

· 老年人肺血管疾病专栏 ·

维族老年慢性阻塞性肺疾病患者合并肺动脉高压的临床研究

吴浩¹, 蹇代国², 刘锦铭^{3*}, 吾热姑力², 樊江鹏², 努尔孜亚², 苗玉林², 阿卜杜热西提², 尹雪兰²

(¹浦东新区人民医院呼吸科, 上海 201299; ²莎车县人民医院呼吸科, 喀什 844700; ³同济大学附属上海市肺科医院肺循环科, 上海 200092)

【摘要】目的 分析维族老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者合并肺动脉高压(PH)的患病情况和临床特征。**方法** 2014年2月至2015年5月在新疆莎车县人民医院综合内科确诊的稳定期维族老年COPD患者218例, 根据心脏彩色多普勒超声分为非PH组(96例)、可疑PH组(68例)和确定PH组(54例)。比较PH组与非PH组的年龄、性别、体质量指数、疾病病史、肺功能检查、血气分析、血红蛋白(HGB)和脑钠肽前体(pro-BNP)等的差异。**结果** PH组比非PH组的慢性咳嗽咯痰病史更长久($P < 0.01$), 合并糖尿病的概率更高($P < 0.05$), HGB和pro-BNP的水平也偏高(均 $P < 0.01$)。PH组第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)、一氧化碳弥散量占预计值的百分比(DLCO% pred)和动脉血氧分压(PaO₂)的测定值也均比非PH组高($P < 0.01$), 其他肺功能指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 如能及早重视患者上述临床特征, 并给予规范治疗, 或可延缓维族老年COPD患者合并PH的进程并改善预后。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 肺动脉高压; 老年人

【中图分类号】 R563.3; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.12.208

Clinical analysis on Uyghur elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension

WU Hao¹, JIAN Dai-Guo², LIU Jin-Ming^{3*}, Wureguli², FAN Jiang-Peng², Nuerziya², MIAO Yu-Lin², Abudurexiti², YIN Xue-Lan²

(¹Department of Respiratory Diseases, the People's Hospital of New Pudong District, Shanghai 201299, China; ²Department of Respiratory Diseases, the People's Hospital of Yarkant County, Kashgar 844700, China; ³Department of Pulmonary Circulation, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics in the Uyghur elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary hypertension (PH). **Methods** Two hundred and eighteen Uyghur elderly patients with stable COPD admitted in the People's Hospital of Yarkant County from February 2014 to May 2015 were enrolled in this study. According to the results of echocardiography, they were divided into 3 groups, that is, the patients complicated with no PH ($n = 96$), suspected PH ($n = 68$) and identified PH ($n = 54$). Age, sex, body mass index, medical history, lung function, blood gas analysis, and serum levels of hemoglobin (HGB) and pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) were compared between those with identified PH and with no PH. **Results** The complicated PH group had significantly longer history of chronic cough and phlegm ($P < 0.01$), obviously higher incidence of diabetes ($P < 0.05$), and remarkably higher serum levels of HGB and pro-BNP (both $P < 0.01$) when compared with those with no PH. They also had significantly higher values in forced expiratory volume in one second percentage of predicted value (FEV₁%pred), diffusing capacity percent predicted (DLCO% pred), and arterial partial pressure of oxygen (PaO₂; $P < 0.01$), but not in other indices of lung function ($P > 0.05$). **Conclusion** Attention should be paid to the above abnormal features and standard treatment given correspondingly, which might delay the progression and improve the prognosis in the Uyghur elderly patients of COPD combined with PH.

【Key words】 pulmonary disease, chronic obstructive; pulmonary hypertension; aged

This work was supported by the Subject Leading Training Program in Health System of Pudong New District of Shanghai

收稿日期: 2015-08-19; 修回日期: 2015-09-24

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统学科带头培养计划(PWRd2014-18); 上海市浦东新区卫计委面上项目(PW2013A-10)

通信作者: 刘锦铭, E-mail: jinmingliu2007@163.com

(PWRd2014-18) and General Program of Health and Family Planning Commission of Pudong New District of Shanghai (PW2013A-10).
Corresponding author: LIU Jin-Ming, E-mail: jinmingliu2007@163.com

