



陈荣昌,主任医师,教授,博士研究生导师。深圳市人民医院/深圳市呼吸疾病研究所特聘专家,广州呼吸健康研究院前任院长。国务院特殊津贴专家、卫生部有突出贡献中青年专家。主要从事呼吸力学与机械通气、呼吸与危重症医学、慢性阻塞性肺疾病等领域的工作。学术任职:中华医学会呼吸病学分会前任主任委员;中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组组长;中国医师协会呼吸医师分会副会长;中华预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会副主任委员;中国医学装备协会呼吸病学装备委员会名誉主任委员;广东省医学会呼吸病学分会第七届主委(2011—2015年);深圳市医学会呼吸病专业委员会主任委员。

主持科技部973计划项目、国家重点研发计划(重大慢病专项)、国家自然科学基金(国际合作、面上项目)等科研项目数十项。先后获得国家科技进步一等奖(创新团队)、二等奖和三等奖,教育部科技进步一等奖,教育部自然科学奖一等奖等多项科研成果奖励。以第一作者或通讯作者发表SCI论文100余篇,共计影响因子>450;主编(或主审)专著14部;主持制订专家共识14部。担任《Clinical Respiratory Journal》《Journal of Thoracic Diseases》《中华结核和呼吸杂志》《中国呼吸与危重监护杂志》副主编及多家期刊编委。至今已培养博士及硕士研究生近百名。

慢性阻塞性肺疾病近年临床研究热点

王凤燕¹,梁振宇¹,李雪萍¹,陈荣昌^{1,2}

(1.广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 呼吸疾病全国重点实验室,广东 广州 510120;2.深圳市人民医院呼吸与危重症医学科 深圳呼吸疾病研究所,广东 深圳 518020)

摘要:慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是最常见的慢性呼吸系统疾病,因其致残和致死性而备受关注。近年来对其临床研究取得了诸多重要进展。早期诊断和筛查工具的发展,以及基于肺功能发展轨迹、影像学评估和基因表达特征的多维度分型,为慢阻肺的个体化治疗提供了依据。多组学研究在探索慢阻肺生物标志物方面取得重要突破,有助于深入理解疾病的发病机制和病程发展。吸入药物方案的疗效比较和靶向2型炎症的单克隆抗体疗效研究也在不断推进,以期慢阻肺患者提供更多针对发病机制的个体化治疗手段。

关键词:肺疾病,慢性阻塞性,临床研究热点;表型;个体化治疗

中图分类号:R574

文献标志码:A

Clinical research hotspots of chronic obstructive pulmonary disease in recent years

WANG Fengyan¹, LIANG Zhenyu¹, LI Xueping¹, CHEN Rongchang^{1,2}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China;

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Institute of Shenzhen Respiratory Diseases, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong, China)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the most common chronic respiratory disease, and has attracted much attention because of its disabling and fatal nature. Many important advances in clinical research have been made in recent years. The development of early diagnostic and screening tools, as well as multidimensional phenotyping based on lung function trajectories, quantitative imaging assessments and gene signature, have informed individualized treatment of COPD. Multi-omics studies have made important breakthroughs in exploring biomarkers of COPD, contributing to an in-depth understanding of the pathogenesis and progression of the disease. The comparisons of inhaled drug regimens and the efficacy of monoclonal antibodies targeting type 2 inflammation are also advancing, with a view to providing more individualized treatments for patients with COPD by targeting the pathogenesis of the disease.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive; Clinical research hotspots; Phenotype; Individualized treatment

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是最常见的慢性呼吸系统疾病,也是重要的致残和死亡病因。全球疾病负担研究发现,在1990年至2017年之间,慢阻肺的年龄调整后死亡率在缓慢下降,但引起的伤残调整生命年仍在增加^[1]。随着研究的进展,慢阻肺发病机制和临床表现的复杂性及异质性受到更多的关注。基于对慢阻肺异质性的认识,慢阻肺全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)2011版^[2]提出了慢阻肺综合评估和分组治疗的策略。近年来,慢阻肺临床研究的热点聚焦在疾病演进、内型和表型评估方面的异质性和不同患者药物治疗的个体性选择。本文将重点评述近5年慢阻肺临床研究热点,包括早期诊断、筛查及患病风险预警、多维度疾病分型、基于多组学的生物标志物探索、吸入药物的选择以及2型炎症靶向治疗效果等,旨在为慢阻肺的临床研究和诊治提供思路 and 方向。

