

中文翻译版

慢性阻塞性肺疾病图解

An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Trevor T. Hansel 著
Peter J. Barnes

陈良安 方向群 主译

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书详尽地介绍了有关 COPD 的病因、病理生理、临床表现、诊断、治疗及康复等各个方面的内容,有关 COPD 病理生理方面的内容反映了 COPD 基础研究的最新进展。本书采用图解的方式把通常比较难懂的有关 COPD 发病机制、药物作用机制等方面的内容形象生动地表达出来,使人一目了然。同时,把复杂的有关临床诊断、治疗方法加以集中概括,以图表的方式总结和表述,使读者能够迅速地掌握其中的要领。

本书不仅适合相关专业人士使用,也适合希望了解 COPD 有关知识的其他专业人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

慢性阻塞性肺疾病图解 / 汉塞尔(Hansel, T. T.)等著;陈良安等译.—北京:科学出版社,2008

ISBN 978-7-03-021401-0

I. 慢… II. ①汉… ②陈… III. 慢性病;肺栓塞-诊疗-图解 IV. R563.5-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 035778 号

策划编辑:黄敏 / 责任编辑:王霞 向小峰 / 责任校对:鲁素
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

Copyright © 2004 The Parthenon Publishing Group

All Rights Reserved.

Authorized translation from English language edition published by Parthenon Publishing, a member of Informa UK limited.

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008年6月第一版 开本:787×1092 1/16

2008年6月第二次印刷 印张:15

印数:1—2 000 字数:350 000

定价:99.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

《慢性阻塞性肺疾病图解》

翻译人员

主 译 陈良安 方向群

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

常 艳 陈良安 方向群 梁志欣

孙继萍 田 庆 王炜芳 杨 震

张歆刚

前 言

一本关于慢性疾病的新书能引起反响,这并不多见,而本书介绍的就是一种慢性疾病——慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。作为一本图解,本书收集了关于该病的重要信息,并且以一种易读而清晰的方式呈现给读者。要正确地认识 COPD,首先要意识到该疾病已达到在世界范围内流行的程度。仅在美国,自 1987 至 2000 年, COPD 的死亡率分别增加了 13%(男性)和 185%(女性)。这种增长在发达国家及发展中国家均很明显,但以发展中国家更为显著,引起了医学界的极大关注。

本书对于 COPD 研究领域是一个很好的补充。它涵盖了我们对 COPD 的认识,具有深度的同时也关注细节。优秀、清晰的图片是对精彩内容的良好补充。两位作者花费大量时间来思考和研究 COPD 多个方面的内容。实际上, Trevor Hansel 和 Peter Barnes 不仅为医务人员提供了所有相关的临床知识,也为对 COPD 基本发病原理感兴趣的科研人员提供了有价值的资料。与 COPD 的病理生理学基础及药物治疗相关的章节可以作为一个很好的范例;对细胞生物学和生物化学的理解,有助于该病的诊断及治疗。这种深刻的联系在第一章, COPD 的定义、所带来的负担及病因学中显得十分清晰。论述 COPD 临床表现、戒烟、肺康复、氧疗及外科治疗的章节形成了一个有内在联系的系列。几乎所有的新近研究进展都以图片及流程图的形式表现,使得这些章节更容易被理解。

非常重要的一点是,本书适应了当前的需要:用我们目前对疾病的研究推动医学界及全社会一起为克服 COPD 造成的严重后果而努力。还有许多困难有待克服。首先,要使更多的医务人员意识到 COPD 早期诊断的重要性。有研究显示,大多数 COPD 均未被诊断,虽然患者有呼吸困难及咳嗽的主诉,但医务人员很少考虑 COPD 的诊断,事实上仅通过肺活量测定法就可以做出早期诊断。其次,要使公众意识到 COPD 的重要性。实际上, COPD 患者症状及疾病的严重程度被低估了。当我们在无知之上增加了误解(认为 COPD 是不可逆转及无药可救的),结果就导致“虚无主义”的态度——这种状况亟待解决。本书的两位作者为我们提供了迎接挑战的工具。这本图解非常优秀,它相对简洁,运用了大量的图片,并且常常是图文并茂,这使阅读本书成为一个互动的过程。

Trevor Hansel 和 Peter Barnes 应该因这部精彩的图解得到赞扬。在此谨代表我们所有人,感谢他们有这么好的一个想法并付诸实施。本书不仅为欣赏它的一些人所喜爱,更是内科医生培训及所有对 COPD 有兴趣的人了解、学习该病的好教材。

Bartolome R. Celli 医学博士
Tufts 大学,医学教授
呼吸与重症监护科主任
圣伊丽莎白医疗中心,波士顿

目 录

前言	
第一章	概论: COPD 的定义、带来的负担及病因学 (1)
第二章	COPD 的病理生理 (18)
第三章	COPD 的临床表现 (56)
第四章	戒烟 (94)
第五章	COPD 稳定期的药物治疗 (108)
第六章	COPD 加重期的治疗 (162)
第七章	特殊治疗模式: 肺康复、氧疗和外科手术 (179)
第八章	治疗 COPD 的新药物 (204)

第一章 概论:COPD的定义、带来的负担及病因学

一、全球烟草消费的趋势

二、COPD的定义

三、COPD严重程度分级

四、COPD所涵盖的疾病

慢性气管炎

阻塞性细支气管炎

肺气肿

呼吸衰竭

五、COPD带来的负担

COPD的流行趋势

全球死亡率

社会负担

经济负担

COPD在英国的流行病学

六、COPD的病因

宿主因素

环境因素

七、未来展望

一、全球烟草消费的趋势

吸烟既是全球范围内最常见的成瘾行为,也是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及部分非呼吸系统疾病最重要的病因(图 1-1)。吸烟不仅对呼吸系统及心血管系统有重要的负面影响,还可以导致多种肿瘤的发生。

世界卫生组织(WHO)一直积极推动国际国内对吸烟危害的认识。前任 WHO 总干事 Gro Harlem Brundtland 博士呼吁采取更严格的控烟措施,包括增加税率,全面禁止烟草的广告,停止自动售货机出售香烟,对吸烟受害者进行补偿的立法及为阻止被动吸烟进行立法。WHO 的“控烟框架工作协定”(FCSC)正是为了达到上述目的而达成的协议,并受到 2003 年 5 月召开的世界卫生大会的重视^[1]。

最重要的健康威胁来自于医疗保健方面的资源分配不均:穷人得到过少而富人得到过多。实质上,吸烟对健康的危害、过多摄入食物及乙醇、缺乏运动等几个因素构成了工业化社会中可预防的健康危险因素。吸烟在全球的流行是惊人的:WHO 注意到,超过 10 亿男性及 2.5 亿女性每日都吸烟。部分吸烟者会因为与吸烟相关的疾病而早亡。特别需要关注的是,发达国家 35%的男性吸烟,而这一比例在发展中国家高达 50%,在中国接近 2/3 的男性吸烟。在部分高收入国家吸烟公民比例有下降的趋势,例如在英国,吸烟者比例由 1948 年的 80%下降到 1998 年的 39%左右^[2]。

近年来,COPD 的重要性越来越得到广泛的认同,有关 COPD 的治疗指南已经制定。WHO 及美国国立卫生研究院组织专家编写了“COPD 全球倡议”(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)及 COPD 诊断、治疗及预防的策略。GOLD 专

家组的 20 余名成员举行了一系列的工作会议,并应用循征医学的方法对 COPD 的治疗提出了方案。该报告于 2001 年发布,于 2003 年 4 月更新,采用手册的形式,可以从互联网上得到(www.goldcopd.com)^[3,4]。

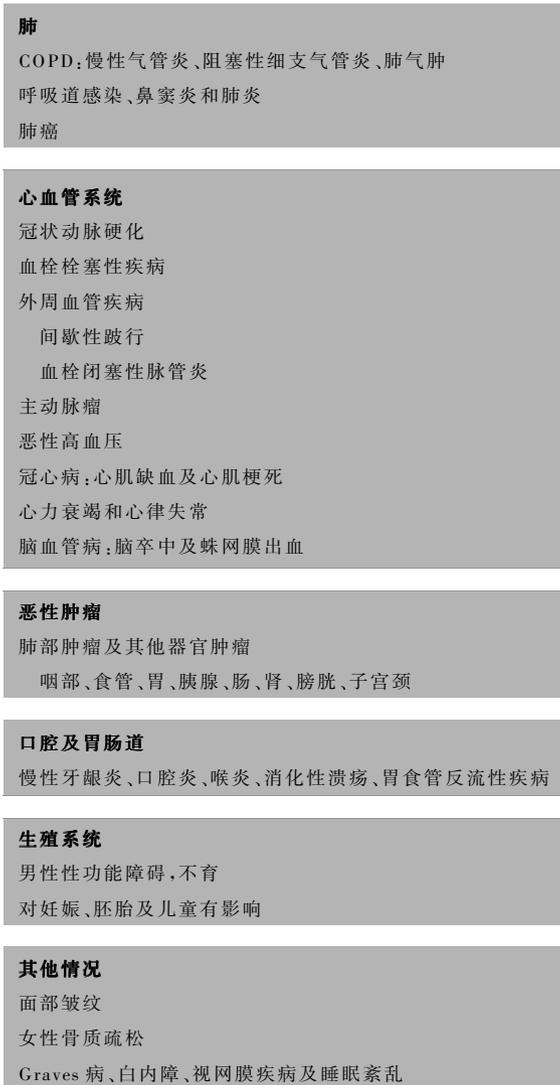


图 1-1 吸烟相关疾病

二、COPD 的定义

COPD 全球倡议中对 COPD 是这样定义的:COPD 是一种气流受限且不完全可逆的疾病状态。气流受限往往进行性发展,同时与对肺有害颗粒或气体的异常炎症反应相关。

COPD 是一个复杂的疾病,这样一个简单的定义不能全面地概括包括吸烟在内的危险因素、不能准确地描述 COPD 的症状、不能涵盖完整的病理生理过程,同时也没有包括

COPD 所定义的病种。其次, COPD 这个名称也是不准确的, 因为慢性阻塞性气道疾病也可以与严重的哮喘、结核、肺不张及慢性支气管扩张并存。Gordon Snider 认为目前有必要召集国际专家组对 COPD 的分类与命名进行新的修正^[5]。