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 诸多合并症中的一种^[1]。COPD合并PH时多伴有较严重的气流受限, 易出现右心功能不全甚至右心衰竭, 相比不合并PH的COPD患者, 急性期加重发作更加频繁^[2], 住院率和死亡率也明显增高^[3]。近年来研究发现PH在老年人群中发病呈上升趋势^[4], 合并PH的老年COPD患者的预后会更差, 需要引起足够重视。我国各地区COPD合并PH的发病情况差异较大, 有必要对不同地区分别进行研究。本文以新疆南疆地区的维族老年COPD患者为研究对象, 通过心脏彩色多普勒超声 (color Doppler echocardiography, CDE; 简称心超) 筛查结果评价患者合并PH的发病情况, 并结合其临床资料, 探讨当地老年COPD患者合并PH的临床特征, 为防治PH提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2014年2月至2015年5月在新疆莎车县人民医院综合内科门诊及住院部初次确诊为COPD的维族老年患者218例, 年龄60~96 (72.4±8.0) 岁, 其中男性115例, 女性103例, 经治疗后情况稳定, 符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013修订版)^[5]中关于COPD稳定期的诊断标准。排除活动性肺结核、间充质性肺疾病、充血性心力衰竭、恶性肿瘤、严重的肝肾疾病和自身免疫性疾病等疾病。

根据心超测定结果评价肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) 及是否有支持PH征象将入选的老年COPD患者分为非PH组96例 (44.0%); 可疑PH组68例 (31.2%); 确定PH组54例 (24.8%)。其中有35例患者未检测到三尖瓣反流而无法测算出PASP。其余患者均测定PASP。

1.2 方法

入选患者均完成心超检测, 同时测量身高、体重, 详细记录既往吸烟史、慢性咳嗽、咯痰病史、高血压病史和糖尿病病史。完善常规肺功能和实验室检查。常规肺功能检测参数包括患者用力肺活量占预计值的百分比 (forced vital capacity percentage of

predicted value, FVC%pred)、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比 (forced expiratory volume in one second percentage of predicted value, FEV₁%pred)、FEV₁/FVC%、肺一氧化碳弥散量占预计值的百分比 (lung diffusion capacity for carbon monoxide percentage of predicted value, DLCO%pred); 测定未吸氧状态下的动脉血气分析指标, 包括动脉血氧分压 (PaO₂) 和动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂); 检测血红蛋白 (hemoglobin, HGB) 和脑钠肽前体 (pro-brain natriuretic peptide, pro-BNP)。

心超采用迈瑞公司DC-7T诊断仪检测。根据2009年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 依据心超对PH的仲裁标准^[6]将入选患者分为3组。(1) 非PH组: PASP≤36mmHg (1mmHg=0.133kPa), 不存在其他支持PH的心超征象。(2) 可疑PH组: PASP≤36mmHg, 存在其他支持PH的心超征象; 或36mmHg<PASP≤50mmHg, 无论是否存在其他支持PH的心超征象。(3) 确定PH组: PASP>50mmHg, 无论是否存在其他支持PH的心超征象。本研究主要比较确定PH组和非PH组患者的临床症状与检查结果等。

1.3 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件包处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

PH组性别、年龄、体质量指数、吸烟及是否合并高血压等情况与非PH组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); PH组患者比非PH组的慢性咳嗽咯痰病史更长久 ($P < 0.01$), 合并糖尿病的比率更高 ($P < 0.05$), HGB和pro-BNP的水平也显著增高 (均 $P < 0.01$; 表1)。

2.2 患者肺功能比较

PH组与非PH组比较, FEV₁%pred、DLCO%pred和PaO₂的值均偏低 ($P < 0.01$; 表2)。

3 讨论

COPD在农村的患病率明显高于城市, 并随着年龄增长而升高。在我国, 流行病学调查显示>70岁人

表1 确定PH组与非PH组的一般资料比较

Table 1 General information between identified PH group and no PH group

Item	No PH group (n = 96)	Identified PH group (n = 54)	P value
Male[n(%)]	49 (51.0)	31 (57.4)	0.395
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	72.1 \pm 7.9	73.6 \pm 8.4	0.341
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	27.6 \pm 6.9	28.9 \pm 6.1	0.440
Smoker[n(%)]	10 (10.4)	9 (16.7)	0.197
Chronic cough and phlegm (months, $\bar{x} \pm s$)	78.3 \pm 38.9	114.2 \pm 32.1	0.000
Hypertension[n(%)]	52 (54.2)	28 (51.9)	0.865
DM[n(%)]	12 (12.5)	14 (25.9)	0.033
HGB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	137.6 \pm 26.6	155.1 \pm 31.9	0.000
pro-BNP(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	128.8 \pm 79.7	216.5 \pm 109.4	0.000