1 早期发现和及时诊断

近年来,对慢阻肺进行早诊早治,从而减轻症状和改善生活质量的观念,获得更多支持证据和学界的认同。相应地,需要有预测慢阻肺发生风险和识别易患人群的工具,甚至在未达到目前慢阻肺诊断标准以前,是否可以发现慢阻肺的前期改变,都是研

究的热点问题。

1.1 慢阻肺发病风险预测工具

虽然吸烟是慢阻肺最主要的危险因素,但是并非所有吸烟者都会发展成临床慢阻肺。一般来说,吸烟者一生中患慢阻肺的风险为13%~22%,因此,识别易发生慢阻肺的吸烟者有利于更早干预、甚至避免慢阻肺发病。一项基于队列研究数据的预测模型发现:基线时肺功能正常的吸烟者(平均年龄54岁)在6.3年的随访中发生慢性气流受限的概率为26例/1 000(人·年);对于同时具有 $FEV_1/FVC < 0.75$ 、吸烟指数 ≥ 30 (包·年)、体质量指数 ≤ 25 和慢性支气管炎症状的吸烟者,6年内发生慢性气流受限的风险增加至85%($AUC = 0.84$)^[3]。此慢阻肺高风险预测模型仅采用了个体信息和简单临床指标,具有简便、成本低以及易于实施的特点。Young等^[4]发现,约30%的健康吸烟者影像学改变与早期慢阻肺一致,其在随访时符合慢阻肺诊断标准的可能性比无影像学改变者高2.5倍,表明CT影像学标志物也可识别出有慢阻肺疾病进展风险的健康人群。

全基因组关联研究发现^[5],多基因风险评分(polygenic risk score, PRS)能够独立于并且早于年龄和吸烟等临床风险因素来量化个人的慢阻肺风险。PRS可以识别出一小部分个体,他们患中度至重度慢阻肺、与吸烟相关的肺气肿以及肺发育减缓的风险都显著增加。但是应用PRS需要准确的

队列表型分析和耗时耗力的专家标记,而且成本高昂。因此 Cosentino 等^[6]探索了不需要专业人士参与的深度学习的方法。他们训练了一个基于自我报告和国际疾病分类标签的深度卷积神经网络,结合高维原始肺量计图形和基因检测指标建立责任评分。该研究发现,基于机器学习的责任评分可准确区分慢阻肺病例和非慢阻肺人群,并且能够预测慢阻肺相关住院事件。由于电子健康记录数据的广泛性和可用性,这一发现极大地扩展了基于机器学习的慢阻肺风险预测的能力。

1.2 慢阻肺的筛查工具

由于慢阻肺在轻中度气流受限阶段症状不明显,并且确诊必须依赖于肺通气功能检查,所以在全球范围内都存在着漏诊率高的情况,在不发达地区尤其明显。高效、简洁的筛查工具十分必要。

目前大多数筛查工具是问卷(使用或不使用呼气峰流速仪)。在美国开展的慢阻肺筛查试验提示,用于识别未诊断的呼吸系统疾病及其加重风险的基层医疗慢阻肺评估筛查(chronic obstructive pulmonary disease assessment in primary care to identify undiagnosed respiratory disease and exacerbation risk, CAPTURE)工具特异性佳,但灵敏度需要进一步提高^[7]。另外一项多中心横断面研究则发现,在低-中收入国家使用问卷调查和呼气峰流速筛查慢阻肺是可行的,考虑到这些地区医疗资源的有限性,仍需进一步研究以平衡筛查成本和效益^[8]。Huyhn 等^[9]开发的“未诊断的慢阻肺和哮喘人群问卷(Undiagnosed COPD and Asthma Population Questionnaire, UCAP-Q)”包含年龄、吸烟暴露、症状、用药、活动、情绪等不同维度共 13 个条目。社区成人人群验证显示,UCAP-Q 问卷对于识别未确诊的哮喘和慢阻肺具有高灵敏度(92%, 97%),可作为有潜力的筛查工具。基于中国人群的 COMPASS 研究^[10]是一项前瞻性队列研究,受试者以健康人群、慢性支气管炎患者和轻中度慢阻肺患者为主。该研究发现,应用 CAPTURE 工具联合使用呼气峰流速测量对于识别因症状加重、病情恶化或住院风险增加而需要治疗的慢阻肺患者具有良好的灵敏度,同时其高阴性预测值有助于识别出可能不需要治疗的人群。这些研究结果可为制定慢病管理决策、优化医疗资源配置提供重要参考^[11]。