以下是 COPD 的重要特点(图 1-2)。

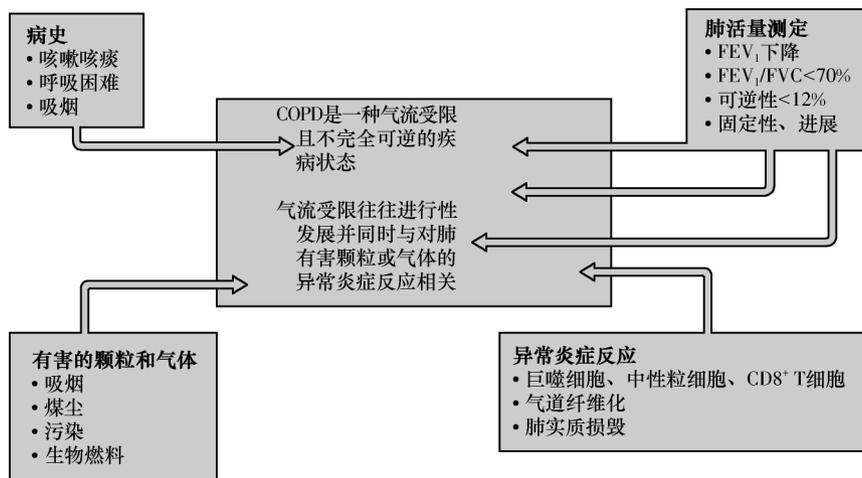


图 1-2 COPD 的定义(GOLD,2003)

- 在生理学上,慢性气流受限是重要特征,如最大呼气流速下降,呼气减缓等。
- 气道阻塞不完全可逆,COPD 气道阻塞的可逆性 $<12\%$,而哮喘的气道阻塞的可逆性及变异性 $>12\%$ 。
- 广泛的气流受限常发生在出现症状如劳力性呼吸困难之前,因为气流受限发展较缓慢,同时患者可有多种不同的动作来克服气流的受限。
- 在 COPD 的发展过程,巨噬细胞、中性粒细胞及 $CD8^+$ T 细胞在炎症反应过程中均起到了重要作用,引起了小气道结构的改变及固定性狭窄,同时伴有肺实质破坏。定义中还包含了 COPD 是慢性炎症性疾病的概念。
- 作为致病因素的有害颗粒及气体,在发达国家实质上包括了长期吸烟。而在发展中国家还包括矿物粉尘、室内生物燃料产生的烟尘及室外空气污染^[6]。

三、COPD 严重程度分级

依据流速仪测定的第 1 秒用力呼气量的预计值可以对 COPD 的严重程度进行分级。这些旨在简化诊疗过程的分级在某种程度上是随意的,在临床上有效性并未完全证实。

以下 4 种分级的方法有着明显的差异:

- 1995 年美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)的指南建议:轻度(I 级)为 $FEV_1 > 50\%$,中度(II 级) $FEV_1 35\% \sim 49\%$,重度(III 级) $FEV_1 < 35\%$ ^[7]。
- 欧洲呼吸病学会(European Respiratory Society, ERS)关于 COPD 合理评价与治疗的共识推荐:轻度为 $FEV_1 \geq 70\%$,中度为 $FEV_1 50\% \sim 69\%$,重度为 $FEV_1 < 50\%$ ^[8]。
- 英国胸科学会(British Thoracic Society, BTS)1997 年指南推荐:轻度为 $FEV_1 60\% \sim$

80%，中度为 FEV_1 40%~60%，重度为 $FEV_1 < 40%$ ^[9]。

• COPD 全球倡议(GOLD, 2003)推荐了一个全新的分级(表 1-1):轻度为 $FEV_1 > 80%$,中度为 FEV_1 50%~80%,重度为 FEV_1 30%~50%,极重度为 $FEV_1 < 30%$ 。GOLD 认为在肺功能正常但有慢性咳嗽(伴咳痰)的患者可以被划分为“0 级,危险人群”,然而一个为期 15 年的观察发现 GOLD 0 级的划分方法并不能甄别出会进展为气道阻塞的患者^[10]。有必要对“Ⅰ级:轻度 COPD”即 $FEV_1/FVC < 70%$,及 $FEV_1 > 80%$ 的患者进行验证研究。

表 1-1 COPD 严重程度分级(GOLD, 2001 和 2003)

分期		症状	肺功能	
GOLD, 2003	GOLD, 2001		FEV_1/FVC	FEV_1 (% 预测值)
0:有危险	0	慢性咳嗽咳痰	正常	正常
Ⅰ:轻度	Ⅰ	有或没有症状	$< 70%$	$> 80%$
Ⅱ:中度	Ⅱ A	有或没有症状	$< 70%$	50%~80%
Ⅲ:重度	Ⅱ B	有或没有症状	$< 70%$	30%~50%
Ⅳ:极重度	Ⅲ	呼吸困难,咳嗽,咳痰,呼吸衰竭 或右心衰竭	$< 70%$	$< 30%*$

* 极重度的 COPD 患者,如果吸入支气管舒张剂后 $FEV_1 < 30%$ 或 $< 50%$,预计可合并呼吸衰竭或有右心衰竭的临床症状。来自 GOLD 全球策略(2002 和 2003 更新)。

四、COPD 所涵盖的疾病

在病理学上,COPD 包括慢性气管炎、阻塞性细支气管炎、肺气肿、肺血管疾病及系统性并发症^[11](图 1-3)。

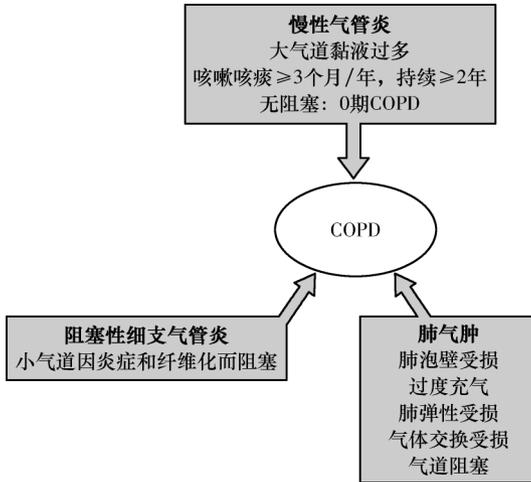


图 1-3 COPD 涵盖的疾病

1. 慢性气管炎

慢性(单纯型)气管炎指咳嗽伴咳痰超过 3 个月,至少连续 2 年,并除外其他肺部及心脏疾病。关于慢性(单纯型)气管炎的定义最初来源于英国医学研究委员会(British Medical Research Council, MRC, 1965)^[12,13]。慢性支气管炎是气道黏液腺的增生及黏液分泌增加的结果,并不一定有气道阻塞。另外,慢性气管炎也常被用来指示组织病理学现象(见第二章)。

2. 阻塞性细支气管炎

阻塞性细支气管炎来源于炎症反应所引起的外周小气道狭窄,及一种有气道重建参与的纤维化过程。气道重建、肺泡接合及弹性回缩缺失及下降,大量的黏液分泌导致肺泡及小气道的闭塞与塌陷。

3. 肺气肿

肺气肿的病理学特征是肺泡壁的破坏,及其导致的异常及持久的过度充气、肺弹力的丧失与周围气道的阻塞。

4. 呼吸衰竭

慢性缺氧发生在 COPD 的晚期,并可导致肺动脉高压及右心衰竭(肺心病)。呼吸衰竭的基本定义是在海平面呼吸空气状态下,动脉氧分压 $\text{PaO}_2 < 8.0 \text{ kPa} (60 \text{ mmHg})$, 伴或不伴二氧化碳分压升高 $\text{PaCO}_2 > 6.7 \text{ kPa} (50 \text{ mmHg})$ 。

五、COPD 带来的负担

1. COPD 的流行趋势

COPD 的流行病学数据大多来源于发达国家。实际上,COPD 的流行在某种程度上被低估了,因为直到出现明显症状才引起注意而得到诊断。流行病学的研究也因为定义上的分歧而受到影响。然而,目前学者们的共识是在全球范围内 COPD 的发病率增加,其中一部分要归咎于吸烟者的增加,尤其是在发展中国家。

COPD 在全球的流行趋势如图 1-4 所示:

- 由世界银行与世界卫生组织共同参与的全球疾病研究收集了众多已发表及未发表研究数据,同时也参考了专家的估计,得到的结果认为世界范围内 COPD 的发病率刚好位于 1% 以下^[14,15]。
- 1988~1994 年,美国国家健康与营养状况调查(national health and nutrition examination survey, NHANES)以气流受限为标准研究了 COPD 的流行状况,结果显示 14% 的吸烟者患有 COPD^[16]。
- 英国普通医疗研究数据库研究了 525 家医疗机构诊断的 3 400 000 名患者,发现在成年男性 COPD 的发病率为 1.7%,而在女性为 1.4%^[17]。
- 中国对其 3 个地区的研究显示,发病率小于 0.5%^[18]。

