

## 早期慢性阻塞性肺疾病危险因素及诊断和管理的国际研究进展

李慧茹<sup>1,2</sup> 周林琼<sup>1,2</sup> 段春磊<sup>1,2</sup> 韩伟红<sup>1,2</sup> 王明航<sup>2,3</sup> 李素云<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000; <sup>2</sup>河南中医药大学第一附属医院呼吸科, 郑州 450000; <sup>3</sup>河南中医药大学呼吸疾病诊疗与新药研发省部共建协同创新中心, 河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 郑州 450046

通信作者: 李素云, Email: lisuyun2000@126.com

**【摘要】** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)在全球发病率高、病死率高, 疾病负担严重, 最近几十年在治疗和预防方面进展缓慢。早期 COPD 症状少, 诊断和治疗严重不足, 寻找早期 COPD 的有效线索并提供管理干预至关重要。本文通过对早期 COPD 的定义、危险因素、诊断和管理干预进行综述, 探讨早期 COPD 的疾病演进过程, 帮助临床制定更加有效的预防及治疗策略, 从而阻止或减缓疾病的自然进程, 改善长期预后, 减少疾病负担。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病; 早期; 危险因素; 诊断; 管理; 干预

**基金项目:** 国家自然科学基金(81873278); 河南省中医药科学研究专项(2019JDZX2003); 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYXKY-2020001, STG-ZYXKY-2020002); 国家中医药管理局中医药古籍文献和特色技术传承专项(GZY-KJS-2020-075); 国家中医药管理局青年岐黄学者(KY-A0437-1); 中原基础研究领军人才(ZYYCYU202012124); 国家中医药管理局中医药拔尖人才(KY-A0475)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221205-01056

### International research progress of risk factors, diagnosis and management in early chronic obstructive pulmonary disease

Li Huiru<sup>1,2</sup>, Zhou Linqiong<sup>1,2</sup>, Duan Chunlei<sup>1,2</sup>, Han Weihong<sup>1,2</sup>, Wang Minghang<sup>2,3</sup>, Li Suyun<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China; <sup>3</sup>Henan University of Traditional Chinese Medicine Respiratory Disease Diagnosis and Treatment and New Drug Research and Development Provincial and Ministry Co-built Collaborative Innovation Center, Henan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases, Zhengzhou 450046, Henan, China

Corresponding author: Li Suyun, Email: lisuyun2000@126.com

**【Abstract】** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a high global morbidity and mortality and a severe disease burden, yet progress in treatment and prevention has been slow in recent decades. Early COPD has few symptoms and is severely underdiagnosed and undertreated; it is crucial to search for effective clues of early COPD and provide management interventions. By reviewing the definition, risk factors, diagnosis and management interventions, this study explores the disease evolution of early-stage COPD, which can help clinical practice to develop more effective preventive and therapeutic strategies for stopping or slowing down the natural progression of the disease, improving the long-term prognosis, and reducing the disease burden.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease; Early stage; Risk factor; Diagnosis; Management; Intervention

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81873278); Special Project of Henan Province for Scientific Research of Traditional Chinese Medicine (2019JDZX2003); Subject Construction Project of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (STG-ZYXKY-2020001, STG-ZYXKY-2020002); Special Project of Ancient Chinese Medicine Literature and Characteristic Technology Inheritance of State Administration of Traditional Chinese Medicine (GZY-KJS-2020-075); Young Qihuang Scholar from the State Administration of Traditional Chinese Medicine (KY-A0437-1); Top Talents in Traditional Chinese Medicine of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (KY-A0475)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221205-01056

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是最常见的慢性呼吸系统疾病, 具有高发病率、高致残率、高病死率等特点, 严重影响患者的生活质量和预期寿命。COPD 患者在出现呼吸系统症状之前, 肺部就已经出现不可逆损伤, 随着病情进展, 患者症状逐渐加重, 后期干预效果有限<sup>[1]</sup>。针对无症状或症状少的 COPD 患者进行早期干预可能会阻止或减缓其肺功能下降速度, 干预时间越早, 对预后的改善越显著<sup>[2]</sup>。因此, 甄别早期 COPD 有助于为高风

险患者提供有效的预防策略, 从而降低患者入院率, 减少社会经济负担。早期 COPD 概念的提出与研究有望成为解决这一全球健康问题的有利途径, 正在成为发现新治疗方式的重点突破领域。

