

## · 临床论著 ·

## COPD 患者膜弥散和肺血管床容量的变化及支气管扩张剂的影响

朱娅玲 王浩彦 常晓红 李征征

**【摘要】** 目的:探索慢性阻塞性肺疾病(COPD)缓解期不同分级的患者膜弥散功能(Dm)和肺血管床容量(Vc)的变化,以及使用支气管扩张剂后通气功能改善对 Dm 和 Vc 的影响。方法:2001 年 7 月至 2004 年 2 月 COPD 缓解期患者 95 例,分为 4 组,Ⅰ级 8 例,Ⅱ级 47 例,Ⅲ级 34 例,Ⅳ级 6 例,正常对照组 35 例。使用一口气法,测定弥散量(DLCO)、弥散率(KCO 即  $DLCO/V_A$ )、Dm、Vc。58 例 COPD 患者予以做扩张试验,试验阳性和阴性者均再次测定 DLCO、KCO、Dm、Vc。将各组间的测定值及扩张前后的结果进行比较。结果:COPD 各组患者的 Dm、DLCO、Vc 及 KCO 均低于正常对照组,随着级别的增加,降低的程度均加大。COPD Ⅰ级患者的 Vc 和 KCO 显著低于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), COPD Ⅱ级、Ⅲ级及Ⅳ级患者的 DLCO、KCO、Dm、Vc 均显著低于对照组( $P < 0.01$ )。COPD 各分级之间除 Vc 没有显著的差别( $P > 0.05$ )外,Dm、DLCO 和 KCO 差异均有显著性( $P < 0.01$ )。支气管扩张试验阳性患者扩张试验前后的 DLCO、Dm、Vc 均无显著的改变( $P > 0.05$ )。结论:COPD 患者通气功能逐渐恶化导致了弥散量的下降,Dm 的持续降低贯穿于整个 COPD 的早、中、晚期,而 Vc 的持续下降则发生在 COPD 的早、中期。支气管扩张剂的使用没有通过通气/血流比的改变对弥散量、Dm、Vc 产生影响。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;膜弥散;肺血管床容量

**Changes of membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in chronic obstructive pulmonary disease patients of different stages and after bronchodilator inhalation** ZHU Yaling, WANG Haoyan, CHANG Xiaohong, LI Zhengzheng Beijing Chaoyang Hospital Beijing Institute of Respiratory Medicine, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100020, China

**【Abstract】** **Objective:** To assess the changes of the membrane diffusing capacity (Dm) and pulmonary capillary blood volume (Vc) in different stages of COPD and the effect of the bronchodilator inhalation on diffusing capacity (DLCO) and Dm in COPD patients. **Method:** 95 stable COPD patients have been classified into 4 groups: Stage I, II, III and IV according to  $EFV_1/FVC\%$ ,  $FEV_1\%$  values, each with 8, 47, 34, 6 patients respectively. Diffusing capacity (DLCO), KCO ( $DLCO/V_A$ ), Dm and Vc were measured in baseline and after bronchodilator inhalation test with single breathing method. **Result:** In stage I group, Dm, Vc, DLCO and KCO are all lower than normal subject group, but only Vc and KCO have reached significance ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). DLCO, KCO, Dm are progressively decreased from Stage I group to Stage IV group, all these parameters are significantly lower in stage II, III, IV groups comparing with that of normal subject group ( $P < 0.01$ ). Vc are also gradually decreased from stage I group to Stage III group, but not further decreased in Stage IV group, the value in this group is comparable with that of Stage I, II and III ( $P > 0.05$ ). No significant changes have been found in DLCO, Dm, and Vc after bronchodilator inhalation in Stage I to III groups. **Conclusion:** Dm is progressively reduced with the severity of COPD, but the same trend of Vc reduction discontinues further in stage IV. Bronchodilator inhalation does not affect DLCO, Dm, and Vc.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease; Membrane diffusing capacity; Pulmonary capillary volume

作者单位:100020 北京首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科-北京呼吸疾病研究所

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是常见病、多发病,是引起慢性疾病和死亡的主要原因之一。COPD 虽然是以气道不完全可逆的气流受限为特征的疾病,

但随着 COPD 的发展,还可引起弥散功能的障碍,使其肺功能进一步恶化,临床症状加重。本研究的目的是观察不同 COPD 阶段通气功能发生改变对膜弥散的影响,以及使用支气管扩张剂后,通气功能改善对膜弥散的影响。