1.3 早期慢阻肺、青年慢阻肺和慢阻肺前期

尽早识别慢阻肺的早期改变是早期防治的基础。因此,近年来早期慢阻肺、青年慢阻肺和慢阻肺前期(pre-COPD)的概念备受关注,引发热烈讨论。

GOLD 2022 版建议“早期慢阻肺(early COPD)”一词仅用于讨论“生物学早期”,提示需要关注慢阻肺发病机制的“启动”,但这一概念无法与临床疾病过程关联^[12]。Martinez 等^[13]将“早期慢阻肺”定义为年龄小于 50 岁的长期吸烟者[吸烟指数 ≥ 10 (包·年)],且有以下任意一种异常:① $FEV_1/FVC <$ 正常值下限(lower limit of normal, LLN);②合并 CT 异常(气道异常和/或肺气肿);③ FEV_1 下降 ≥ 60 mL/年。哥本哈根普通人群研究通过大型回顾性调查发现^[14],年龄 < 50 岁的长期吸烟者[吸烟指数 ≥ 10 (包·年)]中,有 15%满足 $FEV_1/FVC < LLN$,该人群与无早期慢阻肺的人群相比,存在慢性呼吸道症状、哮喘和支气管炎/肺炎史的比例更高,在 14.4 年的随访期间因急性加重住院、因急性肺炎住院和全因死亡率的风险均显著增加。基于该研究的分析还发现^[15],在吸烟指数 ≥ 10 (包·年)的 50 岁以下青年人中,早期慢阻肺(基线年龄 < 50 岁、 $FEV_1/FVC < LLN$ 但 > 0.7)和非早期慢阻肺在 10 年后发展为临床慢阻肺(有慢性呼吸道症状, $FEV_1/FVC < 0.70$ 和 $FEV_1 < 80\%$)的风险分别为 24%、4%。当以 ≥ 10 (包·年)作为高吸烟暴露的阈值,青年人在其中占比较小,提示应该在青年慢阻肺人群中重新考虑吸烟暴露阈值。GOLD 2022 版引用该文献时提出了“青年慢阻肺”的概念,即年龄范围在 20~50 岁、成年早期从未达到正常肺功能峰值和/或肺功能早期加速下降的人群^[12]。可能存在呼吸道症状和/或结构性肺部病变(如肺气肿)和/或生理异常(包括 FEV_1 低于正常值、气体陷闭、过度充气、肺一氧化碳弥散量降低和/或 FEV_1 快速下降)但不伴气流阻塞(使用支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC \geq 0.7$)的人群则被归为“慢阻肺前期”。GOLD 2023 版进一步提出“保留比率的肺功能减损(preserved ratio impaired spirometry, PRISm)”的概念,指 FEV_1/FVC 未达到慢阻肺诊断标准但肺量计检查异常的个体^[16]。这些研究结果和指南更新都提示,应该早期识别慢阻肺发病风险高的年轻群体,并且进一步寻找能遏制早期疾病病理进展的治疗靶点,以便在急性加重和疾病进展前采取预防措施,减少慢阻肺的长期社会影响。同时,慢阻肺前期或 PRISm 人群随时间推移有发展为气流阻塞的风险,但并非所有人都会如此。对此类人群的纵向队列研究,有望寻找出驱动慢阻肺进展的相关机制。

2 多维度疾病分型

随着对慢阻肺异质性认识的进展,慢阻肺的多

维度分型或综合分型成为探索的热点问题。

2.1 肺功能发展轨迹分型

近年来,越来越多的研究关注到终生肺功能与生活质量和寿命有关,识别慢阻肺的肺功能发展轨迹、了解其决定因素和结局有助于我们更好地了解慢阻肺的异质性。各项研究关注的时间范围逐渐拉长,基线年龄从中老年逐渐扩展到出生时。

