. J Allergy (Cairo), 2011, 2011:861926.

[6] 孙永昌. 哮喘-慢阻肺重叠综合征指南解读[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(4): 325-329.

[7] Shaya F T, Dongyi D, Akazawa M O, *et al*. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population[J]. Chest, 2008, 134(1):14-19.

[8] Gibson P G, Simpson J L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?[J]. Thorax, 2009, 64(8):728-735.

[9] 张海琴, 程齐俭, 万欢英. 支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的诊治进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(2): 219-222.

[10] DiSantostefano R L, Li H, Rubin D B, *et al*. Which patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from the addition of an inhaled corticosteroid to their bronchodilator? A cluster analysis[J]. BMJ Open, 2013, 3(4): e001838.

[11] 吴颖, 万敏, 张巧, 等. 导致新诊断慢性阻塞性肺疾病患者就诊的主要原因及其气道可逆程度观察[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版, 2011, 4(5):365-372.

[12] Hardin M, Silverman E K, Barr R G, *et al*. The clinical features of the overlap between COPD and asthma[J]. Respir Res, 2011, 12:127.

(**收稿**:2015-03-23;**修回**:2015-06-15)

(编辑 邓强庭)