### 资料与方法

收集 2001 年 7 月至 2004 年 2 月就诊的 COPD 缓解期患者 95 例,男性 79 例,女性 16 例,平均年龄(63.3 ± 11.4)岁,均有典型的 COPD 病史、体征及 X 线表现,并除外了支气管扩张症、肺囊性纤维化、肺结核等疾病。根据 2005 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)的标准将其分为 4 组: COPD I 级: 1 s 用力呼气量/用力肺活量(FEV<sub>1</sub>/FVC) < 70%, FEV<sub>1</sub> ≥ 80% 预计值; COPD II 级: FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%, 50% 预计值 ≤ FEV<sub>1</sub> < 80% 预计值; COPD III 级: FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%, 30% 预计值 ≤ FEV<sub>1</sub> < 50% 预计值; COPD IV 级: FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%, FEV<sub>1</sub> < 30% 预计值。正常对照组 35 例,男性 28 例,女性 7 例,平均年龄(60.9 ± 8.4)岁,均无吸烟史。

使用 JAEGER 公司生产的肺功能仪,型号为 version 4.0,试验前测定患者身高、体重,静坐 5 min,并在整个试验中均保持坐位。

FVC 及 FEV<sub>1</sub> 的测定:患者坐位,夹鼻夹,共测定 3 次,选取 FVC 值差异 < 200 mL 的 2 次值中最大值作为最佳曲线,得出 FEV<sub>1</sub>/FVC%、FEV<sub>1</sub> 等值。

弥散量(DLCO)测定:使用一口气法,检测前做血常规,并将血红蛋白输入机内。试验前 24 h 停止吸烟,4 h 内避免饮酒,2 h 内避免运动、停止进食。测定 2 次,取平均值(要求 2 次测定值差异 < ± 10%)。

膜弥散(Dm)及肺血管床容量(Vc)测定:DLCO 与 Dm、Vc 的关系可以用 Roughton-Forster 等式来表示:
$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{Dm} + \frac{1}{\theta Vc}$$
 其中  $\theta$  为每 mL 血一氧化碳的摄取率。测定不同肺泡气氧分压(21%, 61%)下的 DLCO,即得出 Dm 和 Vc。弥散率(KCO)即:DLCO/V<sub>A</sub>(V<sub>A</sub> 为肺泡通气量)。

完成以上试验后随机抽取 58 例患者做支气管扩张试验:沙丁胺醇气雾剂(葛兰素公司生产),100 μg/喷,2~4 喷,15 min 后再测通气功能指标 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>%。如 FEV<sub>1</sub> 提高 ≥ 12%,绝对值 > 200 mL,为扩张试验阳性,否则为扩张试验阴性,不论扩张试验

阳性还是阴性,均重复以上弥散功能测定,以观察其弥散功能的变化情况。

统计学处理:采用 SPSS 9.0 统计软件包对数据进行处理,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,用方差齐性检验及 *t* 检验比较各组间的差异,用 Pearson 相关法检验各指标间的相关性。*P* < 0.05 为差异有显著性,*P* < 0.01 为差异有极显著性。

### 结果

#### 1. 各组中例数、性别、年龄及吸烟情况见表 1。

表 1 对照组及 COPD 各组例数性别年龄及吸烟情况

组别	例数	年龄 (岁)	性别		吸烟指数
			男性	女性	
对照组	35	60.9 ± 8.4	28	7	0
COPD I 级	8	64.9 ± 12.5	6	2	463 ± 548
COPD II 级	47	62.8 ± 12.1	38	9	490 ± 476
COPD III 级	34	63.6 ± 11.4	29	7	518 ± 408
COPD IV 级	6	64.7 ± 8.6	5	1	850 ± 217

注:吸烟指数 = 吸烟年数 × 每日吸烟均数

对照组与 COPD 各组间性别及年龄差异无显著性(*P* > 0.05),COPD 各组中吸烟指数随分级的增高而升高,但各组间差异无显著性(*P* > 0.05)。