Lange 等^[17]首先基于 3 个大型队列研究(队列开始时患者平均年龄约 40 岁,随访 22 年)提出 2 种慢阻肺肺功能发展轨迹,约有一半的慢阻肺肺功能变化轨迹为“成年早期肺功能正常,随后 FEV₁ 加速下降”(正常肺发育-FEV₁ 下降轨迹组),另一半符合“早期 FEV₁ 低于正常水平的轨迹”(肺发育偏低-FEV₁ 持续低轨迹组)。为探索这两种轨迹的长期预后,一项前瞻性队列研究对来自一般人群的受试者随访 42 年,发现与肺发育偏低-FEV₁ 持续低轨迹组相比,正常肺发育-FEV₁ 下降轨迹组的慢阻肺患者呼吸道疾病死亡率和全因死亡率风险显著增加,存在长期预后差异^[18]。塔斯马尼亚纵向健康研究数据首次调查了从出生到 60 岁的肺功能,根据支气管扩张剂前的 FEV₁ 值确定了 6 个肺功能发展轨迹:①早期低于平均水平,加速下降(发生率 4%);②持续低水平(发生率 6%);③早期低水平,加速增长,正常下降(发生率 8%);④持续高水平(发生率 12%);⑤低于平均水平(发生率 32%);⑥平均水平(发生率 39%)^[19]。与 FEV₁ 值平均水平组相比,以下 3 个肺功能轨迹组人群在 53 岁时患慢阻肺风险增加:早期低于平均水平,加速下降;持续低水平;低于平均水平。该队列还基于从出生到 60 岁的 FEV₁/FVC 和 FVC 及其组合的不同演变过程,确定了 4 种终生肺功能发展表型^[20]:阻塞型(发生率 25.8%)、限制型(发生率 10.5%)、混合型(发生率 3.5%)和参照组(发生率 60.2%)。混合型患慢阻肺风险最高(37%),其次是阻塞型(22%),这两组人群可能从早期慢阻肺干预中受益。这些研究拓展了人们对慢阻肺发生发展的认识,引起临床医生对生命早期发病危险因素的重视,也提示着未来新的干预目标,彰显针对疾病不同演变过程发展治疗策略的重要性。

2.2 影像学评估与疾病发展表型

影像学评估是研究慢阻肺疾病发展表型的重要切入点,随着定量影像的发展,机器学习等工具的开发,近年来在肺气肿、气道壁异常、气道重塑、气道黏液栓和肺血管变化等不同角度均有令人惊喜的发现。

Park 等^[21]利用 COPDGene 研究数据,将 CT 影像的视觉和定量评估相结合,发现了 10 个相互独立的 CT 成像亚型,各亚型之间死亡率差异显著,肺气肿进展风险不同,可能具有不同的潜在病理过程,为慢阻肺的重新分类提供了一种有用的方法。Bodduluri 等^[22]基于慢阻肺患者 5 年内气道内表面积与容积的比值(ratio of the airway surface area to volume, SA/V)变化,发现了两种气道重塑模式,分别以气道狭窄为主和以气道丢失为主,后者生存率更低。两种表型在疾病的早期和晚期阶段所占比例几乎相同,提示这两种病理改变不一定是连续的疾病发展阶段,更可能是针对个体的疾病表型。Young 等^[4]使用新型机器学习工具“亚型和阶段推断(SuStaIn)”分析胸部 CT 标志物,发现了两种慢阻肺疾病纵向进展模式并通过了外部验证,一种是“组织→气道”亚型(约 70%),即小气道功能障碍和肺气肿先于大气道壁异常;另一种是“气道→组织”亚型(约 30%),即气道壁异常先于肺气肿和小气道功能障碍。“组织→气道”亚型的肺功能初始下降速度更快,这或许可以解释慢阻肺人群中 FEV₁ 下降的异质性。回顾性分析 COPDGene 队列数据发现^[23],CT 提示黏液栓阻塞中、大气道与吸烟指数≥10(包·年)的慢阻肺患者全因病死率增加有关,提供了一种新的预后分型视角。此外,更大程度的肺动脉削减与更快的肺气肿进展显著相关^[24],与 FEV₁/FVC 在 5 年内更快下降有关,提示肺血管系统在肺气肿和慢阻肺中可能起重要作用。影像学的深入探索加深了人们对慢阻肺病理类型的认识。

2.3 基于基因表达特征的分型

慢阻肺存在中性粒细胞性气道炎症,对糖皮质激素的反应不同,白介素(interleukin, IL)-17A 参与中性粒细胞炎症和糖皮质激素抵抗,因此在慢阻肺分子表型中尤其重要。近年研究发现,慢阻肺支气管上皮 IL-17A 反应的基因表达特征^[25]与中性粒细胞和巨噬细胞增多相关,与定量胸部 CT 显示气道阻塞和功能性小气道疾病增加以及患者对糖皮质激素的反应降低有关。因此能区分出一个在生物学、放射学和临床上都截然不同的慢阻肺亚型,该亚型患者可能受益于个性化治疗。