PH: pulmonary hypertension; BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; HGB: hemoglobin; pro-BNP: pro-brain natriuretic peptide

表2 确定PH组与非PH组的肺功能检查结果比较

Table 2 Comparison of pulmonary function examination results between identified PH group and no PH group

Item	No PH group (n = 96)	Identified PH group (n = 54)	P value
FVC%pred(%)	80.0 \pm 7.6	79.6 \pm 7.4	0.730
FEV ₁ %pred(%)	55.3 \pm 11.9	40.8 \pm 10.0	0.000
FEV ₁ /FVC(%)	63.4 \pm 8.6	60.6 \pm 7.9	0.055
DLCO%pred(%)	69.1 \pm 16.2	54.2 \pm 14.3	0.000
PaO ₂ (mmHg)	65.0 \pm 10.8	57.8 \pm 13.4	0.000
PaCO ₂ (mmHg)	50.2 \pm 10.5	53.2 \pm 9.4	0.077

PH: pulmonary hypertension; FVC%pred: forced vital capacity percentage of predicted value; FEV₁%pred: forced expiratory volume in one second percentage of predicted value; DLCO%pred: lung diffusion capacity for carbon monoxide percentage of predicted value. 1mmHg = 0.133kPa

群的患病率约高达20%^[7]。随年龄增长PH患病率同样升高，这也严重影响老年COPD患者的预后。Szwejkowski等^[8]对1 612例年龄(75.2 \pm 10.9)岁的老年患者回顾性地分析发现，随着PASP的升高，调整后去除其他因素影响的死亡风险比是1.06 (P < 0.001)。相比FEV₁，肺动脉压力能更准确地预测COPD患者死亡和急性加重的预后^[9]。本文的研究对象是新疆南疆地区经济落后农村的维族老年COPD患者，研究发现，除规范COPD的诊治外，同时关注PH的防治，对减少该病的急性加重和改善预后有很重要的影响。

我们对218例维族老年人群中初次确诊COPD的患者完善心超检测，发现有54例(24.8%)患者可确定存在PH。但由于右心导管存在的风险和费用问题，心超检测尚不能在大多数基层医院开展。而心超是一种无创性检测手段，简便且重复性较好，在PH的诊断中有很重要的价值，如估测PASP > 50mmHg，也可确定是否存在PH^[6]。Freixa等^[10]同样通过心超评估342例COPD患者右心功能发现，有29.9%的COPD患者存在右心室扩大等支持PH的征象，同时检测三尖

瓣反流流速有19%的患者 > 2.8m/s (根据公式估测PASP约在41mmHg)，其中2.8%的患者 > 3.4m/s (PASP约在56mmHg)，因此能够确定合并PH (即PASP > 50mmHg)的比例要稍低于本研究结果。这可能是由于我们的研究对象是老年COPD患者，PH的患病率要更高些。而在一项国内研究^[11]中，通过心超筛查311例老年COPD患者的PASP，发现有57例合并PH (18.3%)，这与本研究结果比较接近。

研究表明，老年COPD患者是否合并PH在体质指数、是否吸烟等方面的差异不大。吸烟可加重COPD的炎症反应，是PH发展过程中的重要因素^[12]。但本研究没有观察到吸烟在两组患者之间的差异。由于宗教习俗等原因，南疆的维族人群中吸烟比例并不是很高，两组的80例男性中19例 (< 25%)有吸烟习惯，远低于全国成年男性57.6%的流行病学调查结果^[13]，提示在维吾尔族的COPD人群中，可能有吸烟以外的因素决定了PH的发展。PH组的慢性咳嗽咯痰病史较非PH组患者更长久 (P < 0.01)，因慢性炎症是COPD早期肺血管的结构和功能改变的主要原因，支气管黏膜反复充血、水肿，分泌物增多，气道阻塞加重致肺内高压，使肺循环阻力增加^[14]，在PH的发展过程中起了重要的作用。本研究还发现，确定PH组中有糖尿病病史的比例要高于非PH组 (P < 0.05)。已有国外研究^[15]发现，糖尿病患者合并PH的患病率较高，且独立于冠状动脉疾病、高血压、心力衰竭或吸烟因素。

