

慢性阻塞性肺疾病前期研究进展

樊静^{1,2} 方利文² 陈亚红¹¹ 北京大学第三医院呼吸与危重症医学科, 北京 100191² 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 北京 100050

专家简介: 陈亚红, 主任医师、教授、博士生导师、博士后合作导师。北京大学第三医院呼吸与危重症医学科副主任, 北京大学医学部慢性气道疾病中心副主任、科研伦理综合办公室主任。专业特长: 呼吸系统常见病及疑难危重症疾病。研究方向: 气道慢性炎症疾病。中华医学会呼吸病学分会肺功能学组副组长、中国康复医学会呼吸康复专业委员会常委、北京慢性病防治与健康教育研究会呼吸病学专业委员会主任委员、中国抗癌协会肿瘤呼吸病学专业委员会常委、中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组委员、中国医师协会呼吸病分会慢阻肺工作委员会委员、中国基层呼吸疾病防治联盟副主席、中华结核和呼吸杂志、中华健康管理学杂志等编委、中华医学杂志英文版通讯编委。承担多项国家级和省部级科研基金, 获得北京市科技新星计划支持和教育部新世纪优秀人才支持计划。研究结果获得北京市科技进步三等奖和中华医学科技奖三等奖。

摘要 慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是不完全可逆的持续气流受限疾病。慢阻肺的发病是一个漫长的过程。如果能在慢阻肺尚未发病时提前发现最终有可能发展为慢阻肺的人群, 如有呼吸道症状、结构异常或功能异常但 1 秒钟用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)尚正常的人群, 即慢阻肺前期人群, 将有助于提前开展病因预防即危险因素干预, 以及早期治疗干预, 以减缓疾病的进展过程。本文针对慢阻肺前期潜在指标的相关研究进行论述, 并提出慢阻肺前期未来的研究方向。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 慢性阻塞性肺疾病前期

中图分类号 R563.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz.20240502

Research progress on pre-chronic obstructive pulmonary disease FAN Jing^{1,2}, FANG Li-wen², CHEN Ya-hong¹.

¹ Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ² National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: FANG Li-wen, E-mail: fangliwen@ncncd.chinacdc.cn

CHEN Ya-hong, E-mail: chenyahong@vip.sina.com

Abstract Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease presenting incompletely reversible and persistent airflow obstruction, which needs a long time to be developed. If individuals who would develop COPD finally could be identified before the disease occurs, such as those with respiratory symptoms, structural or functional abnormalities but normal forced expiratory volume in one second (FEV_1)/forced vital capacity (FVC) at present (pre-COPD), interventions regarding risk factors and treatment in early stage could be implemented to slow down the disease progression. In this article we discussed studies relevant to potential indicators for pre-COPD and proposed the research direction of pre-COPD in the future.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Pre-chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺, chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是不完全可逆的持续气流受限疾病。慢阻肺诊断的金标准为吸入支气管扩张剂后 1 秒钟用力呼气容积/用力肺活量

(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV_1/FVC) < 0.7 ^[1]。慢阻肺的发病是一个漫长的过程, 其已知的发病危险因素有吸烟、室内空气污染和职业粉尘与有害气体暴露等^[1]。在

基金项目: 北京市科技新星计划交叉合作课题(20220484157); 海淀转化专项基金(HDCXZHKC2021206); 院队列项目 B 类(BYSYDL2021013); 国家自然科学基金重大专项(82090014)

通信作者: 方利文, E-mail: fangliwen@ncncd.chinacdc.cn, 北京市西城区南纬路 27 号

陈亚红, E-mail: chenyahong@vip.sina.com, 北京市海淀区花园北路 49 号

FEV₁/FVC 出现异常之前,肺损伤很可能已经发生,可能有呼吸道症状、结构异常或功能异常。如果能在 FEV₁/FVC 出现异常之前及时发现最终有可能发展为慢阻肺的人群,将有助于提前开展病因预防即危险因素干预,以及早期治疗干预,以减缓疾病的进展过程。在这些人群中进行密切随访和危险因素管理,可以减缓疾病进程。现在已有研究探索这类人群随着时间推移发展为慢阻肺的可能性,并将上述人群的状态定义为慢阻肺前期^[2]。