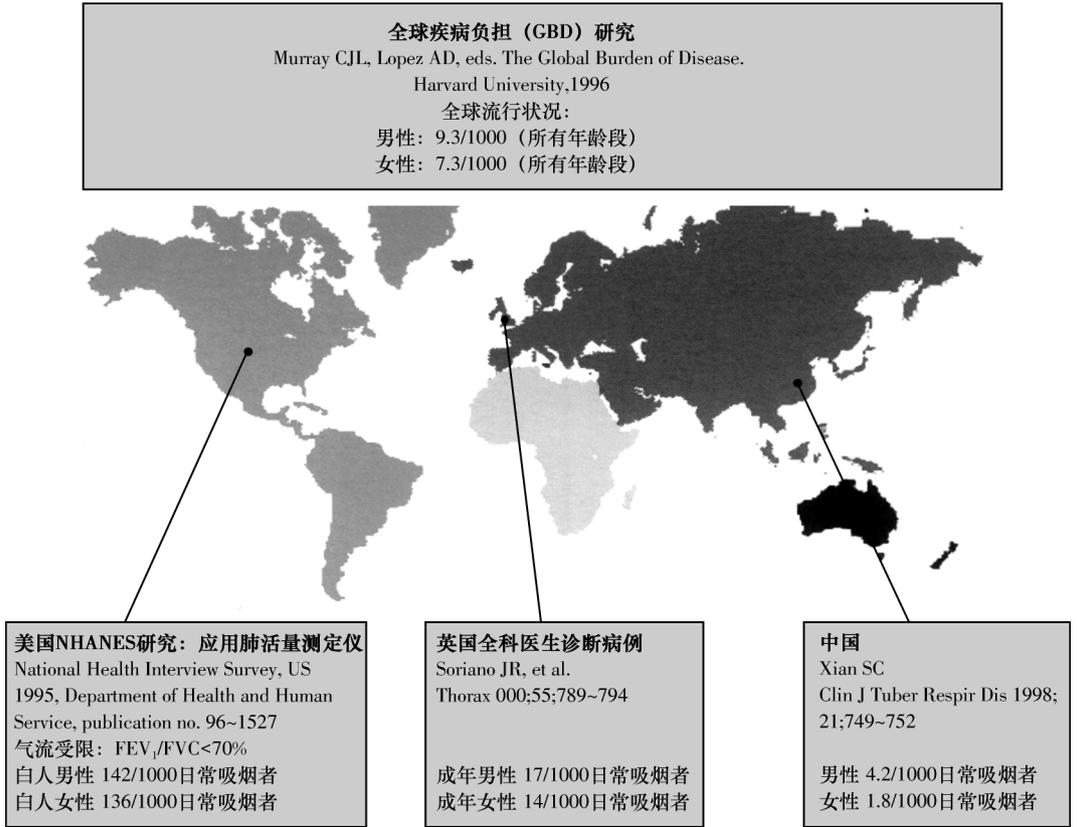


图 1-4 COPD 的流行趋势

2. 全球死亡率

COPD 已成为具有高发病率,并占用较多医疗开支的全球范围内的健康问题。COPD 在成人有较高的发病率和死亡率。COPD 的重要病因是吸烟,其高流行态势也反应了全球范围及烟草消费的增加趋势。各国间的发病率与病死率有明显不同,也反应了分类方面的差异。这方面的数据大多被低估了,因为直到出现明显临床症状患者才被诊断为 COPD;同样,COPD 患者的死亡也可由并发症(如心功能衰竭)造成。全球有关疾病带来的负担的研究显示,1990 年 COPD 是第 6 位最常见的死亡原因,而这个数字在 2020 年将上升至第 3 位^[19,20](图 1-5 及图 1-6)。

3. 社会负担

COPD 所引起的劳动力丧失是用劳力丧失修正寿命年(disability-adjusted life years, DALY)来定量的;DALY 指包括因早死所致的寿命损失年及疾病致劳动力丧失引起的健康寿命损失年,后者还用劳动力丧失严重程度加以校正。从 DALY 的角度看,1990 年 COPD 排在第 12 位,预计到 2020 年其将上升至第 5 位^[14,21](图 1-7)。在社会负担评价方面,DALY 被证明很有用。

4. 经济负担

通过对控烟的经济学研究,世界银行及世界卫生组织认为,对烟草消费增加税率是控制烟草消费量的主要措施,但是在低物价水平国家,烟草的税率不到烟草价格的一半^[22]。在

荷兰进行的一项关于吸烟的卫生保健支出的研究显示,保健支出仅在短期内有所下降,最终长期支出是增加的^[23]。在德国,吸烟相关的卫生保健支出估计高达 166 亿欧元,或占德国总体卫生保健支出的 6%^[24,25]。

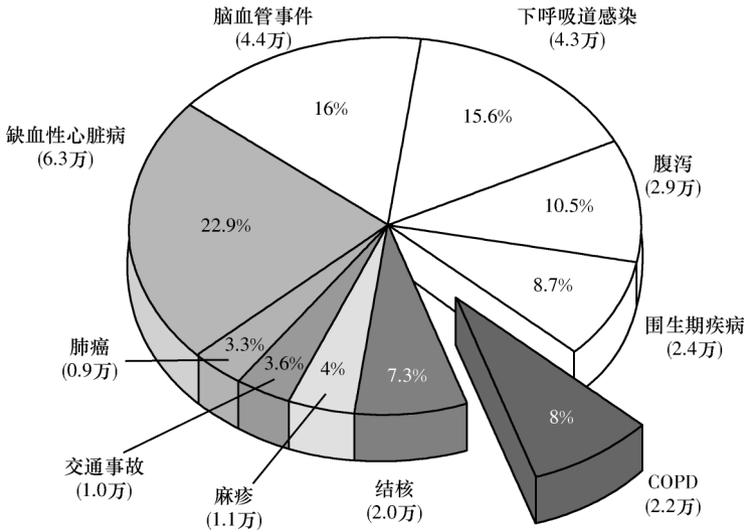


图 1-5 全球范围内的疾病 1990 年死亡率排名

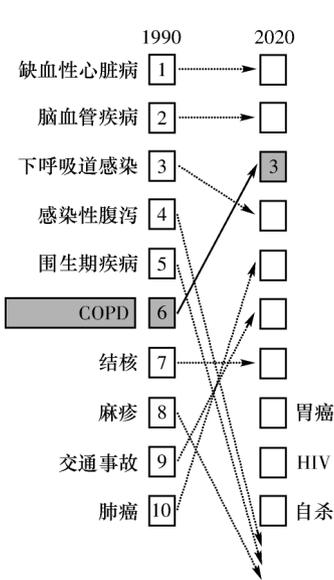


图 1-6 全球疾病死亡率变化:1990~2020
全球引起死亡的主要病因

Global Burden of Disease Study. Murray CJL, Lopez AD. *Lancet* 1997;349:1269~1276

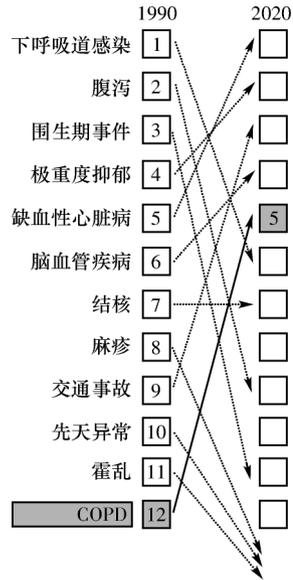


图 1-7 全球 DALY 损失原因变化:1990~2020

DALY: 劳力丧失修正的寿命年数, 包括因早死所致的寿命损失年数及疾病所致劳动力丧失引起的健康寿命损失年数
Murray CJL, Lopez AD. *Science* 1996;274:740~743

COPD 因其高患病率和严重的临床后果而成为一个花费较高的公共卫生问题。COPD 直接支出源于住院和昂贵的治疗。例如长期的氧疗, 而间接代价包括工作能力丧失和生活

质量下降^[26,27]。COPD 的经济负担已在美国^[28]、英国^[29]、荷兰^[30]和瑞典^[31]得到研究。在北美和欧洲的 7 个国家(加拿大、法国、意大利、荷兰、西班牙、英国、美国)进行 COPD 经济负担的调查已证明 COPD 的高支出,但各国的数据有所不同(图 1-8)^[32]。

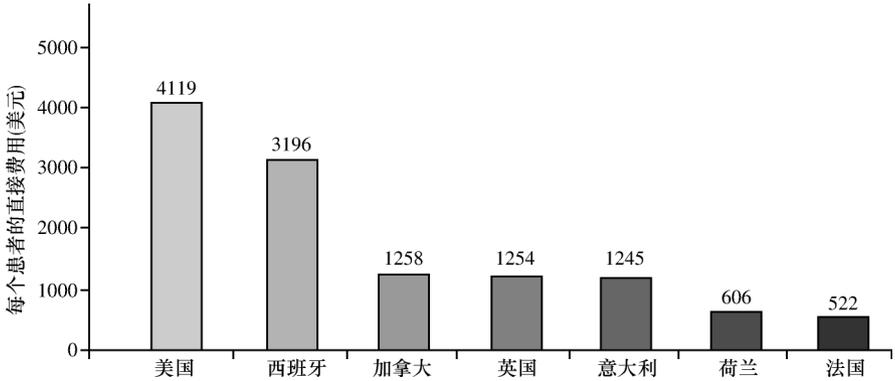


图 1-8 COPD 的经济负担

数据引自“北美和欧洲 COPD 的经济影响”

Wouters EFM. *Respir Med* 2003;97(Suppl C):S3~14

5. COPD 在英国的流行病学

在英国,15%~20%的中年男性和 10%的女性有慢性咳嗽和咳痰。因此,许多长期烟民有(呼吸道)黏性分泌物过多或慢性单纯性支气管炎。英国超过 45 岁的人中大约有 4%的男性和 2%的女性被诊断患有 COPD。而约有 6%的男性和 4%的女性的死亡率是 COPD 造成的。在英国,COPD 在最常见的死因中排名第三,并且是最常见的死因中死亡率唯一在增长的疾病。COPD 是导致住院治疗的很常见原因,COPD 住院患者的死亡率将近 15%,超过了心肌梗死患者。尽管英国烟民的数量在减少,但在过去 30 年里 COPD 的发病率没有改变,而哮喘发病率在上升。

六、COPD 的病因

有一些危险因素与 COPD 有关,它们可被分成宿主因素和环境暴露两大类^[3,6,33]。

1. 宿主因素(图 1-9)

(1) 遗传因素:许多文献认为复杂的遗传-环境因素与 COPD 的发病有关^[34,35],尽管 Framingham 研究已表明遗传因素对普遍人群肺功能损失的作用有限^[36],对 FEV₁ 影响最大的是 6 号染色体上的一个基因位点^[37]。仅有 10%~20%的重度烟民患 COPD,因此 COPD 可能主要源于尚未确定的遗传因素^[38,39]。重度 COPD 患者的同胞患气道阻塞的危险增加表明有可能是隐性遗传^[40,41]。吸烟导致 COPD 的易感性方面似乎存在种族差异,因为仅有 5%的东方吸烟患者最后发展成 COPD。

• 一个已明确的遗传危险因素是 α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)或 α_1 -蛋白酶抑制剂(α_1 -PI)基因(piZ phenotype)的 ZZ 型等位基因^[42],但 α_1 -AT 缺陷仅导致了北欧地区不到 1%的 COPD 病例^[43]。对 α_1 -AT 缺陷的患者进行静注的短期强化治疗可减少痰中白细胞三烯