### 1 流行病学

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)预测, 到 2030 年, COPD 将成为第三大死亡原因<sup>[3]</sup>。由于人口老龄化和持续暴露于烟草烟雾等风险因素, 预计未来几十年

COPD的负担将显著增加。COPD发病率很高,但很多并未被检出。丹麦哥本哈根一项研究表明,50岁以下人群COPD发病率为15%<sup>[4]</sup>;我国一项横断面研究表明,20~50岁人群COPD发病率为9.97%<sup>[5]</sup>;墨西哥一项研究表明,大约有13.7%的COPD患者是无症状的<sup>[6]</sup>,而这一群体在我国达到了35.3%<sup>[7]</sup>。甄别早期COPD有助于对高风险患者提供有效的预防策略,因此,早期COPD应受到更多关注。

## 2 早期 COPD 的定义

慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)2022版指南首次定义了早期COPD、轻度COPD、年轻人COPD和COPD前期。早期COPD指生物学早期,是自然病程的初期,是时间概念,即疾病发生之前,或疾病尚未产生全部临床影响的时期<sup>[8]</sup>;轻度COPD是气流受限程度较轻,是程度概念,两者概念易于混淆。

Celli和Wedzicha<sup>[9]</sup>将存在高危因素(如吸烟),但肺功能正常[第1秒用力呼气容积/用力肺活量(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV1/FVC) > 0.70]的患者定义为COPD前期,具体特征包括:①临床症状:呼吸困难,咳嗽、咳痰,急性加重;②气道结构异常:肺气肿,小气道异常,大气道异常;③功能异常:小气道阻塞,FEV1快速下降,弥散下降<sup>[10-11]</sup>。Martinez等<sup>[12]</sup>将早期COPD定义为年龄<50岁、长期吸烟(≥10包/年),且有以下1项或多项异常:FEV1/FVC<正常参考值下限;CT异常:气道异常和(或)肺气肿、空气滞留或支气管壁轻度或中度增厚;FEV1快速下降(每年≥60 mL)。排除标准为其他已知的慢性肺部疾病,包括间质性肺疾病,但不包括哮喘。

## 3 早期 COPD 的危险因素

除吸烟、遗传因素和空气污染外,生命早期事件[母亲吸烟、低出生体质量(low birth weight infant, LBW)、早产等]、青少年时期危险因素及社会经济地位低下也是COPD发展过程中的危险因素。

**3.1 遗传因素:**遗传因素在COPD的发展中具有重要作用。研究表明,α1-抗胰蛋白酶缺乏症(α1-antitrypsin deficiency, AATD)会增加COPD发病率,且加剧吸烟者的气道阻塞<sup>[13]</sup>。目前,AATD是COPD和哮喘唯一明确的危险遗传因素<sup>[14]</sup>;而有关AATD患者是否比非AATD人群更容易进展为早期COPD的研究尚少,因此筛查AATD对促进COPD早期诊断和治疗意义重大<sup>[15]</sup>。遗传基因主要通过气道过度活跃、肺生长和修复损伤及气道重塑导致成年期肺功能降低<sup>[16]</sup>;其他相关基因,包括ADAM33、SOX540和TNS1等,被认为是COPD的高危基因<sup>[17]</sup>。基因和干细胞疗法是未来有关防治COPD研究的方向,还需进一步研究。

**3.2 生命早期事件:**胎儿在子宫内时,肺部发育会受到母亲吸烟、LBW、母亲营养、早产等因素的影响。

**3.2.1 孕妇吸烟:**孕妇吸烟是影响肺功能早期生命事件的主要危险因素,并且与LBW密切相关<sup>[18]</sup>。Beyer等<sup>[19]</sup>通过收集288例COPD患儿及其父母吸烟状况和职业暴露信息发现,母亲吸烟会影响胎儿肺部发育,降低青少年的肺功能,

是FEV1降低的危险因素。孕妇吸烟时,烟雾会导致母体肺部纤毛功能障碍,引起COPD<sup>[20]</sup>。烟草烟雾中的多种毒素被释放,通过胎盘屏障进入血液循环,导致宫内缺氧、子宫胎盘血流减少或胎盘毒性,持续影响胎儿肺部发育。