2. 不同分级的 COPD 患者与正常人 DLCO、Dm 的比较见表 2。与正常对照组比较, COPD 各分级的 Dm、DLCO、KCO 均低于正常组,随着分级的提高呈进行性降低,IV 级降低程度最重;其中 I 级组患者的 KCO 显著低于对照组(*P* < 0.01); II、III、IV 级组的 Dm、DLCO、KCO 均显著低于对照组(*P* < 0.01)。与 I 级组比较, III、IV 级组的 Dm、DLCO 差异均有显著性。与 II 级组比较, IV 级组的 Dm、DLCO、KCO 均显著降低。COPD 各分级的 Vc 均显著低于正常对照组,虽然随分级程度增加而下降,但各组间比较差异无显著性(*P* > 0.05)。

3. COPD 患者中疾病分级、吸烟、Dm、Vc、DLCO 及 KCO 间的相关性见表 3。

分级及吸烟均与 Dm 和 DLCO 成负性相关关系,分级的相关性强于吸烟,DLCO、KCO 与 Dm 间有显著的相关关系,Dm 与 Vc 间无相关关系。

4. 使用支气管扩张剂前后 DLCO 及 Dm 的情况:进行此组试验的均为 COPD I 级、II 级、III 级的患者,2 组患者扩张试验前后 Dm、Vc、DLCO 和 KCO 差异均无显著性(表 4)。

### 讨论

COPD 主要是以通气功能障碍为主的疾病,弥

散功能障碍是继发的,但弥散功能障碍能使 COPD 疾病进一步恶化。肺的 DLCO 是由 Dm、Vc 2 种成分组成。这 2 种成分的变化有时并不完全一致,其中 1 种或 2 种成分发生变化,会引起总 DLCO 的变化或

不变。多数情况下, Vc 的变化是生理性的过程,具有一定的可逆性,如运动时 Vc 的变化。Dm 的变化往往是不可逆的损害,受弥散面积、膜的厚度、膜的组成(如肺纤维化)等影响。

表 2 不同分级的 COPD 患者与正常人 DLCO Dm 的比较

组别	例数	Dm(mL·min <sup>-1</sup> ·mmHg <sup>-1</sup> )	Vc(mL)	DLCO(% 预计值)	KCO(% 预计值)
对照组	35	13.8 ± 4.9	79.4 ± 28.4	100.3 ± 16.3	87.9 ± 11.0
COPD I 级	8	11.3 ± 3.7	53.0 ± 20.8*	92.8 ± 24.5	73.6 ± 17.7**
COPD II 级	47	9.3 ± 4.5**	51.5 ± 19.7**	70.0 ± 19.7**△△	64.7 ± 21.1**
COPD III 级	34	7.8 ± 3.2**△	43.2 ± 17.5**	61.4 ± 14.4**△△	66.2 ± 18.1**
COPD IV 级	6	5.1 ± 1.1**△△▲	43.8 ± 17.5**	43.6 ± 10.2**△△▲▲	46.3 ± 13.6**△△▲

注:与对照组比较 \* P < 0.05, \*\* P < 0.01; 与 I 级组比较 △ P < 0.05, △△ P < 0.01; 与 II 级组比较 ▲ P < 0.05, ▲▲ P < 0.01; 与 III 级组比较 ▲▲ P < 0.05, ▲▲▲ P < 0.01; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 95 例 COPD 患者 Dm、Vc、DLCO、KCO 间的相关性比较

项目	COPD 严重程度(分级)	吸烟	DLCO	KCO	Vc
Dm	-0.333**	-0.252**	0.632**	0.479**	0.061
DLCO	-0.482**	-0.297**		0.819**	0.371**
KCO	-0.178	-0.294**	0.819**		0.332**
Vc	-0.198	-0.073	0.371**	0.332**	

注:\*\* P < 0.01

表 4 支气管扩张剂使用前后 DLCO 及 Dm 的情况

扩张试验	Dm (mL·min <sup>-1</sup> ·mmHg <sup>-1</sup> )	Vc (mL)	DLCO (%)	KCO (%)
阳性组 (n = 40)				
试验前	10.2 ± 4.5	50.7 ± 20.6	72.6 ± 22.7	65.7 ± 20.3
试验后	11.1 ± 4.9	51.8 ± 24.2	72.4 ± 21.4	64.0 ± 19.7
P 值	0.195	0.581	0.930	0.082
阴性组 (n = 18)				
试验前	8.1 ± 4.3	48.7 ± 18.2	62.0 ± 21.1	60.4 ± 23.9
试验后	7.5 ± 3.8	53.1 ± 25.4	58.6 ± 18.3	56.3 ± 19.0
P 值	0.471	0.091	0.170	0.077