一、呼吸道症状与慢阻肺

2001 年,慢阻肺全球倡议 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 发表的慢阻肺诊断、管理和预防全球策略中提出了 GOLD 0 级的概念——肺功能测试正常,以及慢性咳嗽和咳痰症状^[3],用来提示有慢阻肺发病风险的状态。1991~1993 年欧洲社区呼吸健康调查结果显示,在 20~44 岁的人群中, GOLD 0 级的患病率为 11.8%^[4]。COPDGene 研究中针对无气流阻塞与哮喘的现在或曾经吸烟者的数据表明,非阻塞性慢性支气管炎(慢性咳嗽和咳痰,但无气流阻塞)患者比未患慢性支气管炎者的生活质量和运动耐力更差、呼吸事件发生更频繁^[5]。

哥本哈根城市心脏研究中超过 1 万人的队列数据表明,慢性粘液高分泌(即慢性咳嗽且咳痰)增加了 FEV₁ 的下降速度以及慢阻肺住院风险,但排痰性咳嗽并不能预测远期气道阻塞的发生风险^[6,7]。基于 2 749 名 18~30 岁的前瞻性队列年轻人冠状动脉风险发展 (Coronary Artery Risk Development in Young Adults, CARDIA) 肺部研究表明,咳嗽或咳痰、喘息、气短等与远期肺功能加速下降、气道阻塞的发生相关^[8]。对 1 109 人历经十年的人群队列随访研究显示,支气管炎症是慢阻肺发生的危险因素(咳嗽、咳痰、慢性排痰性咳嗽、呼吸困难和喘息的 OR 值分别为 1.98、1.77、1.97、2.67 和 3.20);对女性而言,咳嗽、咳痰和慢性排痰性咳嗽是慢阻肺的预测因子;而对男性,呼吸困难和喘息是慢阻肺的预测因子^[9]。一项前瞻性队列研究显示,在青年或中年时期存在慢性咳嗽且咳痰的症状与老年时发生气流受限有关(现在吸烟者 36 岁与 43 岁出现症状的 OR 值分别为 3.70 与 4.11),而且不同吸烟状况(现在吸烟、曾经吸烟、从未吸烟)的人群中症状与气流受限的关系强度存在差异;非吸烟因素导致的症状与气流受限的关系强于吸烟导致的症状与气流受限的关系^[10]。瑞士空气污染与成人肺部疾病研究

(Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults, SAPALDIA) 队列中 5 490 人的随访数据显示,慢性支气管炎是慢阻肺发病的危险因素 ($IRR = 1.23$)^[11]。图森市气道阻塞性疾病流行病学研究 (Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease, TESAOD) 表明,在无哮喘且 FEV₁/FVC $\geq 70\%$ 的 21~80 岁人群中,50 岁以下者的慢性支气管炎症状与气流受限的发病有关 ($HR = 2.2$),其相关风险比高于 50 岁及以上者 ($HR = 0.9$)^[12]。在欧洲社区呼吸健康调查共 5 002 人的 20~44 岁人群队列研究中,慢性咳嗽或咳痰是慢阻肺发病的预测因子 ($IRR = 1.85$),而呼吸困难不是预测因子 ($IRR = 0.98$);基线与随访时均报告慢性咳嗽或咳痰(持续的慢性症状)者发生慢阻肺的风险是无症状者的近 3 倍 ($IRR = 2.88$),且该症状识别慢阻肺高风险人群的作用独立于吸烟习惯^[13]。

有研究表明, GOLD 0 级与吸烟、儿童期呼吸道感染、低社会经济地位、职业暴露有关^[4]。非阻塞性慢性支气管炎与现在吸烟、职业暴露、胃食管反流病和睡眠呼吸暂停有关^[5]。