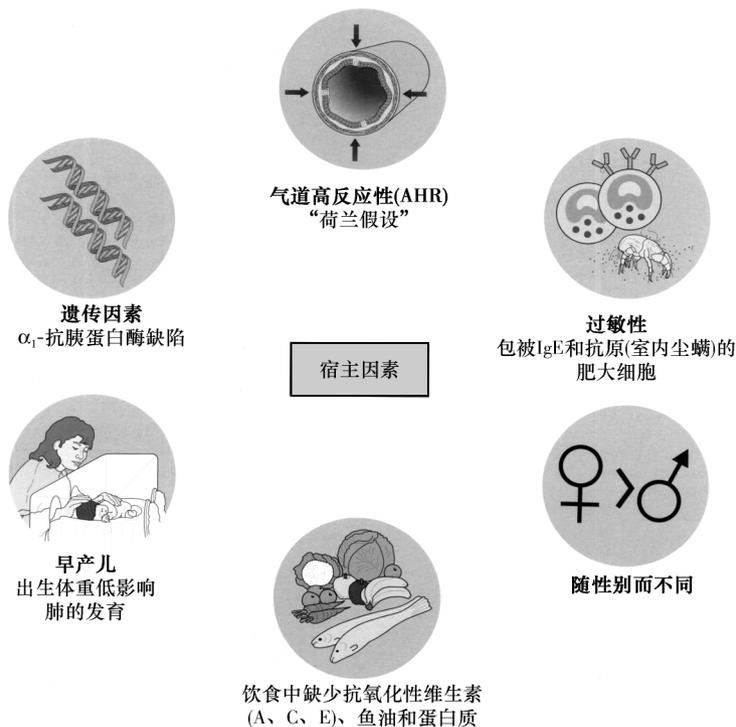


图 1-9 COPD 的危险因素: 宿主因素

许多遗传因素可能与 COPD 的易感性有关, 已充分证明的是 α_1 -抗胰蛋白酶, 它在北欧表现为隐形遗传。“荷兰假设”中认为气道高反应性和过敏性与 COPD 发病危险增加有关, 但目前仍有争议。图中的肥大细胞包被 IgE, 对室内尘螨发生脱粒反应。早产儿中可因肺发育受损而易患 COPD。上了年纪的烟民其饮食中常常缺乏抗氧化性维生素(A、C、E)。女性可能比男性更易患病

B_1 ^[44], 而每周 1 次注射可能会减慢重度遗传性 α_1 -AT 缺陷患者每年 FEV₁ 的下降^[43, 45]。此外, FEV₁ 的快速下降与 α_1 -AT 基因的 MZ 等位片段相关^[46], 对暴露于烟草的小鼠研究表明 α_1 -AT 表达决定了肺气肿的类型^[47]。

- 在中国台湾地区人群中, 与 TNF- α 的增强表达相关的 TNF- α 启动子基因(TNF2)与 COPD 相关^[48, 49], 但这种相关在高加索人群中尚未证实^[46, 50]。TNF- α -308 启动子基因(TNF 等位基因 2)与 CT 扫描肺气肿的出现有部分相关性^[51]。

- α_1 -抗胰蛋白酶 TAQ1 多态性和 α_1 -抗胰凝乳蛋白酶突变均不是 COPD 的主要危险因素^[52], 与维生素 D 结合蛋白存在较弱的相关性^[53]。

- 微粒体环氧化物水解酶的多态性可使 COPD 和肺气肿的患病危险增加 4~5 倍^[54], 该酶可能因吸烟诱导产生, 负责代谢环氧化物中间产物。这已得到实验证实^[46]。

- 谷胱甘肽-S-转移酶的多态性与肺功能的快速下降有关^[55]。在这个研究中还发现, 血红素氧化酶-1 等位基因与吸烟者肺功能下降速率无关。

- 基质金属蛋白酶(MMP) MMP1 和 MMP12 多态性与肺功能快速下降有关^[56]。金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)多态性, 活性下调, 与 COPD 相关^[57]。

- 对重度早发 COPD 的基因组分析表明, FEV₁/FVC 与染色体 2q 显著相关^[58]。

• 对于持续吸烟者,白细胞介素-4受体 α (IL-4R α)多态性与IL-13多态性可能与肺功能下降的速度加快相关^[59]。

(2) 过敏性和气道高反应性:过敏性和气道高反应性对COPD形成的影响还存在很多争论。“荷兰假设”提出特异性及IgE是COPD形成的基础^[60~62]。这个假设认为哮喘和COPD是相同基础过程的两个极端,而最近的GOLD倡议则强调这两种疾病临床特征、病理和用药上的区别^[3]。COPD本身可能导致气道对组胺和乙碱甲胆碱的反应性增加,这与固定性气道变窄相关^[61]。COPD早发患者的吸烟和戒烟的家属对支气管扩张剂反应性增加^[63]。气道反应性与慢性气道症状形成有关^[62,64,65]。随着特异性 and 气道对组胺的高反应性的增加,COPD的死亡率上升^[66,67],支气管扩张剂的可逆性与COPD患者生存率上升相关^[68]。

(3) 营养与肺发育:尽管新近研究发现维生素C和镁很重要^[72],但是饮食中抗氧化性维生素(A、C、E)的摄入量低与COPD患病危险增加相关^[69~71]。有证据表明鱼油丰富的饮食与COPD低的发病率相关^[73,74],但这还没有被其他研究证实^[75]。瓜果类水果和蔬菜中的黄酮类化合物(尤其是儿茶素)是有益的^[76,77],而适度饮酒对重度吸烟者有保护作用^[78,79]。

早期营养很重要,早产儿后来患COPD的危险增加^[80]。肺气肿患者更可能是曾经有低出生体重^[81]且成人期体重不足,而慢性支气管哮喘患者更可能出现肥胖^[82]。体重明显减轻的恶病质其本身可能是COPD临床特征的一部分^[83,84]。

(4) 性别:尽管一系列研究发现在女性有更高的发病率,但对于女性对吸烟导致的COPD有更强的易感性仍存在争议^[85~89]。有证据表明,暴露于烟草中的青年女性能达到的肺功能最大值可能会降低^[87],但男性和女性在肺功能上本来就有差异^[90]。吸烟对女性的作用可能被低估了,男性更可能去吸烟,且常常是更年轻时就开始吸烟,而吸入强度也更高^[91]。在发展中国家,女性因为烹饪时使用燃料,更严重地暴露于空气污染中^[92,93]。

2. 环境因素(图 1-10)

(1) 吸烟:很明显在世界范围吸烟是COPD最重要的病因,在工业化国家95%的COPD是由吸烟引起的,但是也有部分COPD患者不吸烟^[94]。多数COPD患者吸烟史超过20年,吸烟还可引起黏液腺高分泌状态及慢性气流阻塞。戒烟可使呼吸道症状得到缓解^[95],肺功能恶化的速度减缓^[96~99]。吸烟斗及雪茄较非吸烟者COPD发生率高,尽管低于吸卷烟者。被动吸烟者,尤其是在胚胎发育期和少儿时期,会对肺的发育产生影响^[87,100,101]。怀孕期吸烟对胎儿来说也是今后产生COPD的危险因素,同时还可以影响胎儿肺的生长发育^[102]。

在西方社会,吸食大麻者越来越多,在将来有可能成为COPD的重要病因。尽管一般来说,吸食大麻吸入量较吸卷烟少,但是有时有人吸入量会较大,并且会有更长时间的屏气^[103]。早期有研究提出,吸食大麻并不会造成FEV₁的加速下降^[104,105],但是目前也有关于吸食大麻年轻人罹患肺大疱的报道^[106]。吸食大麻的COPD患者的临床表现及肺部炎症改变与吸烟者相似^[107,108]。

(2) 空气污染:室外和室内。

空气污染,尤其是二氧化碳和颗粒(黑色烟雾或小于10 μ m的颗粒),与单纯型气管炎和COPD相关^[109,110]。同时空气污染与吸烟相互交织在一起,在COPD发病过程中共同起作用。在空气污染严重的地区,污染的空气与吸烟一样是COPD重要的危险因素。在发展中

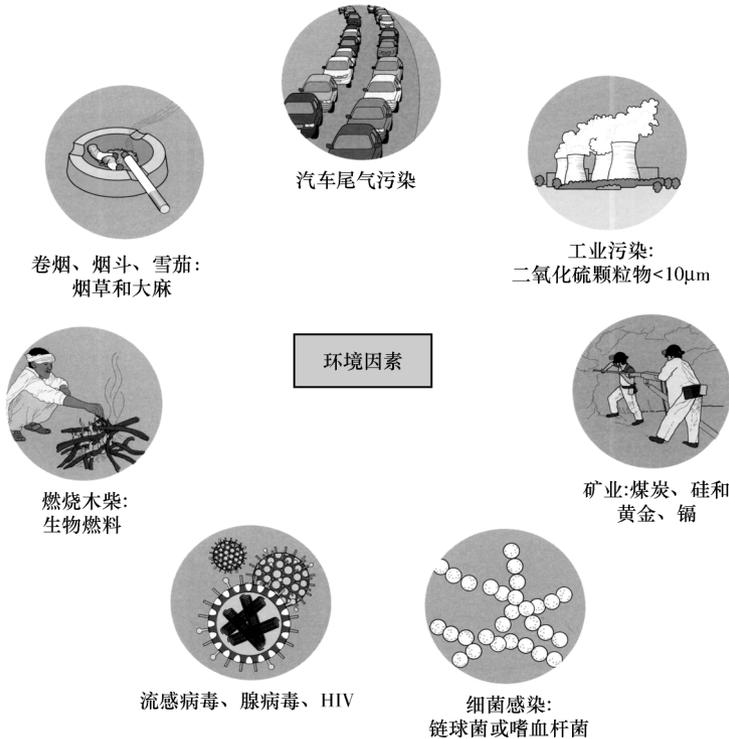


图 1-10 COPD 的危险因素: 环境因素

吸卷烟是导致 COPD 的最常见原因,但抽烟斗、雪茄和大麻同样重要。在通风差的室内燃烧生物燃料可能也是因素之一,特别是对一些社区中女性而言更甚,而尾气和工业废气导致的空气污染则在工业国家更具重要性。对煤和硅尘的职业暴露与吸烟因素可交织在一起而起作用,而细菌和病毒感染可能同样发挥了作用