COPD 外周气道的阻塞,肺气肿的形成,肺实质的破坏,肺血管的异常使肺的气体交换能力降低,这种降低在 COPD I 级患者中即有表现。尽管此时弥散测定值 ≥ 80% 预计值,但与对照组相比, KCO (即 DLCO/V<sub>A</sub>) 和 Vc 却有显著的降低,具有统计学意义 (P < 0.01, P < 0.05)。Dm 和 DLCO 也显示降低,但与对照组相比差异尚未出现显著性。我们的研究结果与以往对早、中期 COPD 患者的研究结果不一致<sup>[5]</sup>,他们的结果显示, COPD 的早期即有 DLCO、Dm 下降,而 Vc 的降低出现较迟<sup>[2-3]</sup>,而本结果与 COPD 病理学的改变相一致, COPD 肺血管改变是以血管增厚为特征的,且此改变在疾病的早期就已经存在<sup>[6]</sup>,血管增厚可引起 Vc 下降,故 COPD 早期的弥散量降低与肺血管的这种改变有关。

随着 COPD 病情的进展, COPD II 级、III 级的 DLCO 及 Dm 进行性的下降, Vc 和 KCO 虽然也下降,

但不明显。DLCO 的这种下降与 Dm、Vc 的关系有争议,部分学者发现与 Vc 有关<sup>[5,7]</sup>,而部分学者则认为与 Dm 有关<sup>[8]</sup>。本研究的结果显示, COPD 患者这种 DLCO 的下降与 Dm、Vc 均显著相关 (r = 0.632, P < 0.01; r = 0.371, P < 0.01),与 Dm 的相关性更强,说明这时 DLCO 的降低主要与 Dm 的持续降低有关。这种改变与肺气肿的进一步加重,肺实质遭到严重的破坏,大量平滑肌、多糖、胶原物质的沉积使血管壁进一步增厚,以及通气不均造成的通气/血流比的恶化有关,使 Dm、Vc 均有大幅度的降低,致使 DLCO 显著下降,最终导致了患者的低氧血症和高碳酸血症。

晚期 COPD,即 IV 级、重度 COPD,此时患者通气功能进一步下降, DLCO 也进一步下降,与 I 级、II 级、III 级相比 DLCO、Dm 及 KCO 差异均有极显著性,但此期的 Vc 没有继续下降,原因尚不清楚,可能是肺结构重建,肺血管再生的结果。此期患者由于通气功能极度恶化,多易发生 II 型呼吸衰竭,长期的低氧血症和肺血管痉挛、增厚,造成了肺动脉高压和随之而来的肺心病。

吸烟是 COPD 的重要危险因素之一,单纯吸烟者的肺功能主要出现 FEV<sub>1</sub>、FVC、PEF 等通气指标异常,其对弥散的影响较小。本研究显示, COPD 患者中各组间吸烟指数随着分级的增加而增加,但各组之间差异无显著性,说明 COPD 分级间 Dm、DLCO、KCO 及 Vc 的变化主要与病情的严重程度有关;本文结果中吸烟指数与 Dm 和 DLCO 呈显著的负相关,但相关程度较 COPD 分级稍低,再次提示吸烟可以影响 COPD 患者的弥散功能,但 COPD 严重程度的加重对弥散功能的影响更大。

COPD 患者的气流受限是其主要特征,是不完全可逆的。使用支气管扩张剂后,部分患者显示支

气管扩张试验阳性,但患者扩张试验前后的弥散测定值显示,  $D_m$ 、 $V_c$  均无改变 ( $P > 0.05$ ),  $D_LCO$  也无改变 ( $P > 0.05$ ), 与支气管扩张试验阴性者前后测定结果相同。因此支气管扩张剂的应用仅能改善通气功能,不能改善其弥散功能,也没有出现因通气/血流失调而使  $D_LCO$ 、 $D_m$  降低的情况,显示肺弥散功能具有不可逆性的特征。如果临床尚观察到使用支气管扩张剂后低氧得到改善,可能与通气改善,整个肺泡内二氧化碳减少、氧气增多有关。这种现象必然伴有二氧化碳分压( $PCO_2$ )的明显改善,并不是肺弥散功能改善的结果。