二、保留比值的肺功能损伤、低呼气峰流速与慢阻肺

保留比值的肺功能损伤 (preserved ratio impaired spirometry, PRISm) 是指 FEV₁ 小于预计值的 80%,但是 FEV₁/FVC 正常 (≥ 0.7) 的状态^[14]。不同的研究对人群 PRISm 患病率的估计在 7%~17%^[14~19]。PRISm 在现在吸烟者中的患病率 (21.3%) 高于曾经吸烟者 (14.4%) 和从未吸烟者 (15.7%)^[17]。2012~2015 年中国的一项横断面研究在 PRISm 的定义中增加了 FVC 小于预计值的 80% 的条件,并报道了 20 岁及以上中国人群 PRISm 的患病率为 5.5%^[20]。PRISm 可导致就诊频次、药物使用和住院费用的增加^[21],也增加了死亡风险以及心血管和呼吸系统不良结局风险^[14,15,22]。有研究报道,相比于对照组, PRISm 者的全因死亡率和心血管死亡率增加 ($HR = 1.6$ 和 2.8)^[18]。COPDGene 研究显示,基线为 PRISm 者的死亡率比 GOLD 0 级 (FEV₁/FVC ≥ 0.7 , FEV₁ $\geq 80\%$ 预计值) 者高,但是比 GOLD 1~4 级者低^[16]。PRISm 者在转变为正常的非 PRISm 状态后,其心肺疾病和全因死亡率则与正常肺功能状态者相似而不再增加^[22]。

韩国的一项纳入 2 666 名 40 岁及以上现在或曾经吸烟者 (10 包年及以上) 的 3 年队列研究发现, PRISm 者中慢阻肺的发病密度 (17/1 000 人年) 高

于正常对照者(4.3/1 000 人年)^[21]。PRISm 可随时间转变为阻塞或正常的肺功能,且这种转变关系独立于体重、气道反应性和吸烟状况的变化^[23]。一项英国的研究对 50 岁及以上人群进行随访,该研究将 FEV₁ 或 FVC 任意一个指标小于其预计值的 80% 定义为轻度 PRISm,将 FEV₁ 和 FVC 两个指标均小于其预计值的 80% 定义为重度 PRISm,发现在随访期间轻度 PRISm 倾向于转变为正常肺功能,重度 PRISm 倾向于保持原状或转变为 GOLD 2~4 级,且比轻度 PRISm 的呼吸道症状多,死亡风险高,进展为 GOLD 2~4 级的可能性更高。上述结果也为 PRISm 者的分层管理提供了证据^[24]。吸烟的 PRISm 者中有 25.1% 在随访期间发展为 GOLD 1~4 级,随访中新发 PRISm 者的肺功能下降速率加快^[16]。有一项观察了 22 年的研究显示,40 岁以前低 FEV₁ (小于 80% 预计值)者有 26% 发展为慢阻肺,而正常 FEV₁ (至少 80% 预计值)者仅有 7% 发展为慢阻肺;随访期末的慢阻肺患者有一半在 40 岁以前 FEV₁ 正常,但快速下降,另一半是 40 岁以前低 FEV₁,但以平均速度下降,这说明成年早期低 FEV₁ 对慢阻肺的发生很重要,FEV₁ 的加速下降不是慢阻肺的必经阶段^[25]。鹿特丹研究结果显示,PRISm 者中有 49.4% 在 4.5 年后发展为慢阻肺^[18]。一项 9 年的纵向数据研究表明,基线为 PRISm 的个体最终有 12.2% 发展为慢阻肺,很多 PRISm 状态是暂时的,究竟哪部分人群能进展为肺功能异常及其病理生理学发生机制需要进一步探索^[14]。基线较低 FEV₁ 与 FEV₁ 每年下降超过 40 mL 有可能提示吸烟者慢阻肺发病高风险^[26]。