**3.2.2 LBW和早产:**许多研究将LBW和早产确定为COPD的危险因素。我国一项回顾性队列研究表明,LBW与FEV1、FVC和呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)下降呈正相关,会增加成人肺功能下降的风险<sup>[21]</sup>。极低出生体质量(very low birth weight infant, VLBW)通常导致支气管肺发育不良,从而造成潜在的气流受限和肺容量异常<sup>[22]</sup>。有研究表明,VLBW与COPD的发生风险增加有关<sup>[23]</sup>。Broström等<sup>[24]</sup>跟踪早产儿(孕32周前出生)并将其与正常胎儿进行比较,发现早产儿COPD和哮喘的发生风险比(hazard ratio, HR)分别为2.77、5.67,表明早产是COPD的危险因素。

**3.2.3 其他孕产因素:**其他孕产因素还包括母体营养、分娩方式和维生素D缺乏等,也被确定为影响肺部发育的高危因素<sup>[25-26]</sup>。荷兰一项研究收集了726例饥饿受试者的肺功能数据,发现母体营养不良,尤其是妊娠早期,与成人时期肺功能下降有关<sup>[27]</sup>。

**3.3 青少年吸烟:**烟草是公认的COPD和其他肺部疾病的危险因素。近年一项欧洲队列研究表明,青少年吸烟引起的肺功能损害是长期且不可逆转的<sup>[28]</sup>。西班牙学者进行了一项关于吸烟对16~20岁青少年肺功能影响的研究,发现被动和主动吸烟组FVC、FEV1、FEV1/FVC、PEF、25%~75%FVC时的用力呼气流速(forced expiratory flow at 25%-75% FVC, FEF<sub>25%-75%</sub>)低于非吸烟组,且女性肺功能低于男性<sup>[29]</sup>。近年来很多青少年使用电子烟,且使用年龄越来越年轻化<sup>[30]</sup>;电子烟同样含有尼古丁,也会导致肺部和心血管疾病<sup>[31]</sup>。因此,应早期预防青少年尤其是青少年女性吸烟。

**3.4 空气污染:**空气污染暴露包括PM<sub>2.5</sub>、氮氧化物(nitrogen oxides, NO<sub>x</sub>)、O<sub>3</sub>等,是COPD的危险因素。Shin等<sup>[32]</sup>进行了一项为期15年的队列研究,发现长期暴露空气污染会导致支气管上皮细胞发生气道炎症和氧化应激,促使COPD的发生。Doiron等<sup>[33]</sup>认为,空气污染可以增加COPD的发生率,其导致的肺功能下降与小气道阻塞有关。美国研究者对2000至2018年6个大城市7071例45~84岁的成人进行了一项队列研究,发现环境中的PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>x</sub>与每10年肺气肿增加的百分比具有明显相关性<sup>[34]</sup>。

**3.5 儿童呼吸道感染:**呼吸道感染是儿童时期的常见病,是影响肺部发育和免疫力的关键因素。欧洲一项多中心研究表明,具有儿童呼吸道感染史的成人FEV1、FVC和FEV1/FVC低于没有儿童呼吸道感染史的成人<sup>[35]</sup>。Chan等<sup>[36]</sup>认为,儿童肺炎史可能会降低最大FEV1,而不是降低FEV1下降率。Håland等<sup>[37]</sup>进行的一项出生队列研究表明,2岁之前的呼吸道感染不会影响10岁之前的肺功能,但未能跟踪肺功能直到成人。后续应进一步研究以确定呼吸道感染是否会导致肺功能降低及其发生的年龄段。

**3.6 儿童哮喘:**由于哮喘是不可逆气道阻塞的危险因素,

早期 COPD 的定义未排除哮喘。一项长期队列研究表明,儿童期哮喘病史会增加成人期 COPD 的发生风险,被认为是 COPD 的独立危险因素<sup>[38]</sup>。

**3.7 社会经济地位低下:**社会经济地位低下通常代表低收入水平、低教育水平和营养不良。Allinson 等<sup>[39]</sup>通过一项前瞻性研究发现,体力劳动工作阶层和营养不良会促使成人后 FEV1 加速降低,可增加 COPD 的发生风险。

#### 4 早期 COPD 的潜在诊断方式

从气道慢性炎症、损伤、修复和结构重塑,到可检测到肺功能变化,再到发展为 COPD,有一个很长的潜伏期。小气道疾病发生于肺气肿发展之前(在 COPD 的最早期),对于识别早期 COPD 具有重要意义。