国家,在通风不好的室内燃烧生物燃料做饭取暖也是 COPD 重要的致病因素,特别是导致了 COPD 在女性中的高发^[92,111~116]。

(3) 职业粉尘和化学物质:长期暴露于粉尘(如煤炭、硅及石英)、异氰酸盐及有机溶剂也是 COPD 的致病因素,与吸烟相互交织,在 COPD 发展过程中起作用^[117~121]。采矿者对煤炭及金矿的暴露也被低估了^[122,123]。暴露于镉及焊接时的烟雾会导致肺气肿的发生^[124]。

(4) 感染:初生儿一年内发生的肺部感染,可能会导致成人后发生 COPD 的几率增高^[80,125],而儿童期出现的肺部感染可能也有相同的作用^[126]。现有证据表明潜在的病毒感染(如腺病毒)可引起肺气肿患者炎症反应加重,并易患 COPD^[127~129]。HIV 阳性的吸烟者患肺气肿的几率增加^[130~134]。“肺部健康研究”(Lung Health Study)发现,吸烟者下呼吸道感染加剧了 FEV₁ 的下降^[135]。下呼吸道感染发作的频率同样对于 FEV₁ 的下降速率有影响^[136]。

七、未来展望

COPD 是常见疾病,但是关于它的分子与病理生理学机制以及新的治疗模式的探索却在一定程度上被忽略了。现有必要提高人们对该疾病的认识,努力去除 COPD 的发病原

因,改变其自然病程,采取措施减少 COPD 的危害^[137]。为了提高对 COPD 的认识^[138],美国国立心肺及血液研究所组织了有关 COPD 的研讨会,指出了未来 COPD 临床研究的需求所在,也提供了进一步研究的机会^[139]。

(田 庆 陈良安 译)

参 考 文 献

- [1] Twombly R. Tobacco use a leading global cancer risk, report says. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:11~12
- [2] Peto R, Darby S, Deo H, *et al.* Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950; combination of national statistics with two casecontrol studies. *Br Med J* 2000; 321:323~329
- [3] National Institutes of Health (NIH), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), World Health Organisation (WHO). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Workshop Report. [www. goldcopd. com/workshop/index. html](http://www.goldcopd.com/workshop/index.html). 2001 and update in 2003
- [4] Fabbri LM, Hurd SS, for the GOLD Scientific Committee. Editorial: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; 2003 update. *Eur J Respir* 2003; 22:1~2
- [5] Snider GL. Nosology for our day. Its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 176:678~683
- [6] Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, *et al.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17:982~994
- [7] American Thoracic Society; Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77~120
- [8] Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, *et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398~1420
- [9] British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (Suppl 5)
- [10] Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:329~332
- [11] Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269~280
- [12] Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet* 1965; i:775~779
- [13] Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction; 25 years on from the CIBA symposium. *Thorax* 1984; 39:81~85
- [14] Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740~743
- [15] *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996
- [16] National Center for Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1995. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Vital and Health Statistics 1995; 96:1527
- [17] Soriano JB, Maier WC, Egger P, *et al.* Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55:749~752
- [18] Chen XS. Analysis of basic data of the study on prevention and treatment of COPD. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2003; 21:749~752
- [19] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world; Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269~1276

- [20] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990~2020; Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498~1504
- [21] Lopez AD, Murray C. C. The global burden of disease, 1990~2020. *Nat Med* 1998; 4:1241~1243
- [22] Jha P, Chaloupka FJ. The economics of global tobacco control. *Br Med J* 2000; 321:358~361
- [23] Barendregt JJ, Bonneux L, van der Maas PJ. The health care costs of smoking. *N Engl J Med* 1997; 337:1052~1057
- [24] Ruff LK, Volmer T, Nowak D, Meyer A. The economic impact of smoking in Germany. *Eur Respir J* 2000; 16:385~390
- [25] Loddenkemper R, Sybrecht GW. Health care costs of smoking. *Eur Respir J* 2000; 16:377~378
- [26] Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117:S5~9
- [27] Strassels SA. Economic consequences of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:100~104
- [28] National Heart LaBI. Morbidity & mortality; chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Available from URL: www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin/other/cht-book/htm 1998
- [29] National Health Service Executive. *Burdens of Disease; A Discussion Document*. London: Department of Health, 1996
- [30] Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, et al. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respir Med* 1999; 93:779~787
- [31] Jacobson L, Hertzman P, Lofdahl CG, et al. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991. *Respir Med* 2000; 94:247~255
- [32] Dahl R, Lofdahl C-G (Guest editors). The economic impact of COPD in North America and Europe; analysis of the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97 (Suppl C): S1~90
- [33] Altose MD. Approaches to slowing the progression of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 125~130
- [34] Hoidal JR. Genetics of COPD: present and future. *Eur Respir J* 2001; 18:741~743
- [35] Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease. 1. Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax* 2002; 57:736~741
- [36] Gottlieb DJ, Wilk JB, Harmon M, et al. Heritability of longitudinal change in lung function. The Framingham study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1655~1659
- [37] Joost O, Wilk JB, Cupples LA, et al. Genetic loci influencing lung function: a genome-wide scan in the Framingham Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:795~799
- [38] Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1380~1391
- [39] Barnes PJ. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:245~252
- [40] McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, et al. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1419~1424
- [41] Kurzios-Spencer M, Sherrill DL, Holberg CJ, et al. Familial correlation in the decline of forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1261~1265
- [42] Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1805~1809
- [43] The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:49~59
- [44] Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, et al. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1494~1498
- [45] Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen(WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997; 10:2260~2263
- [46] Sandford AJ, Chanani T, Weir TD, et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study.

Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:469~473

- [47] Takubo Y, Guerassimov A, Ghezzi H, *et al.* Alpha1antitrypsin determines the pattern of emphysema and function in tobacco smoke-exposed mice: parallels with human disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1596~1603
- [48] Huang S, Su C, Chang S. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 156:1436~1439
- [49] Sakao S, Tatsumi K, Igari H, *et al.* Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:420~422
- [50] Higham MA, Pride NB, Alikhan A, *et al.* Tumour necrosis factor- α gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15:281~284
- [51] Sakao S, Tatsumi K, Igari H, *et al.* Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD. *Chest* 2002; 122:416~420
- [52] Benetazzo MG, Gile LS, Bombieri C, *et al.* Alpha 1-Antitrypsin TAQ I polymorphism and alpha 1antichymotrypsin mutations in patients with obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999; 93:648~654
- [53] Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, *et al.* Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:957~961
- [54] Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350:630~633
- [55] He JQ, Ruan J, Connett JE, *et al.* Antioxidant gene polymorphisms and susceptibility to a rapid decline in lung function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:323~328
- [56] Joos L, He JQ, Shepherdson MB, *et al.* The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum Mol Genet* 2002; 11:569~576
- [57] Hirano K, Sakamoto T, Uchida Y, *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18:748~752
- [58] Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, *et al.* Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1229~1239
- [59] He J-Q, Connett JE, Anthonisen NR, Sandford AJ. Polymorphisms in the IL13, IL13 RAI, and IL4RA genes and rate of decline in lung function in smokers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28:379~385
- [60] Orié NGM, Sluiter HJ, De Vreis K, *et al.* The host factor in bronchitis. In Orié NGM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis, an international symposium*, Assen, Netherlands; Royal Vangorcum, 1961
- [61] Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction; revival of the 'Dutch hypothesis'. *Clin Allergy* 1986; 16:3~6
- [62] Vestbo J, Prescott E. Update on the 'Dutch hypothesis' for chronic respiratory disease. *Thorax* 1998; 53:S15~19
- [63] Celedon JC, Speizer FE, Drazen JM, *et al.* Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J* 1999; 14:1009~1014
- [64] Xu X, Rijcken B, Schouten JP, *et al.* Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997; 350:1431~1434
- [65] Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1802~1811
- [66] Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, *et al.* Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease; a cohort study. *Lancet* 2000; 356:1313~1317
- [67] Vestbo J, Hansen EF. Airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax* 2001; 56(Suppl 2): 11~14
- [68] Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, *et al.* Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1267~1271
- [69] Britton JR, Pavord ID, Richards KA, *et al.* Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1383~1387
- [70] Morabia A, Sorenson A, Kumanyika SK, *et al.* Vitamin A, cigarette smoking, and airway obstruction. *Am Rev*

Respir Dis 1989; 140:1312~1316

- [71] Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, *et al.* Does dietary vitamin A protect against airway obstruction? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:978~982
- [72] McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, *et al.* Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1299~1303
- [73] Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, *et al.* Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 228~233
- [74] Sharp DS, Rodriguez BL, Shahar E, *et al.* Fish consumption may limit the damage of smoking on the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:983~987
- [75] Tabak C, Smit HA, Rasanen L, *et al.* Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries *Thorax* 1999; 54:1021~1026
- [76] Tabak C, Arts IC, Smit HA, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:61~64
- [77] Watson L, Margetts B, Howarth P, *et al.* The association between diet and chronic obstructive pulmonary disease in subjects selected from general practice. *Eur Respir J* 2002; 20:313~318
- [78] Durak I, Avci A, Kacmaz M, *et al.* Comparison of antioxidant potentials of red wine, white wine, grape juice and alcohol. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 316~320
- [79] Garshick E, Segal MR, Worobec TG, *et al.* Alcohol consumption and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:373~378
- [80] Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43:237~240
- [81] Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM, Asthma in adult life-is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998; 16:117~120
- [82] Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, *et al.* The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002; 122:1256~1263
- [83] Agusti AGN, Noguera, A, Sauleda J, *et al.* Systematic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:347~360
- [84] Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121 (Suppl 5):S127~130
- [85] Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, *et al.* Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S9~18
- [86] Xu X, Weiss ST, Rijcken B, *et al.* Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1; new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056~1061
- [87] Gold DR, Wang X, Wypij D, *et al.* Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335:931~937
- [88] Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, *et al.* Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997; 10:822~827
- [89] Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, *et al.* Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2152~2158
- [90] Schwartz J, Katz SA, Fegley RW, Tockman MS. Sex and race differences in the development of lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1415~1421
- [91] Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, *et al.* Importance of detailed adjustment for smoking when comparing morbidity and mortality in men and women in a Danish population study. *Eur J Publ Health* 1998; 8:166~169
- [92] Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, *et al.* Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109:115~119
- [93] Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100:385~388
- [94] Biring SS, Brightling CE, Bradding P, *et al.* Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive

- pulmonary disease in nonsmokers; a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1078~1083
- [95] Kanner RE, Connett JE, Williams DE, *et al.* Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease; the Lung Health Study. *Am J Med* 1999; 106:410~416
- [96] Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, *et al.* Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:381~390
- [97] Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE, *et al.* Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function, Lung Health Study Research Group. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1317~1326
- [98] Pride NB. Smoking cessation; effects on symptoms, spirometry and future trends in COPD. *Thorax* 2001; 56(Suppl 2):7~10
- [99] Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:675~679
- [100] Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. 9. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998; 53:884~893
- [101] Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 10. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54:357~366
- [102] Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. Further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:689~690
- [103] Vilagoftis H, Schwingshackl A, Milne CD, *et al.* Protease-activated receptor-2-mediated matrix metalloproteinase-9 release from airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:537~545
- [104] Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, Coulson AH. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV₁ with age. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:141~148
- [105] Van Hoozen BE, Cross CE. Marijuana. Respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15:243~269
- [106] Johnson MK, Smith RP, Mirison D, Laszlo G, White RJ. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax* 2000; 55:340~342
- [107] Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 928~937
- [108] Fligel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest* 1997; 112: 319~326
- [109] Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, *et al.* Longterm particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 289~298
- [110] Viegi G, Sandstrom T, eds. Air pollution effects in the elderly. Proceedings of a workshop held in Pisa, Italy, on March 12-14, 2001. *Eur Respir J* 2003; 21(Suppl 40): 1~95S
- [111] Dossing M, Khan J, al Rabiah F. Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia. *Respir Med* 1994; 88: 519~522
- [112] Perez-Padilla R, Regalado J, Vedal S, Pare P, Chapela R, Sansores R, *et al.* Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A casecontrol study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 701~706
- [113] Amoli K. Bronchopulmonary disease in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur Respir J* 1998; 11: 659~663
- [114] Pandey MR. Prevalence of chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39: 331~336
- [115] Pandey MR. Domestic smoke pollution and chronic bronchitis in a rural community of the Hill Region of Nepal. *Thorax* 1984; 39: 337~339
- [116] Smith KR. National burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13286~13293
- [117] Hendrick DJ. Occupational and chronic obstructive pulmonary disease(COPD). *Thorax* 1996; 51: 947~955
- [118] Heederik D, Kromhout H, Burema J, *et al.* Occupational exposure and 25-year incidence rate of non-specific lung

- disease; the Zutphen Study. *Int J Epidemiol* 1990;19:945~952
- [119] Post WK, Heederik D, Kromhout H, *et al.* Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD); the Zutphen Study. *Eur Respir J* 1994;7:1048~1055
- [120] Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerben R, Nilssen S, Kvale G, Sulheim O, *et al.* Decline in FEV1 and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 1993;6:1095~1103
- [121] Humerfelt S, Eide GE, Gulsvik A. Association of years of occupational quartz exposure with spirometric airflow limitation in Norwegian men aged 30~46 years. *Thorax* 1998;53: 649~655
- [122] Oxman OD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *Can Med Assoc J* 1988;138:697~703
- [123] Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, *et al.* Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 38~48
- [124] Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, *et al.* Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988;1:663~667
- [125] Strachan DP, Seagroatt V, Cook DG. Chest illness in infancy and chronic respiratory disease in later life: an analysis by month of birth. *Int J Epidemiol* 1994;23:1060~1068
- [126] Barker DJ, Osmond C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. *Br Med J* 1986;293:1271~1275
- [127] Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, *et al.* Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 177~184
- [128] Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, *et al.* Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:52~57
- [129] Retamales I, Elliott WM, Meshi B, *et al.* Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 469~473
- [130] Diaz PT, Clanton TL, Pacht ER. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116: 124~128
- [131] Diaz PT, King MA, Pacht ER, *et al.* Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000; 132: 369~372
- [132] Diaz PT, King MA, Pacht ER, *et al.* The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 272~277
- [133] Diaz PT, King MA, Pacht ER, *et al.* Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000; 132: 369~372
- [134] Beck JM, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complications of HIV infection. Report of the Fourth NHLBI Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2120~2126
- [135] Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease; results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358~364
- [136] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, *et al.* Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57: 847~852
- [137] Partridge MR, Patients with COPD; do we fail them from beginning to end? *Thorax* 2003;58: 373~375
- [138] Tobin MJ. Chronic obstructive pulmonary disease, pollution, pulmonary vascular disease, transplantation, pleural disease and lung cancer in AJRCCM 2002. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 356~370
- [139] Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, Wise RA, Crapo JD, Buist AS. Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease; needs and opportunities. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 1142~1149

第二章 COPD 的病理生理

一、摘要

氧化剂、炎症、修复、纤维化、蛋白质
水解和组织重建
5 个不同部位的病理变化

二、吸烟

三、异常的炎症反应

四、细胞及其功能

巨噬细胞
T 细胞
中性粒细胞
嗜酸粒细胞
上皮细胞
成纤维细胞

五、炎症介质

白细胞三烯 B₄
IL-8 和趋化因子
TNF- α
TGF- β_1

IL-13

内皮素-1

六、氧化应激

氧自由基
抗氧化防御反应的削弱
氧化剂损伤机制

七、蛋白酶-抗蛋白酶失衡

几种蛋白酶可能参与肺实质损伤
与蛋白水解酶相平衡的是一系列抗
蛋白酶

八、纤维化

九、COPD 的病理

慢性支气管炎
阻塞性细支气管炎
肺气肿
肺血管疾病
肺外系统性表现

十、COPD 与哮喘的比较

一、摘 要

1. 氧化剂、炎症、修复、纤维化、蛋白质水解和组织重建

随着长期暴露于烟草和其他吸入性有害物质释放的氧化剂中,在 COPD 患者的气道和肺实质中产生了异常的炎症反应(图 2-1)。上皮细胞损伤和巨噬细胞的活化导致趋化因子的释放,引起循环中的中性粒细胞在炎症部位的聚集。巨噬细胞和中性粒细胞释放蛋白水解酶,包括基质金属蛋白酶(MMP)和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE),破坏结缔组织。细胞毒性 CD8⁺ T 细胞参与了炎症级联反应。经过多年的慢性损伤,炎症和修复的反复进行,一方面是人体自身的保护过程,另一方面也导致蛋白质水解及纤维化发生,与气道及肺实质的组织重建密切相关。

2. 5 个不同部位的病理变化

在 5 个不同的解剖部位,有着不同的病理改变,也有截然不同的病理生理学变化,导致了不同临床症状的发生(图 2-2)。

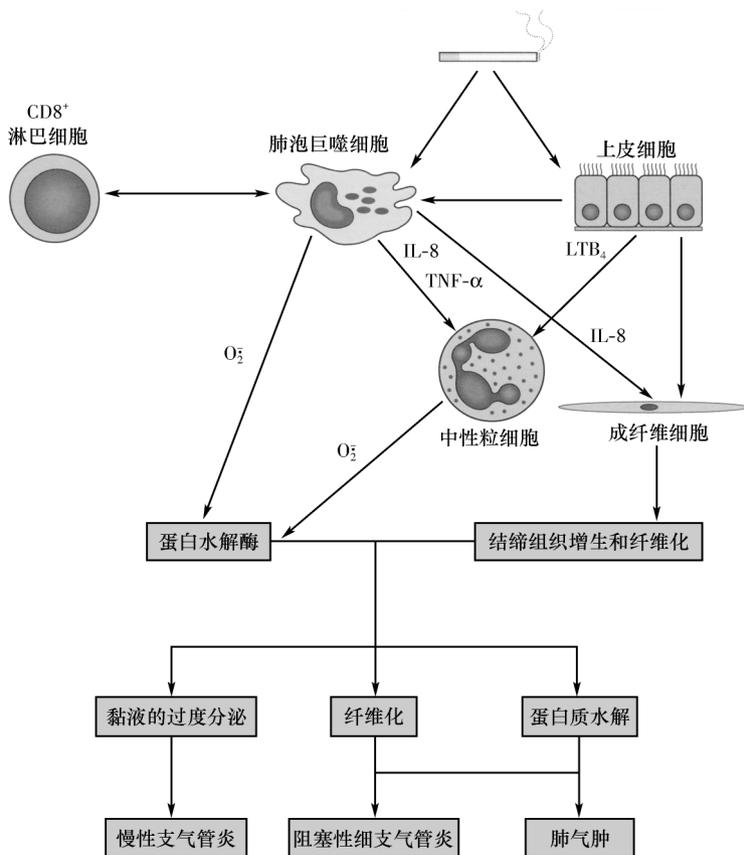


图 2-1 COPD 的炎症发病机制

香烟中的氧化剂以及其他刺激性物质,激活了呼吸道的上皮细胞和巨噬细胞释放中性粒细胞趋化因子,包括白细胞介素-8(IL-8)和白细胞三烯 B₄(LTB₄)。同时,组织中的巨噬细胞和中性粒细胞是潜在的氧化剂和蛋白水解酶的来源(O₂⁻),后者通常可被一些内源性蛋白水解酶抑制剂所抑制。增多的 CD8⁺T 淋巴细胞所起的作用尚不明了。大气道黏液的大量分泌表现为慢性支气管炎,而小气道纤维化和重建导致了阻塞性细支气管炎。蛋白质水解、纤维化和重建是肺气肿突出的病理表现。血管内皮细胞、肺泡细胞和肥大细胞都参与了 COPD 的发病过程

- 慢性支气管炎:中心气道的慢性炎症导致了黏液的大量产生,出现了慢性咳嗽咳痰。
- 阻塞性细支气管炎:外周气道的炎症导致了局部气道壁的纤维化和重建,并出现了阻塞性气道疾病的表现。
- 肺气肿:在呼吸性细支气管和肺泡的炎症导致了蛋白水解性的破坏,伴随着重建过程。肺部实质的破坏和重建导致了不同类型的肺气肿;随着病情的进展,导致了气体交换的障碍,引起了低氧性呼吸衰竭。
- 肺部血管性疾病和肺心病:肺毛细血管床的破坏和肺动脉血管的炎症导致了肺动脉高压,并进一步导致了右心的衰竭。这种由于肺部病理变化引起的心脏疾病称为肺源性心脏病。
- 系统性疾病:随着 COPD 的进展,产生肺外的炎症性疾病,导致恶病质以及无脂肪组织的减少、呼吸肌和肢体肌肉无力。