研究发现,PRISm 与女性、超重、躯干脂肪含量、躯干脂肪百分比有关,且与肥胖、现在吸烟、患者自报被医生诊断哮喘强相关;哮喘、体重指数 (body mass index, BMI)、吸烟虽是强相关因素但并不能完全解释 PRISm,其发生机制仍不清楚^[14]。另外,还有研究发现 PRISm 与年龄超过 45 岁、吸烟超过 15 包年、低体重、合并高血压、糖尿病、心力衰竭、冠心病、中风、肾小球滤过率 < 30 mL/(min · 1.73 m²) 有关^[15]。

除上述 PRISm 以外,中国的一项研究表明,在没有肺功能仪进行测试的情况下,呼气峰流速 (peak expiratory flow, PEF) < 80% 预计值是一种敏感度和特异性较高 (均为 80% 左右) 的筛查气流阻塞的方法^[27]。然而,在无气流阻塞的人群中,PEF 是否能够预测个体未来发生慢阻肺的风险,尚未确定。

三、小气道功能障碍与慢阻肺

小气道是指内径小于 2 mm 的小细支气管^[28]。正常情况下,来自小气道的阻力占全部气道阻力的约 10%,如果有一半数量的小气道完全阻塞,小气道的阻力将会加倍,但也只会使总阻力增加 10%,因此,通过普通的肺功能测试很难发现小气道阻塞^[28],小气道一直是肺部疾病的沉默地带^[29]。由于相对难以触及和体积较小,小气道的早期生理学异常难以被发现^[29]。在众多评价小气道功能的方法中,肺功能测试是应用最广的方法,其测量指标有最大呼气中期流速 (maximal mid-expiratory flow, MMEF)、呼出 50% 和 75% 用力肺活量时的最大呼气流速 (forced expiratory flow 50% and 75% of pulmonary volume, FEF50% 和 FEF75%) 等^[30]。关于小气道功能障碍的患病率研究很少,中国仅有的一项全国性横断面调查结果显示,在以支气管扩张前 MMEF、FEF50% 和 FEF75% 中至少有两个指标的测量值小于预计值的 65% 定义为小气道功能障碍时,其患病率是 43.5%^[29]。

研究表明,小气道功能指标 MMEF 的降低与随后的 FEV₁ 快速下降有关,且 MMEF 的降低被认为是肺病的早期特征^[31]。FEV₃/FEV₆ 作为小气道功能的指标,其数值降低可以识别未来有较大可能发展为慢阻肺的人群^[32]。一氧化碳弥散量 (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO) 也是与小气道疾病相关的参数。有研究发现肺功能正常但是低 DLCO 的吸烟者发展为慢阻肺的比例高于肺功能和 DLCO 均正常的吸烟者 (22% vs. 3%)^[33]。在现在和曾经吸烟者中 CT 诊断的功能性小气道疾病与 FEV₁ 的下降有关,且在轻中度慢阻肺中 FEV₁ 下降速率最大^[34]。终末细支气管的缩窄和消失可以先于慢阻肺的肺气肿而出现^[35]。由此可见,小气道功能障碍可用于识别肺部疾病发展早期阶段或发生肺部疾病风险较高的人群^[29]。

我国的一项全国性横断面研究显示,与小气道功能障碍有关的环境暴露危险因素有烟草、生物燃料和 PM2.5 暴露,该研究强调了烟草控制对预防早期肺部损伤的重要性^[29]。在早发严重慢阻肺患者亲属中家族聚集性的研究发现,小气道功能指标 FEF25-75 和 FEF25-75/FVC 呈高度遗传性,吸烟促使该指标进一步降低,该状态可能是慢阻肺遗传流行病学中重要的中间表型^[36]。研究显示,生物燃料暴露比吸烟更能加速慢阻肺患者小气道功能受损 (如 MMEF 等指标)^[37]。

四、肺气肿与慢阻肺

肺气肿是一种表现为肺过度膨胀和弹性减退的病理改变^[38]。肺气肿的病理改变需要进行影像学检查后才能发现,因此很少有大规模的人群影像学检查进行肺气肿的患病调查。在日本长野县参与肺癌 CT 筛查的 7 847 人中,肺气肿的患病率是 2.9%^[39]。在瑞典 59 名肺功能正常的吸烟者中进行高分辨率 CT 检查的结果显示,肺气肿的患病率是 43%^[40]。在 60 岁及以上且吸烟量至少 10 包年的吸烟者中,有 4% 的人表现出中重度肺气肿^[41]。美国一项针对 40 岁以上无气流受限的吸烟军人的研究显示,作为肺气肿表现之一的气体陷闭的患病率为 31%^[42]。