**4.1 肺功能检查:**一项 COPDgene 队列研究证实,在 COPD 诊断之前就出现了早期肺部结构的改变,最大呼气中段流量(FVC<sub>25%-75%</sub>)、FEF<sub>25%-75%</sub>、总肺容量、一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide, DLCO)和影像学在识别潜在的早期疾病方面具有重要作用。Harvey 等<sup>[40]</sup>对一组肺功能正常的吸烟者进行了为期 4 年的肺功能监测,发现在 DLCO 较低(预测值<80%)人群中有 22% 出现气流阻塞(FEV1/FVC<0.7),而在 DLCO 正常人群中仅 3% 出现气流阻塞,表明 DLCO 能在气流阻塞之前预测 COPD 的发生。

**4.2 脉冲振荡测定(impulse oscillometry, IOS):**IOS 是近年发现的一种识别早期疾病的潜在方式。小气道疾病被认为是即将发生的 COPD 的早期病理特征,IOS 可通过测定呼吸道阻抗指数来评估这些变化。Frantz 等<sup>[41]</sup>研究发现,有症状但肺功能正常的受试者 IOS 异常,表明 IOS 是诊断早期 COPD 的潜在有用工具。由于尚未定义用于诊断 COPD 的全球标准参考值,因此 IOS 在临床实践中尚未常规使用。Lipworth 和 Jabbal<sup>[42]</sup>建议将  $R_5 > 0.5 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  和  $R_{5-20} > 0.10 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  的 IOS 临界值视为病理异常;其中 R 反映总呼吸阻力,  $R_5$  表示 5 Hz 下的阻力,也称为总气道阻力,  $R_{5-20}$  表示 5 Hz 与 20 Hz 下阻力的差值,反映阻力的频率依赖性,即 R 在振荡频率逐渐增高时的变化。IOS 参考值的标准化将使我们更有希望利用该技术来识别早期疾病。

**4.3 影像学检查:**CT 是诊断 COPD 的首选影像学检查<sup>[43]</sup>,主要通过评估肺气肿、空气滞留和支气管壁增厚 3 个特征来进行识别。肺气肿是 COPD 患者 CT 影像最常出现的异常表现。肺气肿在早期长期无症状,只有当肺实质破坏大于 30% 时才会出现症状或肺功能改变<sup>[44]</sup>。研究显示,约 68% 的轻度 COPD 患者 CT 检查提示有肺气肿<sup>[45]</sup>。因此,肺气肿可能有助于识别早期 COPD。平行反应监测(parallel reaction monitoring, PRM)技术已被用于替代标记早期疾病中存在的小气道疾病。Galbán 等<sup>[46]</sup>通过 PRM 技术分析发现,194 例受试者中肺气肿特征不到 10%,但肺实质的功能性小气道疾病(functional small airway disease, fSAD)特征有 10%~30%,表明 fSAD 的发生先于肺气肿的发展。随后,PRM 的应用价值在 COPD Gene 队列中进行了验证,在肺功能正常但有慢性支气管炎的受试者中发现,肺实质的 fSAD 特征每增加

5%,每年 FEV1 就额外下降 2.2 mL,表明 PRM 在识别早期疾病方面具有潜力<sup>[47]</sup>。此外,超极化磁共振成像可以利用估计气体扩散通过的空间定位进行量化,来测量肺泡增大,从而估计小气道阻塞程度<sup>[48]</sup>。

**4.4 共聚焦激光显微内镜:**基于探针的共聚焦激光显微内镜(probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE)可以检测肺气肿患者肺泡管开口横截面积的增加<sup>[49]</sup>,有助于识别肺气肿,从而为早期 COPD 的识别提供依据。

#### 5 早期 COPD 的潜在干预管理措施

美国预防服务工作组(United States Preventive Services Task Force, USPSTF)及 GOLD 并不建议对早期 COPD 进行筛查和干预<sup>[50]</sup>。但有研究证实,早期识别和干预可预防或阻止 COPD 的发生发展<sup>[51]</sup>。