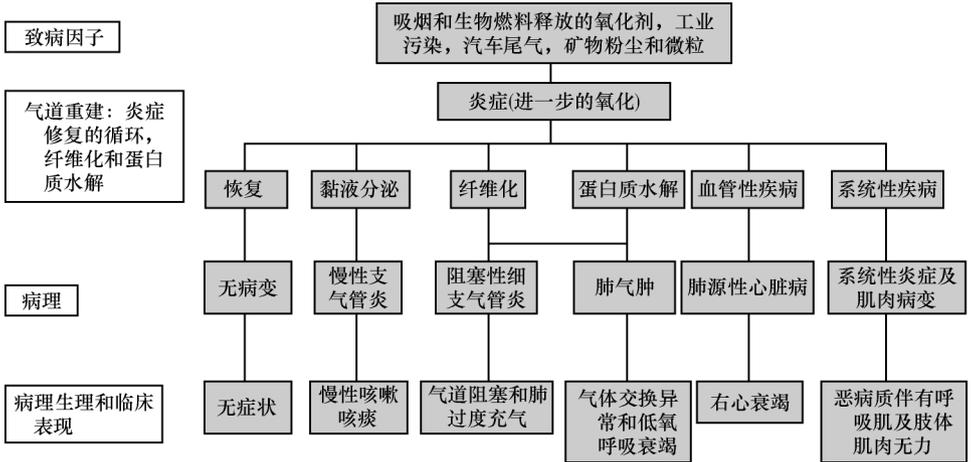


图 2-2 COPD 的病理生理

香烟中的氧化剂是 COPD 的主要致病原因,但是许多其他因子也参与了致病过程。异常的炎症反应是 COPD 的特征,伴随着反复的炎症修复、黏痰产生、纤维化和蛋白质水解。COPD 的病理变化包括 5 个部位:中心大气道(慢性支气管炎)、外周小气道(阻塞性细支气管炎)、肺实质(肺气肿)、心血管系统(肺源性心脏病)、呼吸肌和四肢肌肉(系统性疾病)

二、吸 烟

烟雾是一种由于烟叶不完全燃烧产生的由不同组分构成的气溶胶。它由气态的、挥发的和微粒的成分构成,这些占有气体相烟雾重量的 95%。每一次吸烟过程据说含有了 10^[17]种活性氧分子。烟雾中包含了 400 多种物质,包括氧化剂、药物活性成分如尼古丁、诱变剂和致癌物,以及抗原物质和细胞毒性成分。尼古丁是一种毒性植物碱,刺激交感和副交感植物神经节的乙酰胆碱受体。此外,尼古丁还激活神经肌肉受体位点和中枢神经系统。一氧化碳可以形成碳氧血红蛋白影响氧气的转运和利用,而致癌物质包括芳香烃类物质、胺类物质和亚硝酸胺。

三、异常的炎症反应

烟草和其他吸入刺激物引起了外周气道和肺实质的炎症反应。正常吸烟者的炎症细胞、介质和蛋白酶与 COPD 患者相似,但是不如后者显著。这表明,COPD 患者的炎症是对于刺激物诸如烟雾的异常的炎症反应(图 2-3)^[1]。这种反应的机制尚不肯定,但是比较可能的因素有遗传^[2]、潜在的病毒感染(比如腺病毒)^[3,4]和组蛋白脱乙酰基酶活性受损。组蛋白乙酰化引起了细胞核核心组蛋白的激活,导致了炎症相关基因的转录。组蛋白的脱乙酰基酶反作用于此过程,在 COPD 患者的巨噬细胞中脱乙酰基酶作用受损^[5,6]。

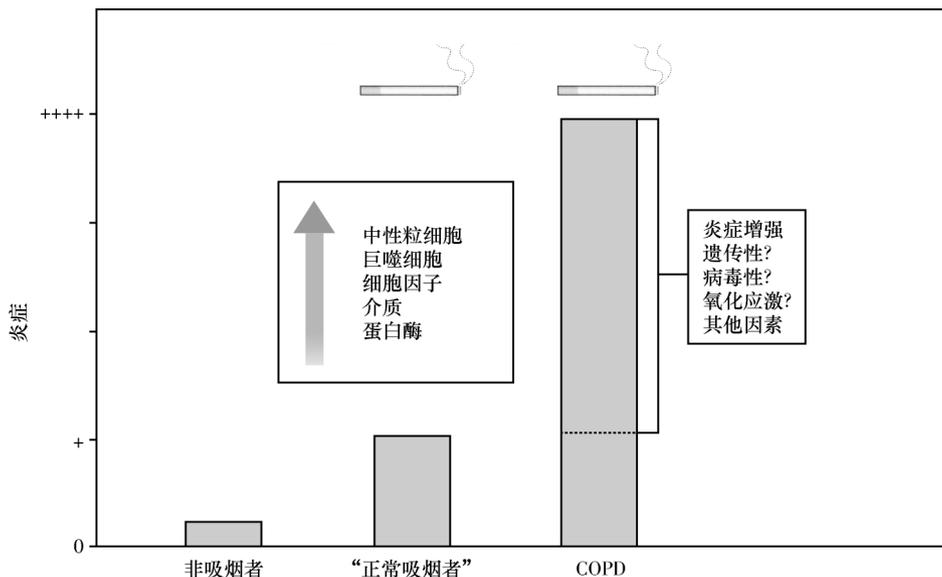


图 2-3 COPD 的异常炎症反应

无 COPD 的吸烟量较多者(“正常吸烟者”)对吸烟有炎症反应,在 COPD 患者表现为异常增强。结论来自于对于 COPD 患者痰液和支气管肺泡灌洗液的研究,结果显示,中性粒细胞、巨噬细胞、细胞因子、炎症介质和蛋白质的数量和活性均有升高。这种增强效应的分子机制尚未明了,但是可能源于遗传性、病毒感染(加重期的呼吸道感染和腺病毒感染)以及氧化应激反应的增强

四、细胞及其功能

COPD 是一种特殊类型的炎症,尤其是与单核细胞(巨噬细胞和 $CD8^+$ T 细胞)以及中性粒细胞相关。这种炎症可以自愈或者转变为纤维化,也包括蛋白质水解以及组织重建。炎症浸润的无论在大气道还是小气道,抑或肺泡或者肺动脉血管壁,变化都是相类似的。

1. 巨噬细胞

巨噬细胞被烟草或者其他吸入刺激物激活,在介导 COPD 的炎症进程当中起重要作用(图 2-4)。巨噬细胞的数量在 COPD 患者的肺泡灌洗液中是增多的^[7],并且在肺气肿最显著的肺腺泡中央区域集中^[8]。而且肺泡壁巨噬细胞的数量与肺气肿时肺实质的破坏程度相关,气道内巨噬细胞的数量与气道阻塞的严重程度相关^[9]。巨噬细胞可能还与肺气肿患者肺内持续的蛋白水解的活动相关。在 COPD 的患者,巨噬细胞释放较多的炎症介质和蛋白水解酶。巨噬细胞能够被烟草激活并且释放炎症介质,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞三烯 B_4 (LTB $_4$)和活性氧。肺泡巨噬细胞是存活时间较长的细胞,间接证据表明,在 COPD 患者,他们的存活时间进一步延长,因为抗细胞凋亡蛋白 Bcl-XL 增加^[10]。有报道指出,慢性支气管炎患者气道上皮下 $CD68^+$ 巨噬细胞的数量是增多的^[11~13]。

2. T 细胞

有报道在慢性支气管炎中 $CD45$ (总白细胞)、 $CD3$ (T 淋巴细胞)、 $CD25^+$ 和 $VLA-I^+$ (很

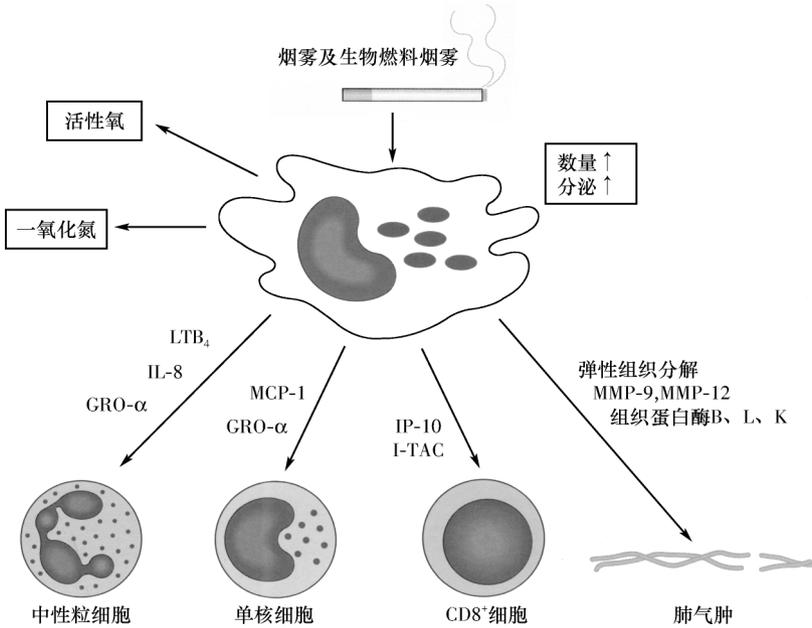


图 2-4 COPD 中的巨噬细胞

COPD 患者在中央和外周气道以及肺实质巨噬细胞均增多。这些巨噬细胞产生活性氧、一氧化氮和趋化因子,吸引中性粒细胞单核细胞和 T 细胞进入炎症组织。LTB₄, 白细胞三烯 B₄; IL-8, 白细胞介素-8; MCP-1, 单核细胞化学趋化蛋白-1; GRO- α , 生长相关致癌基因- α ; IP-10, 干扰素- γ 诱导蛋白-10; MMP, 基质金属蛋白酶; I-TAC, 干扰素诱导的 T 细胞 α 趋化因子

晚期抗原)细胞数量增多,在上皮和上皮 T 淋巴细胞增多。在 COPD 患者,CD8⁺ (细胞毒/抑制)淋巴细胞数量比例增多,成为占优势的细胞亚群(图 2-5)。CD8⁺ 细胞增多与肺功能下降相关。在黏膜和黏膜下层 CD8⁺ 细胞以及 CD8⁺/CD4⁺ 比例增多,并且与黏液分泌腺相关^[12~14]。在 COPD 患者,在中央和外周气道以及肺实质,CD8⁺ 细胞均增多^[8,12,15,16]。这些细胞可能通过释放颗粒酶、穿孔蛋白和 TNF- α ,引起肺泡 I 型细胞凋亡,引起病理生理改变^[15,17,18]。在 COPD 患者,CD8⁺ T 细胞中是 Tc1(产生干扰素- γ)占优势还是 Tc2(产生 IL-4)占优势尚不明确^[19]。

