

小气道病变的研究现状

张伟芳,师常喜,马 慧

(银川市中医医院肺病科,宁夏 银川 750001)

摘要:小气道是呼吸系统疾病最容易侵犯的区域。鉴于小气道的特殊性及其小气道疾病的临床影响,在呼吸系统疾病的诊疗中不应该低估或忽视小气道病变。本文就小气道病变对慢性阻塞性肺疾病、咳嗽变异性哮喘、支气管哮喘、间质性肺病等疾病的发病机制、病理生理改变及对疾病进程的影响等方面的研究现状作一综述,以增加呼吸科医生对小气道病变的认识,为呼吸系统疾病的诊治提供新的思路。

关键词:小气道病变;COPD;支气管哮喘;间质性肺病

中图分类号:R714.253

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.010.039

文章编号:1006-1959(2024)10-0179-04

Research Status of Small Airway Disease

ZHANG Wei-fang,SHI Chang-xi,MA Hui

(Department of Lung Disease,Yinchuan Hospital of Traditional Chinese Medicine,Yinchuan 750001,Ningxia,China)

Abstract:Small airway is the most vulnerable area of respiratory diseases. In view of the particularity of small airways and the clinical impact of small airway diseases, small airway diseases should not be underestimated or ignored in the diagnosis and treatment of respiratory diseases. This article reviews the research status of small airway lesions on the pathogenesis, pathophysiological changes and effects on disease progression of chronic obstructive pulmonary disease, cough variant asthma, bronchial asthma, interstitial lung disease and other diseases, in order to increase the understanding of small airway lesions by respiratory doctors and provide new ideas for the diagnosis and treatment of respiratory diseases.

Key words:Small airway diseases;COPD;Bronchial asthma;Interstitial lung disease

小气道是指内径 $<2\text{ mm}$ 无软骨支持的气道^[1],该气道是呼吸系统疾病中较早且较容易被侵犯的气道。小气道的病理学改变可以在无明显症状或肺功能改变的情况下持续进展多年,因而小气道被称为肺的“沉默区域”^[2]。小气道病变(small airway disease, SAD)发展早期是由于气道的炎症、黏液栓塞引起,随着病情的进展出现气道纤维化、变形、狭窄导致小气道不可逆性改变。SAD对呼吸力学的影响表现在用力快速呼气中后期的流速受限:在吸气过程中,吸入气体由中央气道流至外周小气道^[3],由于小气道横截面积巨大,阻力非常小,所以对通气功能和肺容积无明显影响;在用力呼气过程中,在呼气中后期显示小气道的功能情况,常表现为FEF50%、FEF75%、FEF25%~75%等呼气流量下降。在呼吸系统疾病早期及疾病进展过程中SAD的影响常常容易被忽略,目前有国内外很多研究观察到小气道

功能障碍普遍存在于慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)、慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)、间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)等疾病的发生发展过程中。本综述就SAD在COPD、CVA、哮喘、CTEPH及间质性肺病等疾病中对病因、病理生理改变、疾病进展及转归等方面所发挥的作用进行论述,为了解小气道功能障碍可以在不同程度上反应气道的早期病变,小气道病理生理学的改变为疾病早期的诊断及干预提供依据,提高呼吸科医生对SAD的认识,为临床医生拓展思路,尽早对SAD进行干预可能会逆转疾病的结局。

1 COPD

COPD是一种慢性气道炎症性疾病,主要以持续不完全可逆的气流受限、渐进性的肺功能减退及持续性呼吸道症状为特点。SAD是COPD重要病理改变之一,认识SAD对COPD的影响至关重要。由于呼吸气流到达肺泡管后,不再“流动”,其运动是通过肺泡内分压差进行扩散运动,所以吸入空气中有毒颗粒或烟雾易在小气道沉积,从而引起气道炎症。

基金项目:健康银川建设暨全民健康水平提升行动项目(编号:JKYC-JS2022-12)

作者简介:张伟芳(1986.5-),女,宁夏银川人,硕士,主治医师,主要从事中西医结合治疗呼吸系统疾病相关研究

气道炎症初期发生黏膜充血水肿、分泌物增多并黏液堵塞、平滑肌痉挛收缩、黏膜增厚等,由此发生 SAD,后期引起气道管径的缩窄,从而引起不完全可逆的气道阻塞和气流受限。因此,小气道可视为 COPD 气道阻塞及气流受限产生的主要区域,SAD 是 COPD 的公认特征^[4],具有病理学、影像学和生理学特点。小气道狭窄是导致 COPD 气流受限的主要原因。小气道的狭窄和闭塞出现于肺气肿的发展之前,所以小气道的结构异常可能是肺气肿破坏的病理证据^[5]。小气道生理学特点及病理学表现与大气道存在很大的差异,有研究发现^[6],SAD 病变较轻者不易受致病菌、颗粒等因素的影响,能维持更长久的病情稳定期,从而减少 COPD 急性加重次数、减缓肺功能的恶化。还有研究发现^[7],COPD 患者早期 SAD 经治疗后气流受限可逆转,所以早期识别、诊断及干预 SAD,有利于改变疾病的发生,改善临床症状,延缓疾病的进程。