COPD I 级患者已经出现肺弥散功能受损,  $D_LCO$ 、 $KCO$  开始下降,  $D_m$ 、 $V_c$  均有降低,与 COPD 病理学结果 COPD 肺血管壁增厚在早期就已存在相符合。COPD II 级、III 级患者  $D_LCO$ 、 $KCO$ 、 $D_m$  及  $V_c$  继续恶化,并显著降低,但此时  $V_c$  的下降幅度减小。到了 COPD IV 级,  $V_c$  不再下降,而仅有  $D_LCO$ 、 $KCO$ 、 $D_m$  的持续降低,这种 COPD 晚期弥散功能的持续下降是  $D_m$  持续降低所致。即  $V_c$  在 COPD 早、中期持续下降,而  $D_m$  是在早、中、晚期均有持续下降。尽管临床上使用支气管扩张剂后除了通气功能改善,  $PCO_2$  降低以外,还会出现  $PO_2$  的变化,但支气管扩张剂不能改变其  $D_LCO$ 、 $D_m$ 、 $V_c$  等。

#### 参考文献

[1] 薛全福. 病理生理和发病机制//翁心植. 慢性阻塞性

肺疾病与肺原性心脏病. 北京:北京出版社,1998:29-64.

- [2] 荏璐琪,刘又宁,朴哲龙,等. 慢性阻塞性肺疾病和结缔组织病患者膜弥散与肺血管容量的分析. 中华结核与呼吸杂志,1998,21:344-347.
- [3] Xie C, Rong Z, Li Z, et al. Measurements of membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in normal subjects and patients with mild emphysema. Chin Med J(Engl), 1996,109:840-847.
- [4] Zanen P, Van der Lee L, Van der Mark T, et al. Reference values for alveolar membrane diffusion capacity and pulmonary capillary blood volume. Eur Respir J, 2001,18:764-769.
- [5] Chou KC, Chang SC, Chang HI, et al. Body position, membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in chronic bronchitis and pulmonary emphysema. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1999, 62:209-216.
- [6] Global initiative for chronic obstructive lung disease (Gold). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated. 2005, P6-9, P28-43.
- [7] Morrison NJ, Abboud RT, Muller NL, et al. Pulmonary capillary blood volume in emphysema. Am Rev Respir Dis, 1990, 141:53-61.
- [8] Frans A, Stanescu DC, Veriter C, et al. Smoking and pulmonary diffusing capacity. Scand J Respir Dis, 1975, 56:165-183.

(2006-06-23 收稿; 2006-09-04 修回)

## ·论著摘要·

### 终末期肺动脉高压患者的临床分析

罗勤 柳志红\* 熊长明 倪新海 康连鸣

重症肺动脉高压患者预后极差,常规心血管病的抢救措施很难奏效,是临床非常棘手的难题。本文通过分析终末期肺动脉高压患者的临床表现及抢救经过,探讨重症肺动脉高压患者终末期防治措施。

**资料与方法** 我院 2000—2004 年肺血管疾病死亡患者共 19 例,男性 12 例,女性 7 例,年龄 19~70 岁,平均(46±17.2)岁。其中肺血栓栓塞症 11 例,特发性肺动脉高压 6 例,

肺血管肿瘤 1 例,拟诊为肺动脉高压 1 例。死亡距起病时间平均(16.2±16.8)个月。

**结果** 12 例末次入院有诱发因素,其中肺部感染 8 例,近期咳血加重 2 例,情绪激动 1 例,妊娠 1 例。临床表现:15 例呼吸困难,12 例心前区闷痛,晕厥病史 4 例,8 例咳嗽、咳血,8 例下肢浮肿、腹胀、尿少。入院查体:平均呼吸频率(29.2±7.8)次/min,平均心率(105.1±21.8)次/min,血压[(96.8±11.5)/(69.6±15.8)]mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),10 例颈静脉充盈,11 例可闻及三尖瓣杂音,14 例  $P_2$  亢进,2 例肺部可闻及湿性啰音,2 例肝脏肿大。实验室检查:入院时

作者单位:100037 北京中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病医院肺血管病诊治中心

\*通讯作者

(下转第 47 页)