##### 5.1 非药物管理

**5.1.1 戒烟:**戒烟已被证明可缓解所有级别的 COPD 患者的肺功能下降。前期研究证实,戒烟组 COPD 患者 FEV1 年下降水平明显低于非戒烟组(mL:31 比 62),且 FEV1/ 预测值也较非戒烟组明显改善<sup>[52]</sup>。戒烟对于改善轻度 COPD 患者 FEV1 的益处比重度 COPD 患者更明显<sup>[53]</sup>,说明戒烟越早,对肺功能的益处越大。此外,减少职业和环境暴露、改善厨房通风设备对于预防 COPD 的发生具有重要意义<sup>[54]</sup>。

**5.1.2 体质量指数(body mass index, BMI):**多项研究表明,肥胖对 COPD 患者有保护作用,可降低病死率。哥本哈根心脏研究数据显示,轻度至中度 COPD 患者中,正常体质量和超重受试者的死亡风险最低<sup>[55]</sup>;重度 COPD 患者的病死率随着 BMI 的增加而持续下降,这表明 BMI 可能因疾病严重程度不同而产生不同的影响。因此,BMI 在早期 COPD 患者疾病进展,包括恶化风险、运动耐量及病死率等方面,是潜在的研究领域。

##### 5.2 药物干预

**5.2.1 支气管扩张剂和吸入性糖皮质激素等疗法:**目前没有证据表明药物治疗,如吸入支气管扩张剂和类固醇疗法、磷酸二酯酶-4 抑制剂(罗氟司特)、大环内酯类等,可用于早期 COPD 患者<sup>[56]</sup>,需要进行更多的研究证实。已有研究者报道了非分型流感嗜血杆菌疫苗接种的安全性,证明其中度/重度 COPD 患者中具有有良好的免疫原性<sup>[57]</sup>。但鲜见研究者报道早期 COPD 患者接种疫苗的益处,还需进一步研究。

**5.2.2 N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine, NAC):**一项调查报告显示,与安慰剂相比,使用大剂量 NAC(每次 600 mg,每日 2 次)可显著改善 COPD 患者 FEF<sub>25%-75%</sub> 和强迫振荡参数<sup>[58]</sup>。现有证据表明,NAC 对于未诊断为 COPD 的支气管炎受试者作用更大<sup>[59]</sup>,可为早期 COPD 的预防提供新思路。

#### 6 早期 COPD 的潜在生物标志物

除  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶(COPD 唯一已知的遗传原因)外,目前没有潜在的生物标志物用于识别高危人群与早期 COPD,然而有几个正在研究的生物标志物可能参与了炎症途径和氧化应激,与 COPD 的发病机制有关,有助于识别早期疾病。

环氧化物水解酶-1(epoxide hydrolase-1, EPHX-1)和超

氧化物歧化酶-3 (superoxide dismutase-3, SOD-3) 可以抑制因吸入香烟烟雾而增加的肺部氧化应激反应,是 COPD 研究中比较有价值的潜在标志物<sup>[60]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)作为 COPD 发病机制中的潜在生物标志物,目前正处于积极研究阶段,包括 MMP-8、MMP-9、MMP-12 和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metal protease, TIMP)等。有研究表明,在肺功能正常患者中,有症状吸烟者痰液中 MMP-8 水平高于无症状吸烟者和非吸烟者<sup>[61]</sup>,提示痰液中 MMP-8 可能是诊断早期 COPD 的潜在生物标志物。Nakajima 等<sup>[62]</sup>研究表明,与无症状吸烟者和不吸烟者相比,有症状吸烟者组织蛋白酶 S 和胱抑素 C 水平升高,这也可能是识别早期疾病的另一个潜在研究领域。生物标志物的研究对于新疗法的开发至关重要,在临床实践中应用生物标志物识别早期 COPD 仍然需要大量的研究和验证。

## 7 问题与展望

早期 COPD 症状少或无症状,诊断和治疗严重不足,识别早期 COPD 并对高风险患者进行早期干预,有助于阻止或延缓疾病自然进程,从而降低患者入院率和社会经济学负担。

