

• 综 述 •

哮喘小气道功能障碍的检测方法及研究进展

张 雪,唐佳琦(综述),赵云霞*(审校)

(河北医科大学第三医院呼吸一科,河北 石家庄 050051)

[摘要] 哮喘是常见的慢性呼吸系统疾病,其特征在于从中央气道延伸至外周气道的炎症过程。近年来,研究发现哮喘的控制情况与小气道功能障碍有关。小气道功能评估成为了热门。越来越多的小气道功能障碍的检测技术出现,例如肺功能测试、脉冲振荡测定法、惰性气体清洗、肺容量测定、一氧化氮呼气试验和高分辨率 CT。在这篇综述中,将讨论目前在哮喘中小气道功能障碍的检测方法以及在临床应用方面的研究进展。

[关键词] 哮喘;呼吸功能试验;高分辨率 CT doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.02.016

[中图分类号] R562.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2025)02-0220-04

哮喘是一种异质性疾病,其特征为气道慢性炎症、对一系列刺激的支气管高反应性和可变气流受限,这些症状通常是自发的或治疗后可逆转的。哮喘是常见的慢性呼吸系统疾病,其特征在于从中央气道延伸至外周气道的炎症过程^[1]。传统上认为哮喘的炎症过程主要发生在大气道处,而小气道处曾被认为是“无声区”。然而,越来越多的研究表明,小气道是气流受限、炎症浸润和结构重建的主要部位^[2]。根据 Postma 等^[3] 研究表明,91%的哮喘患者存在小气道功能障碍(small airway dysfunction, SAD)。因此,评估 SAD 对哮喘,特别是重度哮喘的发病率的影响是非常有意义的。据估计,在所有持续哮喘严重程度受试者中,SAD 的总体患病率在 50%~60%之间,包括第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume second, FEV1)正常的患者,而根据小气道参与哮喘评估(Atlantis)研究,90%以上的哮喘患者的小气道功能受损。SAD 具有重要的临床意义,因为 SAD 与疾病控制较差、加重次数增加、出现夜间症状和运动性哮喘有关。尽管小气道具有潜在的重要性,但它们相对较难进入,因此很难进行调查。近年来已经提出了一些检测方法,包括功能和成像技术,来评估和监测哮喘的大小呼吸道。这些测试包括评估小气道的肺功能测试、脉冲振荡测定法、惰性气体清洗、肺容量测定法、一氧化氮呼气试验和高分辨率 CT^[4]。现今小气道功能评估成

为了热门研究,越来越多的气道检测技术出现,本文主要论述哮喘小气道的功能检测和气道影像学检测及其最新进展。

1 小气道的生理特点

肺从气管(第 1 级)到肺泡(第 23 级)呈节段性分离。小气道定义为位于第 8 代气道至呼吸性细支气管的内径小于 <2 mm 的气道。在过去,小气道被认为是“沉默的”,因为与健康受试者的大气道相比,小气道对呼吸树整体阻力的影响相对较小^[5]。哮喘中的 SAD 是由支气管收缩和重塑引起的,可由小气道上皮和黏膜下层炎症引起的小气道增厚所致^[6]。SAD 是指直径在 2 mm 以下的终末支气管因长期慢性炎症、感染、吸烟、职业粉尘、过敏等因素导致的炎症、充血、水肿、平滑肌痉挛等病变,属于慢性非特异性炎症,是气道阻塞的早期表现,以咳嗽、咳痰、喘息、胸闷、气短为主要临床表现,可伴有呼吸困难、发绀、嗜睡、意识障碍等症状,可导致哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺源性心脏病等并发症^[7]。前瞻性证据显示,SAD 可能发生在哮喘发展之前^[8]。SAD 对哮喘的病理生理学有显著贡献,并且与哮喘的严重程度有极大的关系。最近的研究表明,小气道的炎症是与支气管高反应性、哮喘症状恶化和加重有关的一个重要特征^[9]。事实上,小气道只占总肺阻力的不到 10%,因此它们对标准的肺功能指标,如 FEV1 和最大流量的影响很小^[10]。小气道被认为是哮喘气流受阻的主要部位,而平滑肌重塑会影响小气道壁僵硬,从而导致其扩张性功能障碍。SAD 对哮喘的临床表现有重要贡献,事实上,小气道炎症被证明与哮喘控制问卷评分以及夜间哮喘患