3 基于多组学研究探索生物标志物

目前,基因组、转录组和蛋白组、代谢组、微生物组等组学研究被广泛应用于慢阻肺临床研究,尤其

是生物标志物的发现。Zhang 等^[26-27]利用 COPD-gene 和 ECLIPSE 队列的数据发现,PRS 与慢阻肺早龄诊断和家族史有关。该研究团队进一步开发了慢阻肺的转录风险评分(transcriptional risk score, TRS),对比发现,与仅有一个风险评分或仅有临床因素的预测模型相比,同时纳入 PRS、TRS 和临床因素的模型对慢阻肺易感性和 FEV₁ 年化下降值的预测性更高^[28]。王璋教授团队综合 3 个国际随访队列数据分析,系统表述了气道菌群与慢阻肺炎症内型的关系^[29],将中性粒细胞慢阻肺分为嗜血杆菌优势亚群和微生物平衡亚群,其具有不同的炎症蛋白表达谱、时空稳定性和菌群-宿主互作关系。笔者与王璋教授团队合作,开展了针对慢阻肺气道宿主-微生物相互作用的多组学分析,发现气道微生物衍生的吡啶-3-乙酸可通过白细胞介素-22 介导的巨噬细胞-上皮细胞互作,减轻中性粒细胞炎症、细胞凋亡、肺气肿和肺功能下降。鼻腔内接种两种气道乳酸杆菌可恢复吡啶-3-乙酸水平并重现其对小鼠的保护作用,这些发现为治疗慢阻肺提供了新的靶点和潜在的干预措施^[30]。

4 吸入药物的方案选择

吸入药物是慢阻肺治疗的基石。联合使用吸入长效抗胆碱能药物(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)、长效 β_2 受体激动剂(long-acting beta2 agonist, LABA)和吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)的三联疗法,将其与双长效支气管扩张剂(LAMA/LABA,简称双支扩剂)、ICS/LABA 复合制剂进行比较,是近年来慢阻肺治疗领域的研究热点,并有一系列大型药物临床试验结果问世,为修订临床指南推荐的治疗意见提供了循证基础。

4.1 双支扩剂的临床应用

多项研究证实,LAMA/LABA 疗法比 LAMA 或 LABA 单一疗法对于改善慢阻肺患者的肺功能更有效,然而,不同研究报告中,双支扩剂在改善症状和健康状况方面的获益存在差异^[31-33]。EMAX 研究是一项为期 24 周的随机双盲对照试验,纳入不用 ICS 的低加重风险患者^[34]。该研究发现,使用乌美溴铵/维兰特罗组合时,患者的谷值 FEV₁、短暂呼吸困难指数得到明显改善,疗效优于乌美溴铵组和沙美特罗组。此外,双支扩剂组能显著降低患者首次临床重要恶化的风险。这些结果证实,对于不用 ICS 的低加重风险患者,可通过早期使用双支扩剂(而非单个支气管扩张剂)来优化治疗。

一项事后汇总分析对 7 个为期 ≥ 12 周的随机试验进行了调查^[35],发现在不同年龄和气流受限严重程度亚组中,使用双支扩剂始终显示出相对于单个支气管扩张剂或其与 ICS 组合更加明显的肺功能改善,同时,治疗组之间的安全性相似。这表明双支扩剂对老年患者和重度/极重度气流受限患者疗效更佳,且未增加安全性风险。

4.2 三联疗法与双支扩剂、ICS/LABA 的比较

KRONOS 研究、ETHOS 研究、IMPACT 研究是 3 项大型 III 期随机对照药物临床试验,其均发现三联疗法的获益总体优于双支扩剂或 ICS/LABA,但不同研究纳入的人群、研究终点、观察周期和关注的侧重点各有差异。KRONOS 研究通过 24 周多中心双盲随机对照试验发现,布地奈德/格隆溴铵/福莫特罗固定三联疗法比双支扩剂能减缓病情、改善肺功能^[36],事后分析^[18]发现三联疗法对于不存在气道可逆性且嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)计数不高($<300/\mu\text{L}$)的患者也有显著获益^[37]。ETHOS 研究为期 52 周^[38],纳入过去 1 年有至少 1 次急性加重史的中度至极重度慢阻肺患者,发现 320 μg 布地奈德的三联疗法组、160 μg 布地奈德的三联疗法组、格隆溴铵-福莫特罗组和布地奈德-福莫特罗组患者的中度或重度急性加重频率分别为 1.08、1.07、1.42、1.24 次/年;相比两种双重疗法,2 次/d 的三联疗法可以显著降低中到重度慢阻肺急性加重频率。该研究的事后分析还发现^[39],320 μg 布地奈德的三联疗法组与格隆溴铵-福莫特罗组相比,显著降低了 52 周全因死亡的风险,而且这种获益是一种长期效应,与急性 ICS 停药效应无关,提示可将降低病死率作为治疗慢阻肺的目标。IMPACT 研究得到类似结果,发现三联疗法相比 2 种双重疗法可显著降低有症状和急性加重史的慢阻肺患者的急性加重次数^[40],能够独立于既往急性加重情况而显著改善肺功能和健康状况^[41];相对于 LAMA/LABA 组,三联疗法组的全因死亡率显著下降^[42],并且获益与急性 ICS 停药效应无关^[43]。