Martinez 等<sup>[12]</sup>提出了“早期 COPD”的概念,在大型队列研究中筛查早期 COPD 患者并排除不太可能在以后的生活中发展为临床 COPD 的个体很有价值,但也存在一些不足:① Çolak 等<sup>[63]</sup>通过一项长期队列研究发现,在早期 COPD 人群中,25%~45% 的 COPD 患者不吸烟,不足 24% 的年轻人在 10 年后发展为 COPD。说明该定义侧重于吸烟者,而忽略了非吸烟群体和早期生活事件的影响,可能导致部分患者漏诊,应在早期 COPD 中加入产前和儿童期危险因素,同时调整吸烟量。② 急性肺部炎症等也会引起 FEV1 降低,但随后会恢复正常<sup>[64]</sup>,应明确规定 FEV1 每年下降 60 mL 的持续时间。③ 大多数 COPD 患者病情进展不会导致肺功能快速下降<sup>[65]</sup>。因此,使用肺功能快速降低作为诊断标准可能也会导致部分患者漏诊。④ COPD 是一种临床诊断,而症状学也是诊断 COPD 的重要依据,此定义依赖于肺功能和 CT 检查,可能忽略了症状学,应进一步将症状考虑在内。

肺部发育受遗传因素、空气污染、生命早期事件、青少年时期危险因素及社会经济地位低下等危险因素影响,这些因素可能导致肺功能下降。定期监测有早期危险因素人群的肺功能变化,有助于早期预防 COPD,从而降低 COPD 的发病率。早期生活事件有助于识别非吸烟 COPD 患者,而早期生活经历的个体差异增加了定义这一群体的难度,对此可制定评价量表来描述早期生活事件,在量表中应考虑空气污染暴露的时间和儿童呼吸道感染情况,目前相关研究不足,进一步研究应旨在量化早期生活事件。早期 COPD 患者的治疗侧重于消除危险因素及有关戒烟和疾病进程的教育。综上,依据现有的研究证据,早期 COPD 的研究有望完善对其异质性的认知,且结合多种因素的筛查更具有预测价值。考虑到肺功能检查识别早期 COPD 的局限性,我们需要更精确的、能识别早期疾病发生的生物标志物和其他筛查方法,还需设计更为精密严谨的试验进一步研究与验证,以获得更

加准确可靠的结果。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Welte T, Vogelmeier C, Papi A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression [J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69 (3): 336-349. DOI: 10.1111/ijcp.12522.
- [2] 尤巧云, 刘兰婷, 张裕, 等. COPD 高危人群早期筛查和中医药技术干预策略的思考 [J]. *中医药临床杂志*, 2022, 34 (6): 991-995. DOI: 10.16448/j.cjcm.2022.0601.
- [3] 赵宇. 基于吸气相 CT 联合 NeuLungCARE 对早期 COPD 诊断价值的研究 [D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2023. DOI: 10.27900/d.cnki.gsyxx.2023.000102.
- [4] Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Prevalence, characteristics, and prognosis of early chronic obstructive pulmonary disease. The copenhagen general population study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (6): 671-680. DOI: 10.1164/rccm.201908-1644OC.
- [5] China Pulmonary Health Study Group. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China pulmonary health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- [6] Sansores RH, Velázquez-Uncal M, Pérez-Bautista O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in asymptomatic smokers [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 2357-2363. DOI: 10.2147/COPD.S91742.
- [7] Lu M, Yao WZ, Zhong NS, et al. Asymptomatic patients of chronic obstructive pulmonary disease in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123 (12): 1494-1499.
- [8] Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9979): 1778-1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60647-X.
- [9] Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (13): 1257-1266. DOI: 10.1056/NEJMra1900500.
- [10] Kurz JM, Frey J, Auer R, et al. Influence of ventilation inhomogeneity on diffusing capacity of carbon monoxide in smokers without COPD [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7 (1): 00706-2020. DOI: 10.1183/23120541.00706-2020.
- [11] Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to pre-COPD [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203 (4): 414-423. DOI: 10.1164/rccm.202008-3328PP.
- [12] Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (12): 1540-1551. DOI: 10.1164/rccm.201710-2028PP.
- [13] Mayer AS, Stoller JK, Vedral S, et al. Risk factors for symptom onset in PI\*Z alpha-1 antitrypsin deficiency [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2006, 1 (4): 485-492. DOI: 10.2147/copd.2006.1.4.485.
- [14] Janssen R, Piscoer I, Franssen FME, et al. Emphysema: looking beyond alpha-1 antitrypsin deficiency [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13 (4): 381-397. DOI: 10.1080/17476348.2019.1580575.
- [15] da Costa CH, Noronha Filho AJ, Marques E Silva RMF, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease patients: is systematic screening necessary? [J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12 (1): 10. DOI: 10.1186/s13104-018-4043-9.
- [16] Yuan CH, Chang D, Lu GM, et al. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1385-1393. DOI: 10.2147/COPD.S134161.
- [17] Huang XW, Mu X, Deng L, et al. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1139-1158. DOI: 10.2147/COPD.S203215.
- [18] Wang XB, Zuckerman B, Pearson C, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight [J]. *JAMA*, 2002, 287 (2): 195-202. DOI: 10.1001/jama.287.2.195.
- [19] Beyer D, Mitfessel H, Gillissen A. Maternal smoking promotes chronic obstructive lung disease in the offspring as adults [J]. *Eur J Med Res*, 2009, 14 Suppl 4 (Suppl 4): 27-31. DOI: 10.1186/2047-783x-14-s4-27.
- [20] 徐梦璐, 左一丁, 周莉, 等. 细胞代谢变化与肺部疾病关系研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (9): 1145-1148. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210119-00081.
- [21] Pei LJ, Chen G, Mi J, et al. Low birth weight and lung function in adulthood: retrospective cohort study in China, 1948-1996 [J]. *Pediatrics*, 2010, 125 (4): e899-e905. DOI: 10.1542/peds.2008-3086.
- [22] Simpson SJ, Hall GL, Wilson AC. Lung function following very preterm birth in the era of 'new' bronchopulmonary dysplasia [J]. *Respirology*, 2015, 20 (4): 535-540. DOI: 10.1111/resp.12503.
- [23] Yang J, Kingsford RA, Horwood J, et al. Lung function of adults born