[收稿日期]2023-11-01

[作者简介]张雪(1997-),女,甘肃天水人,河北医科大学第三医院医学硕士研究生,从事呼吸系统疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:13032609797@163.com

者的症状有关,还观察到小气道阻力与健康相关的生活质量恶化、呼吸困难和哮喘加重有关^[11]。

2 哮喘小气道的物理评估

2.1 常规肺功能检测 肺功能检测是应用最广泛的一种检测方法,可用于肺部疾病的诊断和严重程度的分层。当 FEV₁ 与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)的比值小于 70% 时,即可诊断为阻塞性肺疾病^[12]。虽然 FEV₁ 的降低可能反映了气流阻塞,但它也依赖于肺容量、弹性反冲、呼吸肌力量和患者的努力。在健康人群中,呼吸道阻力的主要部位发生在第 4 代。因此,FEV₁ 在很大程度上反映了大的呼吸道阻塞,但是在 FEV₁ 变得异常之前,必须积累大量的小气道疾病^[6]。呼气流量中段的检查可以提供更多关于小气道病理的信息。FVC 25%~75% 是最常被引用的小气道病理指标之一^[13]。麦克费登和林登假设肺活量的后一部分受到肺容量下降时小气道阻力增加的影响。这些气道的病理导致气道过度狭窄和塌陷,在呼气时更早地靠近肺泡。这导致可以达到的最大呼气流量减少。然而,FEF 25%~75% 依赖于 FVC,因此 FVC 的变化将影响所检查的流量-一体积曲线的部分^[14]。如果 FEF 25%~75% 没有根据肺容量进行调整,则可重复性较差。此外,与小气道疾病的其他标志物,如气体捕获和小气道炎症的组织学证据的相关性较差^[15]。

2.2 脉冲振荡测定法 强迫振荡技术(forced oscillation technique, FOT)是 DuBois 于 1957 年首次描述的一种表示呼吸阻抗的方法。该装置产生正弦波,在安静呼吸时传播到呼吸系统^[16]。改进后的脉冲振荡测定法(impulse oscillometry, IOS)由 Michaelson 于 1976 年提出,并于 90 年代由 Jaeger 商业化。IOS 是 FOT 的一种变种,它使用电抗(X)、阻力(R)和阻抗(Z)指数确定不同肺区在每秒 5 次规则方波压力下的气道功能^[17]。较低的频率,特别是在 5 和 20 Hz(R5~R20 Hz)之间的频率相关电阻和 5 Hz(X5 Hz)的电容电抗的修改反映了来自更远的呼吸道的变化,而更高的频率反映了来自更中央的更大的呼吸道的变化。研究人员会要求受试者直立坐着,戴上鼻夹,并对面部进行手动挤压,以最大限度地减少脸颊振动和空气泄漏的影响。

IOS 以不同于肺活量测定法的测量原理。由于外部叠加的振荡信号,它可以测量安静潮气呼吸时的呼吸力学性质。IOS 是一种简单、快速、无创、可重复的肺功能测试,使用强制振荡技术测量气道阻

力(R)和电抗(X),只需最患者最简单的配合。与肺活量测定法相比,IOS 不会被受试者所影响^[18]。

IOS 可作为 SAD 检测的辅助手段,弥补肺活量测定的不足,提高检测能力的敏感性。例如,在一项比较 65 岁及以上患者的振荡测定法和肺活量测定法的研究中,所有人都能够进行有效的振荡测定法测试,而有效的肺活量测定法只有 33.4% 的参与者完成。Li 等^[8] 研究显示在哮喘患者中,IOS 检测 SAD 比肺活量测定更敏感,这似乎与小气道结构有更好的相关性。由于它可以通过阻力反映呼吸系统的粘性,通过电抗反映呼吸系统的弹性和惯性特性。