一项 Meta 分析纳入了 13 项随机对照试验,探讨了将 LAMA 加入 ICS/LABA 组合的疗效与安全性^[44]。分析发现,相比 ICS/LABA,ICS/LABA/LAMA 可改善谷值 FEV₁、预防慢阻肺急性加重,且不增加心血管严重不良事件的发生风险。一项大型真实世界研究随访初次使用三联疗法和初次使用 LAMA/LABA 的患者 1 年^[45],发现除了血 EOS 增多或有频繁急性加重病史的患者以外,两种疗法在预防急性加重方面效果相当,而双支扩剂可减少严

重肺炎风险。

这些大型临床研究及相关的事后分析、荟萃分析,将慢阻肺的治疗目标从减缓疾病进展拓宽到降低死亡率,同时,从疗效和安全性的角度进一步明确了不同类型药物的最佳适用人群,促进了慢阻肺治疗策略更新,给临床医务人员更加精准和清晰的指引。

4.3 ICS 的使用指征

ICS 能够降低慢阻肺急性加重风险,也可能增加肺炎风险,如何选择最适合 ICS 治疗的患者群始终是临床难点,也是慢阻肺临床研究领域的热点问题。

近年来的证据表明,慢阻肺患者基线外周血 EOS 计数可能与 ICS 降低急性加重频率有关。IMPACT 研究的事后分析发现,与不含 ICS 的双支扩剂组相比,含 ICS 方案降低中重度急性加重频率的获益幅度与血 EOS 计数呈正比:血 EOS < 90/μL 时,获益程度相对较小;血 EOS ≥ 310/μL 时,获益程度显著增加^[46]。无论任何血 EOS 水平,既往吸烟者对 ICS 的治疗反应都比正在吸烟者更敏感。因此,对于有急性加重病史的慢阻肺患者,获取血 EOS 计数和吸烟状况信息有助于优化临床中 ICS 的使用。一项前瞻性研究对来自两个大型英国电子病历数据库(CPRD 和 OPCRD)的慢阻肺患者随访 3 年以上,发现血 EOS 升高(≥350/μL)的轻中度慢阻肺患者,每次急性加重后,FEV₁ 下降速度加快 19.4 mL/年,ICS 治疗可使这种过度下降减少至 4.3 mL/年^[47]。此类患者应积极使用 ICS,以防止与急性加重相关的快速肺功能减损。Bafadhel 等^[48]基于 3 项随机对照试验的事后分析,将 EOS 计数作为连续变量建模,结果表明,含 ICS 的方案对外周血 EOS 计数 < 100/μL 的患者几乎没有影响,因此该阈值可用于识别 ICS 治疗获益可能性较低的患者。而当 EOS 计数 ≥ 100/μL 时,与单独使用 LABA 相比,ICS/LABA 能显著减少有急性加重史的慢阻肺患者的急性加重风险。此外,EOS 可独立预测 ICS 对于改善肺功能和健康状况的治疗反应。

一项慢阻肺历史队列的事后长期观察研究对 GOLD II ~ IV 级患者中位随访 84 个月^[49],网络分析发现,血 EOS < 100/μL 和由痰培养确定的慢性气道感染,分别与肺炎发生风险独立相关,当两者共存时肺炎发生风险增加更明显。ICS 治疗增加了血 EOS < 100/μL 且合并慢性气道感染的慢阻肺患者的肺炎发生风险。此研究结果支持以痰培养来指导慢阻肺患者进行 ICS 治疗。

总之,目前的研究证据表明,ICS 的使用需谨慎考虑适应证和不良作用。应在充分考虑患者急性加重史、血 EOS 水平和肺部感染风险的前提下,综合评估获益和风险,从而制定治疗策略。

5 2 型炎症靶向治疗

高达 40% 的慢阻肺稳定患者可能患有 2 型炎症介导的 EOS 炎症,并与急性加重风险升高和糖皮质激素反应性增加有关^[50],近年来多项临床研究探索了针对 2 型炎症的靶向生物制剂对慢阻肺的疗效。

贝那利珠单抗能够与白细胞介素 5 受体的 α 亚基(interleukin-5 receptor alpha, IL-5Rα)结合从而诱导 EOS 直接、快速和大量地消耗。3 期 GAL-ATHEA 和 TERRANOVA 试验发现,与安慰剂相比,贝那利珠单抗未能显著降低基线 EOS ≥ 220/μL 的慢阻肺患者 56 周时的年急性加重率^[51]。研究者对两项研究的结果汇总后进一步分析发现^[52],从贝那利珠单抗治疗中获益的人群是基线血 EOS ≥ 220/μL、在前 1 年有 ≥ 3 次急性加重、接受三联疗法的慢阻肺患者。每 8 周 1 次 100 mg(而非 30 mg)的贝那利珠单抗治疗可有效减少该亚群患者的慢阻肺急性加重。