2 CVA

哮喘是多种细胞及细胞因子参与的慢性气道炎症性疾病。CVA 是哮喘的一种特殊类型,以咳嗽为唯一或主要的临床表现,常表现为气道高反应性及诱导痰嗜酸性粒细胞增高,是慢性咳嗽最常见的病因^[8]。哮喘患者小气道炎症细胞数量明显多于大气道炎症细胞数量,因此 SAD 对于哮喘的诊治尤为重要。Matsumoto H 等^[9]研究表明高达 40% 的 CVA 患者可进展为典型哮喘,较高的气道反应性及嗜酸性粒细胞计数是 CVA 发展为典型哮喘的危险因素。CVA 患者中有过半数存在 SAD,经短期平喘治疗后仍持续存在 SAD,典型哮喘通常也伴有 SAD,比例在 40%~70%^[10],并且重度哮喘患者中存在小气道阻力异常的比例明显高于轻、中度哮喘患者。CVA 是哮喘的早期阶段,主要表现为小气道的痉挛,从而引发刺激性干咳,导致功能性 SAD,小气道阻力增高,肺功能表现为小气道通气功能的改变,而哮喘在大气道和小气道均有不同程度的阻塞。有研究表明具有 SAD 的哮喘患者表现出特定的临床相关性,并且小气道功能与气道炎症,疾病严重程度和哮喘控制之间的相关性已经有大量报道^[11]。综上所述,SAD 存在于不同类型、不同程度的哮喘患者中,包括气道炎症、气道重塑、气道高反应等。由于 CVA 及哮喘是可逆性的气流受限,所以小气道靶向药物的使用显得尤为重要。

3 CTEPH

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一类以肺血管重塑为特征的肺血管疾病^[12]。CTEPH 属于第 4 类 PAH,是由于肺血栓栓塞不完全溶解造成的,这些血栓栓塞在肺动脉分支内组织成纤维组织,使胶原阻塞填满肺动脉管腔^[13]。与 PAH 相似的肺微血管功能障碍和重构被认为是 CTEPH 的重要病理原因。CTEPH 患者即使未吸烟也常表现为阻塞性通气功能障碍,并且其可能与血管梗阻程度存在病因学上的相关性^[14]。CTEPH 的小血管疾病和重塑遍及肺血管床^[15],可能因周围肺动脉局部增大压迫附近细支气管,从而引起气道阻塞。安勤燕等^[16]研究发现 CTEPH 患者存在小气道功能障碍,其中合并气道疾病的 CTEPH 患者症状更加明显;不存在气道疾病的 CTEPH 患者小气道功能仍明显受损,且发现这类 CTEPH 患者小气道功能与血流动力学存在明显的相关性。综上所述,进一步研究 CTEPH 患者的气道病变可能为 CTEPH 的病因学提供新的线索。

4 ILD

ILD 是一种高度致残的疾病,包括特发性肺纤维化、急性和慢性间质性肺炎、超敏性肺炎、石棉肺、矽肺、结节病和结缔组织疾病相关疾病等。根据 ILD 的病理生理改变,ILD 患者肺功能损害主要以限制性通气障碍及弥散功能障碍为主。近几年通过临床的观察研究发现,SAD 可能参与了 ILD 的发生发展,所以 SAD 在特发性或自身免疫病因的 ILD 患者中越来越受到重视。

4.1 特发性间质性肺炎 特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 是一种以弥漫性肺泡炎、肺泡结构紊乱为特征的进行性下呼吸道疾病^[17],包括特发性肺纤维化 (IPF)、特发性非特异性间质性肺炎 (NSIP)、隐源性组织性肺炎 (COP) 和呼吸道细支气管炎-间质性肺疾病。IIP 的病因病机复杂,目前对 IIP 的研究都集中在肺纤维化的病理改变及相关治疗方面,关于 SAD 对 IIP 发生发展的影响研究较少。ILD 在累及肺实质的同时也累及其相邻的小气道。宗志恩^[18]研究发现健康者比较与 IIP 患者 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 指标均下降 ($P<0.05$),表明 IIP 患者可能存在限制、阻塞、混合型通气功能障碍,所以 IIP 部分患者存在 SAD。宋定云等^[19]研究表明 IPF、NSIP 和 COP 患者小气道均发生不同程度的病理学改变,