有研究表明,同一时间的肺密度和肺功能高度相关^[43];通过 CT 检查发现的肺气肿样肺与 5 年后气流受限的发生有关^[44]。在最初无气道阻塞的男性重度吸烟者中,通过 CT 发现的肺气肿越严重,则肺功能越低,而且后期的肺功能下降越快,故 CT 发现的肺气肿可帮助在男性吸烟者中识别可能发展为气流阻塞的人^[45]。在老年吸烟者中,CT 可视化评估的肺气肿可以预测未来气流阻塞的发生^[41]。另外,气体陷闭的发生也可以预测不良呼吸系统结局和慢阻肺的发生^[42]。

与肺气肿有关的危险因素有男性、高龄以及吸烟^[39]。另外,还有研究发现肺气肿的高患病率与低体重指数有关^[40]。

五、既往慢阻肺前期研究与临床预测模型研究

基于上述研究可以看出,在气流阻塞尚未发生时,气道损伤可能已经隐匿发生;个体出现呼吸道症状、结构和功能方面的异常,可能是发展为慢阻肺的早期表现。从症状、结构、功能和危险因素多个方面对个体进行观察和随访,将有助于了解慢阻肺前期各种亚型的自然病程,预测个体未来发生慢阻肺的风险,以及制定更严格的慢阻肺前期定义,为确定高危个体并进行早期干预、疾病改善和治疗决策提供相应证据。慢阻肺发展的大多数疾病进程是从小气道疾病和肺气肿发展为更大气道的疾病^[2]。虽然气道壁增厚、黏蛋白高分泌和慢性支气管炎症状与慢阻肺的发病相关,但若希望更早地识别有可能发展为慢阻肺的大多数人群,则需要探索症状以外的其它慢阻肺前期亚型^[2]。一项 40 岁及以上中国人群的队列研究显示,在 4 种慢阻肺前期亚型中,慢性支气管炎和小气道功能障碍/低 MMEF 增加慢阻肺发病风险的效应独立于 PRISm 和低 PEF,且前两者

共存时的效应最强^[46]。这提示医生应重点关注同时存在慢性支气管炎和小气道功能障碍/低 MMEF 的个体并预防其慢阻肺的发生。

近年针对慢阻肺发生的临床预测模型及其评价研究已有发表,其中大多数研究包含的预测因子有年龄、性别、吸烟和肺功能指标,但并未包含潜在慢阻肺前期指标,且很少有研究对建立的模型进行外部验证^[47]。中国的一项队列研究从潜在慢阻肺前期指标及慢阻肺相关危险因素中筛选出最优预测因子(年龄、性别、低 MMEF、低 FEF50% 和室内生物燃料暴露)建立了慢阻肺发病预测模型^[46]。该模型在内部验证和外部验证中表现出了良好的区分度和校准度,并确定了发病预测指数的计算方法和其切点值以区分慢阻肺发病的高风险和低风险人群。

这些潜在的慢阻肺前期亚型与慢阻肺的发生有一定关系,但其中的机制尚不明确。小气道疾病一般先于肺气肿而发生,而小气道疾病是否在肺气肿、PRISm 和呼吸道症状等发展为慢阻肺的过程中发挥病理生理学机制方面的作用,以及这些亚型之间是否存在相互关系,仍然需要进一步研究。中国的队列研究显示,PRISm、低 PEF、低 MMEF、低 FEF50% 和低 FEF75% 中的任意两个指标都存在正相关关系^[46]。此外,该研究还表明,PRISm 和低 PEF 增加慢阻肺发病风险的效应依赖于其它慢阻肺前期指标,PRISm 的效应依赖于低 MMEF、低 FEF50% 和慢性支气管炎的存在;低 PEF 的效应依赖于低 MMEF 和低 FEF50% 的存在。说明小气道功能障碍对于某些慢阻肺前期发展为慢阻肺的进程至关重要。