一般认为，COPD合并PH的比率是随着气流受限的严重程度进展而增加的^[16]。本研究中，确定PH组的FEV₁%pred要比非PH组明显下降 (P < 0.01)，表明这部分患者气道受限更严重；确定PH组的DLCO%pred也显著降低 (P < 0.01)。DLCO%pred是弥散功能指标，以气流受限为特征的COPD患者一般不会明显下降，如下降则要怀疑肺循环压力增高破坏肺血管床的可能。这与国外研究^[17]相似，后者发现COPD患者平均肺动脉压的增高与FEV₁%pred和DLCO%pred的下降相关。另外，合并PH的COPD患者出现明显的低氧血症，同时HGB也增高 (均P < 0.01)。可见，合并PH的COPD患者更易出现低氧血症。在另一项研究^[18]中发现COPD患者的低氧程度与合并PH相关，敏感度为76%。低氧可直接作用于肺动脉细胞膜离子通道直接引起肺血管收缩，还可诱导产生多种内源性缩血管介质间接收缩肺血管，继发的HGB增高也会增加肺血管阻力，因此低氧很可能是本研究中的COPD患者合并PH的重要致病因素。此外，确定PH组的pro-BNP明显高于另一

组 ($P < 0.01$)。Leuchte等^[19]发现,慢性肺病患者的血浆pro-BNP水平可预示合并PH的风险,敏感度为85%,特异度为88%。提示我们在排除充血性心力衰竭后,监测pro-BNP有助于了解老年COPD患者存在PH的可能性。

本研究显示,维族老年COPD患者合并PH的患病率较高,且合并PH的患者具有呼吸道感染病史较长、HGB和pro-BNP增高更明显、FEV₁%pred和DLCO%pred较低以及低氧血症更严重等特点。如能及时发现并进行干预,或可延缓合并PH的进程而改善预后。

【参考文献】

- [1] Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 871-888.
- [2] Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, *et al.* Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD[J]. *Chest*, 2009, 136(2): 412-419.
- [3] Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, *et al.* Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002, 15(6): 633-639.
- [4] MeArdle JR, Trow TK, Lerz K. Pulmonary hypertension in older adults[J]. *Clin Chest Med*, 2007, 28: 717-733.
- [5] Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group, Society of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association. 2013 revision of the Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2013, 36(4): 255-264. [中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.]
- [6] Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(20): 2493-2537.
- [7] Zhong NS. Chronic obstructive pulmonary disease in China[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2011, 31(5): 321-322. [钟南山. 慢性阻塞性肺疾病在中国[J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(5): 321-322.]
- [8] Szwejkowski BR, Elder DH, Shearer F, *et al.* Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(2): 162-167.
- [9] Kessler R, Faller M, Fourgaut G, *et al.* Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(1): 158-164.
- [10] Freixa X, Portillo K, Paré C, *et al.* Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission[J]. *Eur Respir*, 2013, 46(5): 784-791.
- [11] Cao J, Liu L, Li J, *et al.* The prevalence and risk factors for pulmonary hypertension diagnosed by echocardiography in the elderly hospitalized patients[J]. *Chin J Geriatr*, 2012, 31(1): 57-60. [曹剑, 刘霖, 李健, 等. 老年住院患者超声心动图拟诊肺动脉高压现患率和相关危险因素分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2012, 31(1): 57-60.]
- [12] Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment[J]. *Thorax*, 2005, 60(7): 605-609.
- [13] Yang GH, Ma JM, Liu N, *et al.* Current status of smoking and passive smoking in China in 2002[J]. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(2): 77-83. [杨功焕, 马杰民, 刘娜, 等. 中国人群2002年吸烟和被动吸烟的现状调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(2): 77-83.]
- [14] Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2004, 109(2): 159-165.
- [15] Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus[J]. *Chest*, 2005, 128(5): 3568-3571.
- [16] Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(6): 557-564.
- [17] Minai OA, Fessler H, Stoller JK, *et al.* Clinical characteristics and prediction of pulmonary hypertension in severe emphysema[J]. *Respir Med*, 2014, 108(3): 482-490.
- [18] Skjørten I, Hilde JM, Melsom MN, *et al.* Pulmonary artery pressure and PaO₂ in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2013, 107(8): 1271-1279.
- [19] Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME *et al.* Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(7): 744-750.

(编辑: 刘子琪)