- at very low birth weight [J]. *Pediatrics*, 2020, 145 (2): e20192359. DOI: 10.1542/peds.2019-2359.
- [24] Broström EB, Akre O, Katz-Salamon M, et al. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm [J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28 (1): 79-85. DOI: 10.1007/s10654-013-9761-7.
- [25] Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38 (4): 629-633. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x.
- [26] Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, et al. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (10): 1336-1343. DOI: 10.1164/rccm.201010-1596OC.
- [27] Lopusha CE, Roseboom TJ, Osmond C, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine [J]. *Thorax*, 2000, 55 (7): 555-561. DOI: 10.1136/thorax.55.7.555.
- [28] Arshad SH, Hodgekiss C, Holloway JW, et al. Association of asthma and smoking with lung function impairment in adolescence and early adulthood: the Isle of Wight birth cohort study [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55 (3): 1900477. DOI: 10.1183/13993003.00477-2019.
- [29] Suárez López de Vergara RG, Galván Fernández C, Oliva Hernández C, et al. Lung function and exposure to tobacco smoke among adolescents [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2007, 67 (6): 559-566. DOI: 10.1016/s1695-4033(07)70804-4.
- [30] Evans-Polce R, Veliz P, Boyd CJ, et al. Trends in E-cigarette, cigarette, cigar, and smokeless tobacco use among US adolescent cohorts, 2014-2018 [J]. *Am J Public Health*, 2020, 110 (2): 163-165. DOI: 10.2105/AJPH.2019.305421.
- [31] 刘雪宁, 崔姗姗, 陈玉龙, 等. 肺泡巨噬细胞胞葬功能对 COPD 作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (7): 913-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.024.
- [32] Shin S, Bai L, Burnett RT, et al. Air pollution as a risk factor for incident chronic obstructive pulmonary disease and asthma. A 15-year population-based cohort study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203 (9): 1138-1148. DOI: 10.1164/rccm.201909-1744OC.
- [33] Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54 (1): 1802140. DOI: 10.1183/13993003.02140-2018.
- [34] Wang M, Aaron CP, Madrigano J, et al. Association between long-term exposure to ambient air pollution and change in quantitatively assessed emphysema and lung function [J]. *JAMA*, 2019, 322 (6): 546-556. DOI: 10.1001/jama.2019.10255.
- [35] Dharmage SC, Erbas B, Jarvis D, et al. Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity? [J]. *Eur Respir J*, 2009, 33 (2): 237-244. DOI: 10.1183/09031936.00062907.
- [36] Chan JY, Stern DA, Guerra S, et al. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study [J]. *Pediatrics*, 2015, 135 (4): 607-616. DOI: 10.1542/peds.2014-3060.
- [37] Håland G, Lødrup Carlsen KC, Mowinkel P, et al. Lung function at 10 yr is not impaired by early childhood lower respiratory tract infections [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20 (3): 254-260. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00781.x.
- [38] Ali KM. Childhood asthma as a risk factor for adult chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2022, 16 (4): 461-467. DOI: 10.1080/17476348.2021.1864328.
- [39] Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. Combined impact of smoking and early-life exposures on adult lung function trajectories [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (8): 1021-1030. DOI: 10.1164/rccm.201703-0506OC.
- [40] Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (6): 1589-1597. DOI: 10.1183/13993003.02377-2014.
- [41] Frantz S, Nihlén U, Dencker M, et al. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD [J]. *Respir Med*, 2012, 106 (8): 1116-1123. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.04.010.
- [42] Lipworth BJ, Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? [J]. *Respir Med*, 2018, 139: 106-109. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.004.
- [43] 唐菀悦, 叶贤伟. CT 和 MRI 评估 COPD 早期病变的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2022, 51 (6): 9-12, 16. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.003.
- [44] Grouse L. New studies address urgent need for early COPD diagnosis [J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4 (1): 19-21. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.11.06.
