

• 综述 •

慢性阻塞性肺疾病急性加重的临床意义

李建生 王明航

【关键词】肺疾病,阻塞性,慢性; 急性加重; 临床意义

慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重(AECOPD)特征是患者的呼吸困难、咳嗽和(或)咯痰出现了超常的变化,需要对治疗进行调整^[1]。COPD患者常经历急性加重,每一次发作将加重疾病并促进疾病的发展,AECOPD的程度和频率均可以加重基础疾病^[2],COPD患者1年内平均出现1~3次急性加重,可导致患者病死率增高。因此,AECOPD是COPD的重要评价指标,对急性加重预防和医疗资源利用的评估是COPD治疗的重要目标。现就近年AECOPD对临床和卫生资源的影响及其意义进行综述,以期为加强对急性加重在COPD疾病发展和疗效评价方面的意义认识的提高提供依据。

1 AECOPD 发作与肺功能减低的关系密切

呼吸困难是COPD患者的最常见症状,常因急性加重时症状加重而求助医疗。肺功能特别是气流阻塞的恶化促进呼吸困难的发生发展^[3]。肺功能的平均变化幅度较小(接近基线的5%),基于日记卡记载症状变化的大部分急性加重不需要临床治疗,肺功能变化幅度较大的患者则需要临床治疗。在院外因急性加重而需要治疗并且肺功能恢复接近发病前水平的患者,肺功能减低首次基线的20%;因急性加重而需要住院治疗的患者肺功能丧失发病前的30%^[4,5]。因此,需要治疗的急性加重对患者的健康状态有着重要的影响。

2 AECOPD 促进疾病的进展

一些证据表明,COPD频繁的急性加重可加重肺功能的减低,加速疾病的进程。一项对109例中重度COPD患者的研究表明,频繁急性加重超过每年

基金项目:河南省高校新世纪优秀人才支持计划(2006HANCET-05)

作者单位:450008 郑州,河南中医学院老年医学研究所

作者简介:李建生(1963-),男(汉族),河南省人,教授,博士生导师(Email:ljjs@371.net)。

2.29次的患者,其1秒用力呼气容积(FEV1)每年降低超过8ml、最大呼气流率(PEFR)减低2.2L/min的情况较非频繁发作(每年少于2.29次)的患者更为显著^[6]。因此,预防或减少急性加重的次数对疾病长期临床病程的影响具有益处。

3 AECOPD 影响疾病的恢复

对中重度COPD(FEV1为0.42)患者的研究表明,急性加重发作与PEFR急速降低一致,发作后的PEFR恢复逐渐持久,PEFR恢复到基线水平的平均时间为6d,75%的患者需要39d才能完全恢复^[2]。Seemungal等^[7]研究了症状和肺功能变化与AECOPD的关系以确定影响加重恢复的因素,结果表明,对101例中重度COPD(FEV1为0.42)患者进行队列研究2.5年,共有504次急性加重发作;每日记录患者的PEFR,采用日记卡记录呼吸道症状变化,测量34例患者肺功能。结果显示,急性加重发作前,呼吸困难、咽痛、咳嗽、感冒等症状加重,但是肺功能无显著变化;发作时PEFR显著降低与加重的呼吸困难($P=0.014$)和感冒症状($P=0.047$)或气喘($P=0.009$)有关;PEFR的平均恢复时间为6d(1~14d),症状总积分恢复时间平均为7d(4~14d);35d时PEFR完全恢复到基线值者占75.2%,91d时7.1%的PEFR未恢复;91d时404例急性加重者PEFR完全恢复到基线值;急性加重发作时呼吸困难和感冒症状的加重与PEFR恢复时间延长有关。表明急性加重的症状变化尚不能密切反映肺功能的变化,症状的加重可以预测到急性加重,呼吸困难或感冒症状显示了更为严重的特征,AECOPD重要组成部分的恢复是不完全的。

4 AECOPD 降低患者生存质量

AECOPD的程度和频率严重影响患者的生存质量。在gemifloxacin治疗慢性支气管炎加重长期结局研究(GLOBE)项目中,采用随机双盲对照试验研究抗生素的效果,438例患者接受

gemifloxacin 320mg,每日1次、连续5d(214例)或clarithromycin 500mg,每日2次、连续7d(224例),随访26周。采用圣桥治呼吸疾病问卷(SGRQ)测量患者基线以及治疗后4、12和26周的生存质量。结果显示:急性加重时SGRQ总积分明显降低严重(总积分差值5.4, $P=0.002$);4周时SGRQ的总积分改善显著($P=0.0001$),不再有急性加重发作的患者SGRO总积分继续明显改善;至26周时两组的差值为9.6;无进一步急性加重患者的SGRQ积分在4~12周时进一步改善了4.1。表明单一感染的慢性支气管炎的急性加重(AECB)对健康状况有明显的影 响,即使无再次发作的患者恢复也需较长时间;6个月内再次发作明显减少,病情恢复;加强能够减少频繁急性加重的治疗,可明显提高患者的健康状况^[8]。

其他的相关临床研究也显示出了AECOPD发作频率与生存质量的关系。欧洲的吸入类固醇治疗COPD研究(ISOLDE)通过数据分析以证实fluticasone propionate(FP)对健康状况的影响是否是通过降低急性加重发作的结果。表明应用FP能够减低急性加重的发作频率,提高患者的健康状况。采用SGRQ测量了613例中重度COPD患者3年健康状况,根据患者急性发作的频率将其分为无发作91例、非频繁发作(每年少于1.65次)285例和频繁发作(每年大于1.65次)235例3组。结果显示,频繁发作与SGRQ总积分恶化有关,并为独立危险因素,健康状况的减低可以更为迅速地表明发作频率和肺功能减低与SGRQ积分降低有关,并为独立危险因素。表明了FP改善COPD健康状况的效果主要归因于降低急性加重发作频率^[9]。Seemungal等^[10]对72例COPD患者进行了为期1年的PEFR和日常呼吸系统症状观察,应用SGRQ测定患者生存质量,采用急诊(报告的急性加重)或每月日记卡的资料(未报告的急性加重)