六、未来研究方向

对于以上已被关注的慢阻肺前期指标,需要在大规模人群横断面调查数据中进一步了解其流行状况及其相关危险因素,有助于推动慢阻肺预防关口进一步前移,可能为慢阻肺的早期防控和干预策略的制定提供依据。此外,也需要通过队列研究进一步探索能够更好地预测和更易获得的前期指标,以获得更准确的慢阻肺前期关键指标定义。

参考文献

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report) [cited 2022 Nov 22]. Available from: <http://goldcopd.org>.
- 2 Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203 (4): 414-423.
- 3 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the di-

- agnosis management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(5):1256-1276.
- 4 de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages[J]. *Thorax*, 2004, 59(2):120-125.
- 5 Martinez CH, Kim V, Chen Y, et al. The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers[J]. *Respir Med*, 2014, 108(3):491-499.
- 6 Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153(5):1530-1535.
- 7 Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(3):329-332.
- 8 Kalhan R, Dransfield MT, Colangelo LA, et al. Respiratory symptoms in young adults and future lung disease. The CARDIA lung study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(12):1616-1624.
- 9 Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, et al. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort[J]. *Chest*, 2005, 127(5):1544-1552.
- 10 Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. The Presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(6):662-672.
- 11 Probst-Hensch NM, Curjuric I, Pierre-Olivier B, et al. Longitudinal change of prebronchodilator spirometric obstruction and health outcomes; results from the SAPALDIA cohort[J]. *Thorax*, 2010, 65(2):150-156.
- 12 Guerra S, Sherrill DL, Venker C, et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk [J]. *Thorax*, 2009, 64(10):894-900.
- 13 de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(1):32-39.
- 14 Higbee DH, Granell R, Davey Smith G, et al. Prevalence risk factors, and clinical implications of preserved ratio impaired spirometry: a UK Biobank cohort analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(2):149-157.
- 15 Wan ES, Balte P, Schwartz JE, et al. Association between preserved ratio impaired spirometry and clinical outcomes in US adults[J]. *JAMA*, 2021, 326(22):2287-2298.
- 16 Wan ES, Fortis S, Regan EA, et al. Longitudinal phenotypes and mortality in preserved ratio impaired spirometry in the COPD Gene study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(11):1397-1405.
- 17 Kaise T, Sakihara E, Tamaki K, et al. Prevalence and characteristics of individuals with preserved ratio impaired spirometry (PRISm) and/or impaired lung function in Japan; The OCEAN study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:2665-2675.
- 18 Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1):1901217.
- 19 Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPD Gene [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1):89.
- 20 Lei J, Huang K, Wu S, et al. Heterogeneities and impact profiles of early chronic obstructive pulmonary disease status; findings from the China Pulmonary Health Study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 45:101021.
- 21 Park HJ, Byun MK, Rhee CK, et al. Significant predictors of medically diagnosed chronic obstructive pulmonary disease in patients with preserved ratio impaired spirometry: a 3-year cohort study [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):185.
- 22 Marott JL, Ingebrigtsen TS, Çolak Y, et al. Trajectory of preserved ratio impaired spirometry: natural history and long-term prognosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(8):910-920.
- 23 Wan ES, Hokanson JE, Regan EA, et al. Significant spirometric transitions and preserved ratio impaired spirometry among ever smokers [J]. *Chest*, 2022, 161(3):651-661.
- 24 He D, Sun Y, Gao M, et al. Different risks of mortality and longitudinal transition trajectories in new potential subtypes of the preserved ratio impaired spirometry: evidence from the English longitudinal study of aging [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:755855.
- 25 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.
- 26 Petersen H, Sood A, Polverino F, et al. The course of lung function in middle-aged heavy smokers; incidence and time to early onset of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(11):1449-1451.
- 27 Tian J, Zhou Y, Cui J, et al. Peak expiratory flow as a screening tool to detect airflow obstruction in a primary health care setting [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(5):674-680.
- 28 Macklem PT. The physiology of small airways [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(5 Pt 2):S181-S183.
- 29 Xiao D, Chen Z, Wu S, et al. Prevalence and risk factors of small airway dysfunction, and association with smoking in China; findings from a national cross-sectional study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(11):1081-1093.
- 30 Li Y, Li XY, Yuan LR, et al. Evaluation of small airway function and its application in patients with chronic obstructive pulmonary disease (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6):1386.
- 31 Stockley JA, Ismail AM, Hughes SM, et al. Maximal mid-expiratory flow detects early lung disease in $\alpha(1)$ -antitrypsin deficiency [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3):1602055.
- 32 Yee N, Markovic D, Buhr RG, et al. Significance of FEV₃/FEV₆ in recognition of early airway disease in smokers at risk of development of COPD: analysis of the SPIROMICS cohort [J]. *Chest*, 2022, 161(4):949-959.
- 33 Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced dif-