度普利尤单抗可阻断 2 型炎症的关键驱动因子 IL-4 和 IL-13 的共享受体成分^[53]。3 期 BOREAS 试验发现^[54],对于血 EOS ≥ 300/μL 且用标准三联治疗仍有加重风险的慢阻肺患者,度普利尤单抗治疗 1 年后中至重度急性加重的年发生率显著下降,吸入支气管扩张剂前的 FEV₁ 水平持续高于安慰剂组,生活质量和呼吸系统症状得到显著改善。

6 总结与展望

近年来,关于慢阻肺的临床研究在多方面都有新的发现和新的观点。对慢阻肺发病早期阶段的认识不断丰富,提出了早期慢阻肺、青年慢阻肺、慢阻肺前期、保留比率的肺功能减损等与慢阻肺早期改变相关的概念,但尚无公认的定义和临床评判标准,仍需要更全面和更深入的探索。肺功能演变轨迹、影像学变化模式等多个维度的长期纵向研究加深了我们对疾病发生发展规律的认知。人工智能的发展使得患病风险预警模型愈加完善,并提供了更多样化的疾病内因型评估工具。多组学研究为探索慢阻肺发病机制和新型生物标志物提供了大量有价值的线索。在慢阻肺治疗方面,众多研究关注多种吸入

药物的疗效评估,三联吸入药物的临床试验及事后分析结果显示,更加积极的治疗可以降低死亡率,但如何确定恰当的治疗指征成为热点问题。针对慢阻肺 2 型炎症的靶向治疗也取得了突破性进展,大型药物临床试验分别发现度普利尤单抗和贝那利珠单抗的适用人群。综上所述,慢阻肺的发生发展存在明显的异质性已经达成共识,无论是疾病评估还是治疗都不能忽视这一点,全面认识、早期干预和精准治疗仍然是慢阻肺临床研究的重点和方向。

参考文献:

- [1] Li XC, Cao XP, Guo MZ, et al. Trends and risk factors of mortality and disability adjusted life years for chronic respiratory diseases from 1990 to 2017: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *BMJ*, 2020, 368: m234. doi:10.1136/bmj.m234.
- [2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases (2011 report) [EB/OL]. (2011-12-01)[2024-01-30]. <https://goldcopd.org/>.
- [3] Divo MJ, Liu CJ, Polverino F, et al. From pre-COPD to COPD: a simple, low cost and easy to implement (SLIM) risk calculator[J]. *Eur Respir J*, 2023, 62(3): 2300806. doi:10.1183/13993003.00806-2023.
- [4] Young AL, Bragman FJS, Rangelov B, et al. Disease progression modeling in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(3): 294-302.
- [5] Moll M, Sakornsakolpat P, Shrine N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(7): 696-708.
- [6] Cosentino J, Behsaz B, Alipanahi B, et al. Inference of chronic obstructive pulmonary disease with deep learning on raw spirometry identifies new genetic loci and improves risk models[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(5): 787-795.
- [7] Martinez FJ, Han MK, Lopez C, et al. Discriminative accuracy of the CAPTURE tool for identifying chronic obstructive pulmonary disease in US primary care settings [J]. *JAMA*, 2023, 329(6): 490-501.
- [8] Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, et al. Discriminative accuracy of chronic obstructive pulmonary disease screening instruments in 3 low- and middle-income country settings[J]. *JAMA*, 2022, 327(2): 151-160.
- [9] Huynh C, Whitmore GA, Vandemheen KL, et al. Derivation and validation of the UCAP-Q case-finding questionnaire to detect undiagnosed asthma and COPD[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(3): 2103243. doi: 10.1183/13993003.03243-2021.
- [10] Liang ZY, Zhong NS, Chen RC, et al. Investigation of the Clinical, Radiological and Biological Factors Associated with Disease Progression, Phenotypes and Endotypes of COPD in China (COMPASS): study design, protocol and rationale[J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(3): 00201-02021.
- [11] Li Y, Wen FQ, Ma QL, et al. Use of CAPTURE to identify individuals who may or may not require treatment for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208(4): 435-441.
- [12] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases(2022 report) [EB/OL]. (2021-11-17) [2024-01-30]. <https://goldcopd.org/>.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases (2023 report) [EB/OL]. (2022-11-14) [2023-03-30]. <https://goldcopd.org/>.
- [17] Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 111-122.
- [18] Marott JL, Ingebrigtsen TS, Çolak Y, et al. Lung function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease as predictors of exacerbations and mortality[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(2): 210-218.
- [19] 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.
- [20] Dharmage SC, Bui DS, Walters EH, et al. Lifetime spirometry patterns of obstruction and restriction, and their risk factors and outcomes: a prospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(3): 273-282.