此外,IOS 易于执行,并提供有关中央和外周肺的扩展信息。因此,IOS 可作为哮喘早期检测 SAD 的另一种方法。

2.3 惰性气体清洗 惰性气体清洗技术在 20 世纪 50 年代被引入,作为一种测量肺部气体混合效率的方法。这取决于大的和小的呼吸道的结构,因此可以从测试中推断出关于这些的信息^[12]。最常用的技术是单次呼吸氮气冲洗(single breath nitrogen washout, SBNW)。

SBNW 是通过从残气量(residual volume, RV)吸入 100% 氧气到总肺活量(total lung capacity, TLC),然后通过呼气进行的。呼气量和氮气浓度被测量,由此产生的痕迹可以分为 4 个不同的阶段^[19]。

在第一阶段,氮浓度接近 0%,因为这代表了没有气体混合的解剖死腔。在第二阶段,由于死腔气体与居民肺泡气混合,呼出的氮气浓度急剧上升。第三阶段代表肺泡气,呼出的氮气浓度开始趋于平稳,尽管由于通风不均匀,这一阶段自始至终略有上升^[20]。

当 2 个肺单元的通风程度不同,并且最好的通风单元优先排空,而不是通风较差的肺单元时,就会发生这种情况。在健康情况下,这在一定程度上是因为肺结构的不对称性,以及由于重力对肺底的影响导致排空时间常数较长。最后,在第四阶段,呼出的氮气浓度急剧上升,因为通风最差的区域(氧气混合很少)是空的。这也是小气道由于重力作用而开始关闭的点,称为闭合体积(closed volume, CV)。CV 和 RV 一起称为闭合容量(closing capacity, CC)^[20]。正常情况下,小气道关闭发生在 RV 附近。然而,小气道疾病可能会导致过早的气道塌陷,从而导致 CV 增加和气体滞留。CV 反映了早期小气道关闭导致的空气滞留,已被证明比传统的用 FVC 25%~75% 的肺活量测量对小气道炎症更敏感。

2.4 肺容量测定法 重度充气可定义为呼气末肺容量异常升高。它是气流受限、肺弹性后坐和胸壁顺应性的函数。呼吸道狭窄会导致呼气时间常数延长,而气道可能会关闭,从而导致气体滞留。RV 是衡量小气道功能障碍的重要指标,在哮喘患者出现肺活量异常之前可能会升高^[21]。在哮喘患者中,RV 与外周气道阻力相关。

3 小气道生物学特点—呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)

近年来,FeNO 和小气道功能因其在评估气道炎症或气道反应性方面的无创性、简单性和高度重复性而被广泛用于临床实践。在呼吸道上皮细胞中,一氧化氮(nitric oxide, NO)由诱导型一氧化氮合酶催化,由 L-精氨酸转化生成^[22]。FeNO 与嗜酸性呼吸道炎症显著相关,并在慢性咳嗽的病因中发挥重要作用。此外,慢性呼吸道炎症是哮喘的本质,在哮喘的发展过程中,小气道内的炎症细胞数量明显高于气管和肺泡组织中的炎症细胞数量^[23]。研究发现,小气道功能与哮喘的气道反应性、控制水平和严重程度有关。

FeNO 可用于评估从中央大气道到周围小气道的慢性呼吸道炎症。小气道在哮喘中起重要作用,哮喘患者存在小气道病变^[24]。与大气道炎类似,小气道炎也会导致气道壁增厚、气道壁狭窄和高反应性,从而导致控制不良并经常加重哮喘。

4 哮喘小气道的结构特点—高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)

HRCT 扫描已被证明是研究哮喘患者实质和气道异常的最佳非侵入性方法。HRCT 经常在轻度至重度哮喘患者中检测到大气道(支气管壁增厚和支气管扩张)和小气道(小叶中心结构突出、支气管扩张和空气滞留)的变化以及肺实质的变化(肺气肿或毛玻璃样阴影)^[25]。这些 HRCT 发现准确反映了哮喘患者气道和肺实质组织的解剖和生理变化。