其中 NSIP 和 COP 的小气道炎性细胞浸润较 IPF 明显;而小气道的纤维组织增生以 IPF 最明显。由上述研究可以看出 SAD 可存在于 IIP 病程中,并且在 IIP 的进程中肺实质病变与 SAD 之间是否存在相关性目前尚无相关报道,这可以为 IIP 的研究者提供新的思路。

4.2 原发性干燥综合征 原发性干燥综合征(primary sogren'ssyndrome, PSS)是累及全身外分泌腺的系统性自身免疫性疾病。PSS 导致肺受累高达 70%左右,肺部的并发症包括 ILD、SAD、淋巴增生性、肺动脉高压、肺纤维化等疾病。徐治波等^[20]发现 PSS 肺受累患者小气道损害最突出,同时可见阻塞性通气功能障碍及限制性通气功能障碍。Kampolis CF 等^[21]研究显示在 414 例 PSS 患者中大约有五分之一出现慢性呼吸道症状,SAD 是有症状的 PSS 患者中最常见的肺部疾病,其次是气管干燥症和间质性肺病。Ludviksdottira D 等^[22]研究表明在 15 例 PSS 患者中有三分之一出现肺功能的显著下降,FEF50 下降的程度与 VC 随时间的下降显著相关。结合上述研究提示 PSS 肺受累患者肺功能 SAD 较常见,SAD 可单独存在,也可成为 ILD 的一部分;SAD 可能是 PSS 患者肺部受累的重要病理生理机制。

4.3 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症 朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一种以抗原提呈细胞(朗格汉斯细胞)在一个器官或多个器官增生为特点的肿瘤性疾病^[23],以单核-吞噬系统细胞异常增生、组织浸润为主要病理特征。肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH)属于 LCH 的一个分型,是 LCH 对肺的累积,并伴有强烈的炎症反应,肺可为单一受累器官,也可全身系统病变的一部分,增生的肺细胞形成大小不一的结节状病变,浸润邻近组织并破坏其结构。PLCH 占弥漫性间质性肺疾病的 30%~66%^[24]。Li CW 等^[25]分析 14 例 PLCH 患者病例,其中 6 例完成肺功能检测,1 例肺功能正常,2 例限制性通气功能障碍,1 例阻塞性通气功能障碍,2 例混合性通气功能障碍。张瑞等^[26]对 10 例 PLCH 患者病例进行分析发现,7 例完成肺功能检查,2 例肺功能正常,2 例小气道功能障碍,1 例阻塞性通气功能障碍和弥散功能下降,2 例混合型通气功能障碍和弥散功能下降。由此可见,PLCH 患者肺功能的表现可有正常、限制性、阻塞

性、混合型通气功能障碍;结合 PLCH 对肺间质的改变,70%~90%肺功能障碍的患者主要表现为肺对一氧化碳的弥散能力降低,其中阻塞性及混合型通气功能障碍多发生于 PLCH 晚期,所以 PLCH 患者的 SAD 可能在疾病进展过程中就已经在发生,目前缺少这方面的研究。

4.4 尘肺 尘肺病是在职业活动中长期吸入不同致病性的生产粉尘并在肺内潴留而引起的以肺组织弥漫性纤维化为主的疾病。职业尘埃暴露会引起肺部感染和纤维化,影响整个呼吸道,包括大气道和小气道,病变侵犯小气道,外周气道阻力增高,引起通气功能障碍,从而导致肺功能恶化。不同期别的石棉肺患者,存在不同程度的 SAD,肺功能反应小气道的指标均有降低^[27]。尘肺患者肺功能会逐年下降,其中弥散功能和小气道功能下降速率最快,考虑小气道功能下降与粉尘沉积于小气道引发小气道炎症、阻塞等有关,并提出高的尘肺病期别、吸烟指数、CAT 评分增加是小气道功能下降的危险因素^[28]。Fan Y 等^[29]研究表明,66.3%的尘肺患者有 SAD,在不吸烟者中,SAD 的患病率为 66.7%,并且在尘肺的所有阶段的患者中都存在 SAD;该研究指出我国尘肺患者中 SAD 患病率较高,无论其亚型如何;40 岁及以上、女性、重度吸烟、BMI ≥ 25.0 kg/m²、重度尘肺是 SAD 的主要危险因素。

基于在 ILD 发生发展过程中,均存在不同程度 SAD,所以在 ILD 中对小气道功能的评估也显得尤为重要。在治疗方面,适时的使用小气道靶向治疗,可能会使患者从中获益。