监测急性加重。结果,其中 61 例(占 87%)患者有 190 次急性加重,93 次(占 51%)是报告的;报告和未报告的两组间主要症状(气短、痰量、或脓痰)或生理参数比较差异无显著性;急性加重时平均 PEFR 减低 6.6 L/min。在将患者分为非频繁加重(0~2 次)或频繁加重(3~8 次)两组后显示,频繁加重组 SGRQ 总积分及其各组成积分均明显高于非频繁加重组,即总积分的平均差值为 14.8 ($P < 0.001$),症状积分的平均差值为 23.1 ($P < 0.001$),活动积分的平均差值为 12.2 ($P = 0.003$),但是 PEFR 的减低在两组间差异并无显著性。频繁加重的预测因素为日常咳嗽 ($P = 0.018$)、日常喘息 ($P = 0.011$)、日常咳嗽和咯痰 ($P = 0.009$)以及前 1 年的症状频繁加重 ($P = 0.001$)。结果提示,患者的生存质量与 COPD 频繁急性加重有关。关于生存质量与经历急性加重的关系方面,也有其他类似的研究报道^[11-13]。

5 AECOPD 严重增加患者的经济负担

COPD 严重急性加重会给患者造成巨大的经济负担。美国的医疗费用中,COPD 住院治疗是最大的医疗资源支出,在这种疾病的整体医疗费用中接近 70%,有接近 20%的 COPD 患者支出的治疗费占有所有支出的 80%^[14]。2003 年美国有 60 多万 COPD 住院患者,平均住院日为 5 d,每次住院平均费用有 1.6 万多美元,共计费用约 100 亿美元^[15]。

医疗费用与疾病严重程度显著相关。基于疾病的严重程度,在药物、氧疗、实验室检查和诊断、门诊和急诊治疗、住院等所有费用均增加,其中住院治疗费用占大部分^[16]。一旦 COPD 患者住院治疗,将具有再次住院或死亡的高危险因素。在一项队列研究中,22 620 例曾经出院的 COPD 患者就有 5 654 例再次住院(占 25%),在 1 年的随访中死亡 2 455 例(占 11%)^[17]。在另一项 1 016 例 COPD 住院患者治疗结果和风险预测及优先选择的研究(study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatment, SUPPORT)中,出院后 6 个月内有 44%(446 例)的患者再次住院,其中 33%的患者死亡^[18]。

总之,AECOPD 是严重的临床事件,可严重降低患者的生存质量并历经数周或数月才缓慢恢复,频繁急性加重

的 COPD 患者生存质量恶化更为迅速;急性加重发作与肺功能的迅速降低有着密切联系,能加速疾病的自然进程。急性加重患者的经济负担加重,住院治疗费用较高,严重的频繁急性加重更多需要住院治疗。COPD 患者一旦住院治疗,患者存在较高再次住院或死亡的危险。因此,预防 COPD 的急性加重和由此所需要的住院治疗,是防治严重 COPD 的主要目标。

参考文献:

- 1 Celli B R, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper [J]. *Eur Respir J*, 2004, 23 (6): 932-946.
- 2 Jones P W, Willits L R, Burge P S, et al. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Eur Respir J*, 2003, 21 (1): 68-73.
- 3 Parker C M, Voduc N, Aaron S D, et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26 (3): 420-428.
- 4 Niewoehner D E, Erbland M L, Deupree R H, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, department of veterans affairs cooperative study group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (25): 1941-1947.
- 5 Davies L, Angus R M, Calverley P M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 1999, 354 (9177): 456-460.
- 6 Donaldson G C, Seemungal T A, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2002, 57 (10): 847-852.
- 7 Seemungal T A, Donaldson G C, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161 (5): 1608-1613.
- 8 Spencer S, Jones P W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis [J]. *Thorax*, 2003, 58 (7): 589-

593.

- 9 Spencer S, Calverley P M, Burge P S, et al. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2004, 23 (5): 698-702.
- 10 Seemungal T A, Donaldson G C, Paul E A, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157 (5 Pt 1): 1418-1422.
- 11 Doll H, Grey-Amante P, Duprat-Lomon J, et al. Quality of life in acute exacerbation of chronic bronchitis: results from a German population study [J]. *Respir Med*, 2002, 96 (1): 39-51.
- 12 Osman I M, Godden D J, Friend J A, et al. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 1997, 52 (1): 67-71.
- 13 Fan V S, Curtis J R, Tu S P, et al. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases [J]. *Chest*, 2002, 122 (2): 429-436.
- 14 Strassels S A, Smith D H, Sullivan S D, et al. The costs of treating COPD in the United States [J]. *Chest*, 2001, 119 (2): 344-352.
- 15 HCUPnet, health care cost and utilization project [J/OL]. Agency for health care research and quality, US dept of health and human services [2006, 8, 15]. <http://hcup.ahrq.gov/HCUPnet.asp>.
- 16 Hilleman D E, Dewan N, Malesker M, et al. Pharmacoeconomic evaluation of COPD [J]. *Chest*, 2000, 118 (5): 1278-1285.
- 17 Sin D D, Tu J V. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (4): 580-584.
- 18 Connors A F Jr, Dawson N V, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators (study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154 (4 Pt 1): 959-967.

(收稿日期: 2007-03-26)

修回日期: 2007-05-19)

(本文编辑: 李银平)