哮喘周围气道疾病的主要 CT 征象是肺部衰减区减少,这在呼气 CT 扫描疾病上更为一致。HRCT 可以直接评估大、中气道(直径 $> 2 \sim 2.5$ mm),也可以间接评估小气道。CT 吸气时的马赛克肺衰减区和呼气 CT 上的空气捕获区已被评估为哮喘和慢性阻塞性肺疾病小气道疾病的标志物^[26]。哮喘患者的空气滞留明显更有可能有哮喘相关的住院史、ICU 就诊史或机械通气史。CT 确

实有一些局限性,包括 CT 扫描仪的技术参数缺乏标准化,对小气道疾病评估的最佳指标缺乏共识,以及受试者暴露于电离辐射。

最近通过计算机断层扫描对哮喘患者的中心气道尺寸进行了定量评估。总气道面积、壁面积、腔面积和横截面气道的壁厚度可通过螺旋或 HRCT 手动测量 6~8 或自动测量。这些变量被视为气道重塑的间接测量^[27]。哮喘患者的中央气道壁比正常受试者的厚,壁增厚程度与疾病严重程度、气流阻塞相关,以及气道炎症和重塑的若干生物标志物。然而,对小气道(直径 $< 1 \sim 2$ mm)的壁面积或腔面积等气道尺寸的分析超出了 CT 的空间分辨率限制^[28]。Fuso 等^[29]指出空气滞留的放射性评估与哮喘疾病的持续时间更长以及卫生保健资源使用的增加(如住院和使用机械通气的风险)相关。其研究中出现的另一个有趣的证据是,在不可逆气道阻塞患者亚组中发现了显著更高的放射性空气滞留。这一结果表明空气滞留是由重塑而不是平滑肌细胞的简单收缩决定的。因此,空气滞留的 HRCT 发现,如肺部衰减减少或所谓的马赛克图案,也已被用于评估各种肺部疾病中的小气道受累情况^[30]。

5 小结与展望

小气道病变是哮喘患者的共同病理特点,最后造成疾病进展、肺功能恶化,及早发现小气道疾病并进行小气道靶向治疗有利于改善临床症状,延缓疾病进展。本文总结了近年来评估哮喘的小气道功能检测的方法及小气道疾病的最新影像学进展,可以使用肺功能测试、脉冲振荡测定法、惰性气体清洗、肺容量测定、一氧化氮呼气试验和高分辨率 CT 来评估哮喘患者的小气道功能障碍,但每种方法都有潜在的优点和缺点。一些研究使用小气道功能检测方法来评估哮喘患者在病情恶化期间的情况,并建议将其作为评估哮喘病情的敏感指标;最新的影像学技术能对气道进行量化,并且气道功能的量化与哮喘病情严重程度相匹配。目前的研究也有一些局限性。首先,为了在临床工作中简单识别 SAD,仅通过肺活量测定参数来定义 SAD。但这些都是功能性指标,在一定程度上与患者的实际情况不匹配。在未来的研究中,我们应进一步结合功能性与影像学检查来确认 SAD。

[参考文献]

- [1] Hasan A, Mukherjee P, Chhowala S, et al. Small airways, big problem: Extrafine beclomethasone/formoterol in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lung India, 2021,