- [21] Park J, Hobbs BD, Crapo JD, et al. Subtyping COPD by using visual and quantitative CT imaging features[J]. *Chest*, 2020, 157(1): 47-60.
- [22] Bodduluri S, Kizhakke Puliyakote A, Nakhmani A, et al. Computed tomography-based airway surface area-to-volume ratio for phenotyping airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(2): 185-191.
- [23] Diaz AA, Orejas JL, Grumley S, et al. Airway-occluding mucus plugs and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *JAMA*, 2023, 329(21): 1832-1839.
- [24] Pistenmaa CL, Nardelli P, Ash SY, et al. Pulmonary arterial pruning and longitudinal change in percent emphysema and lung function: the genetic epidemiology of COPD study[J]. *Chest*, 2021, 160(2): 470-480.
- [25] Christenson SA, van den Berge M, Faiz A, et al. An airway epithelial IL-17A response signature identifies a steroid-unresponsive COPD patient subgroup[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 169-181.
- [26] Zhang JZ, Xu HF, Qiao DD, et al. A polygenic risk score and age of diagnosis of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(3): 2101954. doi:10.1183/13993003.01954-2021.
- [27] Moll M, Lutz SM, Ghosh AJ, et al. Relative contributions of family history and a polygenic risk score on COPD and related outcomes: COPDGene and ECLIPSE studies [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7(1): e000755. doi:10.1136/bmjresp-2020-000755.
- [28] Moll M, Boueiz A, Ghosh AJ, et al. Development of a blood-based transcriptional risk score for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(2): 161-170. doi: 10.1164/rccm.202107-1584OC.
- [29] Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory endotype-associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations: a multicohort longitudinal analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(12): 1488-1502.
- [30] Yan ZZ, Chen BX, Yang YQ, et al. Multi-omics analyses of airway host-microbe interactions in chronic obstructive pulmonary disease identify potential therapeutic interventions[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(9): 1361-1375.
- [31] Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD [J]. *Chest*, 2016, 149(5): 1181-1196.
- [32] Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis[J]. *Thorax*, 2016, 71(1): 15-25.
- [33] Donohue JF, Jones PW, Bartels C, et al. Correlations between FEV1 and patient-reported outcomes: a pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 49: 11-19. doi:10.1016/j.pupt.2017.12.005.
- [34] Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 238. doi: 10.1186/s12931-019-1193-9.
- [35] Ray R, Tombs L, Naya I, et al. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: a pooled post hoc analysis of seven clinical trials[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 57: 101802. doi:10.1016/j.pupt.2019.101802.
- [36] Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(10): 747-758.
- [37] Muro S, Sugiura H, Darken P, et al. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 187. doi:10.1186/s12931-021-01773-1.
- [38] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-severe COPD[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(1): 35-48.
- [39] Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(5): 553-564.
- [40] Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(18): 1671-1680.
- [41] Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, et al. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(5): 1901921. doi:10.1183/13993003.01921-2019.
- [42] Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/

- vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(12): 1508-1516.
- [43] Han MK, Criner GJ, Dransfield MT, et al. The effect of inhaled corticosteroid withdrawal and baseline inhaled treatment on exacerbations in the IMPACT study. A randomized, double-blind, multicenter clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(9): 1237-1243.
- [44] Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, et al. Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD [J]. *Chest*, 2019, 155(4): 758-770.
- [45] Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD: cohort study in real-world clinical practice [J]. *Chest*, 2020, 157(4): 846-855.
- [46] Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(9): 745-756.
- [47] Kerkhof M, Voorham J, Dorinsky P, et al. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy [J]. *Thorax*, 2020, 75(9): 744-753.
- [48] Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(2): 117-126.
- [49] Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection, and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. A network analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(9): 1078-1085.
- [50] Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 2037-2047.e10.
- [51] Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1023-1034.
- [52] Criner GJ, Celli BR, Singh D, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(2): 158-170.
- [53] Le Floch A, Allinne J, Nagashima K, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation [J]. *Allergy*, 2020, 75(5): 1188-1204.
- [54] Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(3): 205-214.

(编辑:相峰)