- [45] Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Investigators. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175 (9): 1539-1549. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2735.
- [46] Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression [J]. *Nat Med*, 2012, 18 (11): 1711-1715. DOI: 10.1038/nm.2971.
- [47] COPDGene Investigators. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194 (2): 178-184. DOI: 10.1164/rccm.201511-2219OC.
- [48] Yablonskiy DA, Sukstanskii AL, Woods JC, et al. Quantification of lung microstructure with hyperpolarized <sup>3</sup>He diffusion MRI [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 107 (4): 1258-1265. DOI: 10.1152/japplphysiol.00386.2009.
- [49] Yserbyt J, Dooms C, Janssens W, et al. Endoscopic advanced imaging of the respiratory tract: exploring probe-based confocal laser endomicroscopy in emphysema [J]. *Thorax*, 2018, 73 (2): 188-190. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209746.
- [50] López-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, Miravittles M. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2019 report: future challenges [J]. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2020, 56 (2): 65-67. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.06.001.
- [51] Chen CL, Jian WH, Gao Y, et al. Early COPD patients with lung hyperinflation associated with poorer lung function but better bronchodilator responsiveness [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2519-2526. DOI: 10.2147/COPD.S110021.
- [52] Norrhall MF, Nilsfelt A, Varas E, et al. A feasible lifestyle program for early intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study in primary care [J]. *Prim Care Respir J*, 2009, 18 (4): 306-312. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00041.
- [53] Price D, Freeman D, Cleland J, et al. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care [J]. *Prim Care Respir J*, 2011, 20 (1): 15-22. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00060.
- [54] Chen XY, Wang N, Chen Y, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in urban areas of China: a cross-sectional study in four cities [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2625-2632. DOI: 10.2147/COPD.S118523.
- [55] Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study [J]. *Respir Res*, 2009, 10 (1): 59. DOI: 10.1186/1465-9921-10-59.
- [56] Wilkinson TMA, Schembri S, Brightling C, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae* protein vaccine in adults with COPD: a phase 2 clinical trial [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (41): 6102-6111. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.07.100.
- [57] Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis [J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24 (137): 451-461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
- [58] Cao C, Wang R, Wang JM, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e43892. DOI: 10.1371/journal.pone.0043892.
- [59] Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160 (6): 1856-1861. DOI: 10.1164/ajrccm.160.6.9902115.
- [60] Dahl M, Nordestgaard BG. Markers of early disease and prognosis in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009, 4: 157-167. DOI: 10.2147/copd.s3106.
- [61] Ostridge K, Williams N, Kim V, et al. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD [J]. *Thorax*, 2016, 71 (2): 126-132. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207428.
- [62] Nakajima T, Nakamura H, Owen CA, et al. Plasma cathepsin S and cathepsin S/cystatin C ratios are potential biomarkers for COPD [J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 4093870. DOI: 10.1155/2016/4093870.
- [63] Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Importance of early COPD in young adults for development of clinical COPD: findings from the Copenhagen general population study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203 (10): 1245-1256. DOI: 10.1164/rccm.202003-0532OC.
- [64] Bhatt SP. Early chronic obstructive pulmonary disease or early detection of mild disease? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (3): 411-412. DOI: 10.1164/rccm.201802-0257LE.
- [65] Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (7): 535-544. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30100-0.

(收稿日期: 2022-12-05)

(责任编辑: 孙茜 保健媛 李银平)