5 总结

目前 SAD 是呼吸系统疾病的研究热点,本文总结发现在 COPD、CVA、CTEPH 及 ILD 的发展不同阶段可伴发小气道功能障碍,且 SAD 可加重或加快原发病的进展,在疾病的进程中,及时选择小气道靶向药物的治疗显得尤为重要,尽早干预 SAD 可能延缓或逆转疾病的发展。在 ILD 及 CTEPH 中 SAD 的研究相对较少,且病理生理学方面的研究内容不够完善,是否与病因学存在关联,目前仍不确定,后期可增加对该方面的研究;文献中关于 SAD 的研究方法多集中在肺功能及 HRCT,未来需要更有效的检测方法及敏感指标为临床及研究提供依据。

参考文献:

[1]Macklem PT,Mead J.Resistance of central and peripheral

- airways measured by a retrograde catheter [J]. *J Appl Physiol*, 1967,22(3):395-401.
- [2] Kirby M, Tanabe N, Tan WC, et al. Total Airway Count on Computed Tomography and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. Findings from a Population-based Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018,197(1):56-65.
- [3] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2004,350(26):2645-2653.
- [4] McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2011,365(17):1567-1575.
- [5] Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging [J]. *Chest*, 2013,143(5):1436-1443.
- [6] 崔可慧, 苏新明. 呼出气一氧化氮检测与稳定期慢性阻塞性肺疾病患者小气道改变及预后的相关性 [J]. *中国医科大学学报*, 2023,52(1):12-17.
- [7] Sifakas N, Bizymi N, Mathioudakis A, et al. EARLY versus MILD Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [J]. *Respir Med*, 2018,140:127-131.
- [8] Lai K, Shen H, Zhou X, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough—Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium [J]. *J Thorac Dis*, 2018,10 (11): 6314-6351.
- [9] Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis [J]. *J Asthma*, 2006,43 (2): 131-135.
- [10] Usmani OS, Singh D, Spinola M, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review [J]. *Respir Med*, 2016,116:19-27.
- [11] Abdo M, Watz H, Veith V, et al. Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study [J]. *Respir Res*, 2020,21(1):278.
- [12] Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review [J]. *JAMA*, 2022,327 (14):1379-1391.
- [13] Hirakawa K, Yamamoto E, Takashio S, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2022,37(1):60-65.
- [14] Yanagisawa A, Naito A, Jujo-Sanada T, et al. Vascular involvement in chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with spirometry obstructive impairment [J]. *BMC Pulm Med*, 2021,21(1):407.
- [15] Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment [J]. *Cardiol Clin*, 2016,34 (3): 435-441.
- [16] 安勤燕, 姜蓉, 赵勤华, 等. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者小气道功能与血流动力学相关性研究 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019,40(3):331-337.
- [17] Chen Z, Huang W, Song Y. Classification and Pathological Diagnosis of Idiopathic Interstitial Pneumonia [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022,2022:1198581.
- [18] 宗志恩. 特发性间质性肺炎~(18)F-FDGPET/CT 相关参数与肺功能的关联性 [J]. *黑龙江医药科学*, 2022,45(3):104-105.
- [19] 宋定云, 张曙, 张丽萍, 等. 不同类型特发性间质性肺炎患者小气道病变的差异 [J]. *中华医学杂志*, 2019,99(30):2325-2331.
- [20] 徐治波, 毛伯勤, 王晓霞, 等. 原发性干燥综合征的肺部改变 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2000(1):42-43.
- [21] Kampolis CF, Fragkioudaki S, Mavragani CP, et al. Prevalence and spectrum of symptomatic pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018,36 Suppl 112(3):94-101.
- [22] Ludviksdottir D, Valtysdottir ST, Hedenström H, et al. Eight-year follow-up of airway hyperresponsiveness in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Ups J Med Sci*, 2017,122 (1):51-55.
- [23] Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis [J]. *Thorax*, 2017,72(10):937-945.
- [24] Radzikowska E. Update on Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021,7:582581.
- [25] Li CW, Li MH, Li JX, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: analysis of 14 patients and literature review [J]. *J Thorac Dis*, 2016,8(6):1283-1289.
- [26] 张瑞, 刘杰, 陈如冲, 等. 10 例成人肺朗格罕斯细胞组织细胞增生症患者临床特征分析及文献复习 [J]. *国际呼吸杂志*, 2022,42(8):589-595.
- [27] 杨晓丽, 朱晓莉, 李安, 等. 不同期别石棉肺患者的肺功能差异 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2016,34(9):687-690.
- [28] 李欣, 戴伟荣, 刘文峰, 等. 尘肺病患者三年肺功能变化研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2020,38(12):891-894.
- [29] Fan Y, Ma R, Du X, et al. Small airway dysfunction in pneumoconiosis: a cross-sectional study [J]. *BMC Pulm Med*, 2022,22 (1):167.

收稿日期:2023-04-14;修回日期:2023-05-31

编辑/王萌