- 38(4):350-358.
- [2] Bai H, Shi C, Yu S, et al. A comparative study on the value of lower airway exhaled nitric oxide combined with small airway parameters for diagnosing cough-variant asthma [J]. *Thorax*, 2023, 78(17):1753-1759.
- [3] Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5):402-416.
- [4] Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, et al. Small airways in asthma: from bench-to bedside [J]. *Minerva Med*, 2022, 113(1):79-93.
- [5] Sagmen SB, Eraslan BZ, Demirel E, et al. Small airway disease and asthma control [J]. *J Asthma*, 2023, 60(9):1761-1766.
- [6] Bao W, Tian X, Hao H, et al. Is small airway dysfunction an abnormal phenomenon for patients with normal forced expiratory volume in 1 second and the ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity? [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 128(1):68-77 e1.
- [7] Zinellu E, Piras B, Ruzittu GGM, et al. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11):2617.
- [8] Li LY, Yan TS, Yang J, et al. Impulse oscillometry for detection of small airway dysfunction in subjects with chronic respiratory symptoms and preserved pulmonary function [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):68.
- [9] van den Bosch WB, James AL, Tiddens H. Structure and function of small airways in asthma patients revisited [J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(159):200186.
- [10] Abdo M, Trinkmann F, Kirsten AM, et al. Small airway dysfunction links asthma severity with physical activity and symptom control [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(9):3359-3368 e1.
- [11] Cottini M, Licini A, Lombardi C, et al. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison [J]. *Clin Mol Allergy*, 2021, 19(1):7.
- [12] Kraft M, Richardson M, Hallmark B, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(7):661-668.
- [13] McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction [J]. *Eur Clin Respir J*, 2014, 17:1.
- [14] Alobaidi NY, Almeshari M, Stockley J, et al. Small airway function measured using forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and its relationship to airflow limitation in symptomatic ever-smokers: a cross-sectional study [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2022, 9(1):e001385.
- [15] Zissler UM, Thron A, Eckrich J, et al. Bronchial inflammation biomarker patterns link humoral immunodeficiency with bronchiectasis-related small airway dysfunction [J]. *Clin Exp Allergy*, 2022, 52(6):760-773.
- [16] Peng J, Wu F, Tian H, et al. Clinical characteristics of and risk factors for small airway dysfunction detected by impulse oscillometry [J]. *Respir Med*, 2021, 190:106681.
- [17] Lin LM, Chang YJ, Yang KD, et al. Small Airway dysfunction measured by impulse oscillometry and fractional exhaled nitric oxide is associated with asthma control in children [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:877681.
- [18] Pisi R, Aiello M, Frizzelli A, et al. Detection of small airway dysfunction in asthmatic patients by spirometry and impulse oscillometry system [J]. *Respiration*, 2023, 102(7):1-8.
- [19] Handley BM, Bozier J, Jeagal E, et al. Controlled versus free breathing for multiple-breath nitrogen washout in asthma [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(4):00487-2021.
- [20] Veneroni C, Van Muylem A, Malinowski A, et al. Closing volume detection by single-breath gas washout and forced oscillation technique [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2021, 130(4):903-913.
- [21] Almeshari MA, Stockley J, Sapay E. The diagnosis of asthma. Can physiological tests of small airways function help? [J]. *Chron Respir Dis*, 2021, 18:14799731211053332.
- [22] Wang J, Wu K, Cheng X, et al. The value of concentration of alveolar nitric oxide in diagnosing small airway dysfunction in patients with stable asthma [J]. *Clin Respir J*, 2023, 17(5):357-363.
- [23] Bao W, Zhang X, Yin J, et al. Small-airway function variables in spirometry, fractional exhaled nitric oxide, and circulating eosinophils predicted airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14:415-426.
- [24] Zhang X, Xu Z, Lin J, et al. Sex differences of small airway function and fractional exhaled nitric oxide in patients with mild asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(2):187-98, e3.
- [25] Kim S, Lee CH, Jin KN, et al. Severe asthma phenotypes classified by site of airway involvement and remodeling via chest CT scan [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2018, 28(5):312-320.
- [26] Jiang D, Wang Z, Shen C, et al. Small airway dysfunction may be an indicator of early asthma: findings from high-resolution CT [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 122(5):498-501.
- [27] 曹雪, 林立. 高分辨率 CT 重建气道参数及一般人群参考值范围 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2020, 5(38):339-344.
- [28] Bell AJ, Foy BH, Richardson M, et al. Functional CT imaging for identification of the spatial determinants of small-airways disease in adults with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(1):83-93.
- [29] Fuso L, Macis G, Condoluci C, et al. Impulse oscillometry and nitrogen washout test in the assessment of small airway dysfunction in asthma: Correlation with quantitative computed tomography [J]. *J Asthma*, 2019, 56(3):323-331.
- [30] Liu L, Ma H, Yuan S, et al. Prognosis of bronchial asthma in children with different pulmonary function phenotypes: A real-world retrospective observational study [J]. *Front Pediatr*, 2023, 10:1043047.