- fusion capacity[J]. Eur Respir J,2015,46(6):1589-1597.
- 34 Bhatt SP,Soler X,Wang X,et al. Association between functional small airway disease and FEV₁ decline in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2016,194(2):178-184.
- 35 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.
- 36 DeMeo DL, Carey VJ, Chapman HA, et al. Familial aggregation of FEF(25-75) and FEF(25-75)/FVC in families with severe, early onset COPD[J]. Thorax,2004,59(5):396-400.
- 37 Zhao D,Zhou Y,Jiang C,et al. Small airway disease:A different phenotype of early stage COPD associated with biomass smoke exposure[J]. Respiriology,2018,23(2):198-205.
- 38 葛均波,徐永健,王辰. 内科学. 第 9 版[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:22.
- 39 Wang Q,Takashima S, Wang JC, et al. Prevalence of emphysema in individuals who underwent screening CT for lung cancer in Nagano prefecture of Japan[J]. Respiration,2001,68(4):352-356.
- 40 Stratelis G,Fransson SG,Schmekel B,et al. High prevalence of emphysema and its association with BMI:a study of smokers with normal spirometry[J]. Scand J Prim Health Care,2008,26(4):241-247.
- 41 McAllister DA,Ahmed FS,Austin JH,et al. Emphysema predicts hospitalisation and incident airflow obstruction among older smokers:a prospective cohort study[J]. PLoS One,2014,9(4):e93221.
- 42 Zeng S,Tham A,Bos B,et al. Lung volume indices predict morbidity in smokers with preserved spirometry[J]. Thorax,2019,74(2):114-124.
- 43 Thomsen LH,Shaker SB,Dirksen A,et al. Correlation between emphysema and lung function in healthy smokers and smokers with COPD[J]. Chronic Obstr Pulm Dis,2015,2(3):204-213.
- 44 Oelsner EC,Smith BM,Hoffman EA,et al. Associations between emphysema-like lung on CT and incident airflow limitation:a general population-based cohort study[J]. Thorax,2018,73(5):486-488.
- 45 Mohamed Hoessein FA,de Hoop B,Zanen P,et al. CT-quantified emphysema in male heavy smokers:association with lung function decline[J]. Thorax,2011,66(9):782-787.
- 46 Fan J,Fang L,Cong S,et al. Potential pre-COPD indicators in association with COPD development and COPD prediction models in Chinese:a prospective cohort study[J]. Lancet Reg Health West Pac,2024,44:100984.
- 47 Matheson MC,Bowatte G,Perret JL,et al. Prediction models for the development of COPD:a systematic review[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2018,13:1927-1935.

(2024-07-20 收稿)

欢迎订阅 2025 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录,2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势,表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员进行为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大 16 开,96 页。国际刊号:ISSN1007-1042,国内统一刊号:CN42-1394/R。每册 12 元,全年 6 期 72 元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 电话:027-69378378

E-mail:nkjwzzzz@163.com 网址:http://nkjwzzzz.chmed.net