3. 中性粒细胞

中性粒细胞在 COPD 中所起的作用是有争议的(图 2-6)。为什么在 COPD 患者的肺泡灌洗液和痰液当中发现增多的中性粒细胞,而在支气管黏膜以及上皮区域(通常活检定量的部位)^[8,12,22] 未经常发现增多的中性粒细胞,这种现象不太好理解^[20~24]。这可能与中性粒细胞快速转入气道及肺实质有关。其他研究表明了中性粒细胞和上皮细胞以及黏液分泌腺的密切关系^[14,25]。气道黏膜不同炎症细胞有不同的区域划分的原因及意义有待将来的进一步研究。有趣的是,吸烟者的 FEV₁ 快速下降与痰液中中性粒细胞升高水平相关^[26]。对过去有吸烟史者黏膜活检和诱导痰的检查显示了相似的炎症进程,表明了气道中的炎症一旦形成,可能会持续存在^[27,28]。

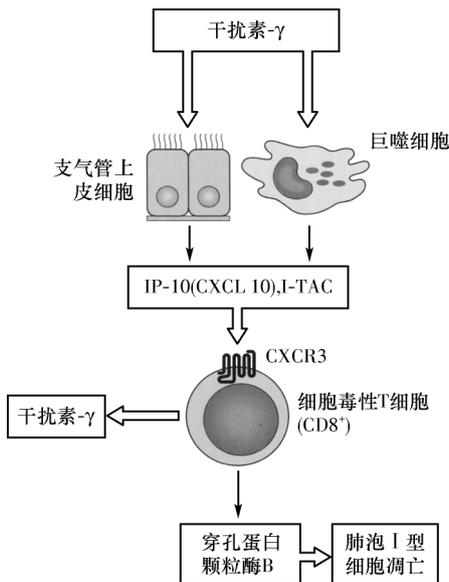


图 2-5 COPD 中的细胞毒性 T 细胞和干扰素- γ

在 COPD 患者, $CD8^+$ 细胞在气道中占有优势, 这些细胞是由 CXCR3 介导的趋化作用趋化而来, CXCR3 由于干扰素- γ 诱导的蛋白-10(IP-10)介导。 $CD8^+$ T 细胞产生干扰素- γ 、穿孔蛋白、颗粒酶 B 和 $TNF-\alpha$; 这些细胞因子诱导肺泡 I 型细胞凋亡, 此种细胞的破坏与肺气肿的形成相关联。I-TAC, 干扰素- γ 诱导的 T 细胞 α 趋化因子

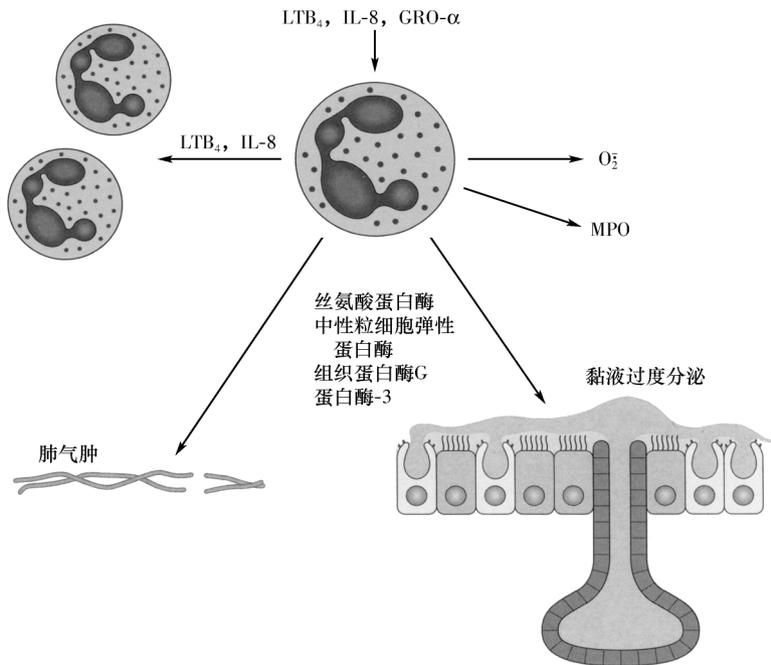


图 2-6 COPD 中的中性粒细胞

中性粒细胞(多核白细胞)是循环中的白细胞, 能够被白细胞三烯 B_4 (LTB_4)、白细胞介素-8(IL-8)和生长相关致癌基因- α ($GRO-\alpha$)等细胞因子趋化至组织。中性粒细胞本身能够产生 LTB_4 和 IL-8、超氧自由基(O_2^-)和髓过氧化物酶(MPO)。中性粒细胞包含丝氨酸蛋白酶, 其中包括中性粒细胞弹性蛋白酶, 组织蛋白酶 G 和蛋白酶-3。这些蛋白酶可能在慢性支气管炎所致的肺气肿和黏液的过度分泌中起作用

中性粒细胞分泌丝氨酸蛋白酶,包括中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 和蛋白酶-3。这些蛋白酶可使肺泡破坏,也可刺激黏液分泌。在 COPD 患者,中性粒细胞渗出至气道的过程中包括中性粒细胞与血管黏附,支气管内皮中 E-选择蛋白水平的上调^[29]。巨噬细胞和上皮细胞以及 CD8⁺ (细胞毒性的) T 细胞释放中性粒细胞趋化因子,这些因子包括 IL-8 和 LTB₄。在慢性支气管炎中,中性粒细胞可能与黏液的高分泌相关,而支气管黏膜活组织和痰液中中性粒细胞的数量与疾病的严重程度相关^[9,21]。然而,也有文献报道中性粒细胞的数量和肺泡损坏程度呈负相关^[8]。尽管中性粒细胞渗出可导致弹性组织分解,然而在囊性肺纤维化和支气管扩张的患者中未发现有此显著的特征,虽然气道慢性中性粒细胞渗出非常明显。

4. 嗜酸粒细胞

有一些研究报道,在 COPD 稳定期患者中,在气道和肺泡灌洗液中发现未激活的嗜酸粒细胞增多,但也有文献报道中未发现此种改变^[30]。已有研究表明嗜酸粒细胞的存在预示了对激素有治疗反应,并可能表明 COPD 与哮喘同时存在^[31,32]。在 COPD 患者中,可能由于嗜酸粒细胞脱颗粒而难以辨认,但从 COPD 患者的痰中可发现嗜酸粒细胞阳离子蛋白和嗜酸粒细胞过氧化物酶的水平是增高的^[23]。有研究表明,中性粒细胞弹性蛋白酶在体外可以引起人类嗜酸粒细胞的脱颗粒^[33]。与健康对照人群相比,COPD 患者组织中的嗜酸粒细胞数量有较小但是显著的增多,这些嗜酸粒细胞没有脱颗粒^[22]。从严重吸烟者的肺部切除的气道中显示了 IL-4 和 IL-5 的明显高表达,嗜酸粒细胞增多与慢性支气管炎患者的支气管腺体分泌相关联^[34]。在 COPD 急性发作期嗜酸粒细胞增多的最为明显^[29,35~37]。痰液嗜酸粒细胞增多亦见于“嗜酸粒细胞支气管炎”,以及无哮喘病及气道高反应性患者^[38]。

5. 上皮细胞

在 COPD 中气道上皮细胞可能是炎症介质的来源。吸烟激活上皮细胞产生 TNF- α 和 IL-8,转化生长因子(TGF)- β 可能引起了局部的纤维化^[39]。血管内皮生长因子(VEGF)可能是维持肺泡细胞存活所必需的,大鼠 VEGF 受体(VEGFR2)的阻断会导致肺泡细胞的凋亡以及肺气肿样的病理变化^[40]。

6. 成纤维细胞

纤维原细胞的过度活动导致了小气道内细胞外基质蛋白的过度表达。小气道纤维化是阻塞性细支气管炎的显著特征。

五、炎症介质

在 COPD 的病理过程中,有多种细胞和炎症介质参与其中(图 2-7)。

1. 白细胞三烯 B₄

在 COPD 患者的痰中,LTB₄ 增多,具有中性粒细胞趋化活性^[41]。LTB₄ 可能来自肺泡巨噬细胞和中性粒细胞。 α -抗胰蛋白酶缺乏患者的肺泡巨噬细胞可分泌较多的 LTB₄^[42]。

2. IL-8 和趋化因子

IL-8 是中性粒细胞趋化因子,在 COPD 患者的诱导痰中浓度较高^[21,43],而在肺泡灌洗

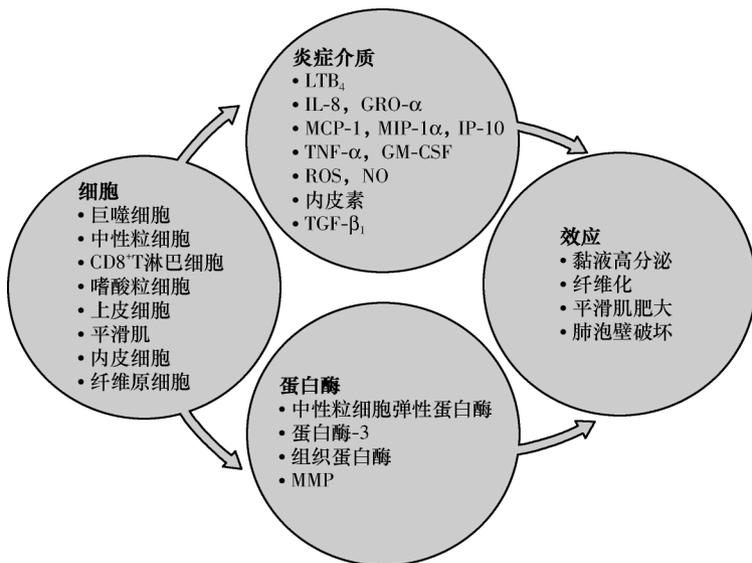


图 2-7 COPD 中的多种细胞和炎症介质

LTB₄, 白细胞三烯 B₄; IL-8, 白细胞介素-8; GRO-α, 生长相关致癌基因-α; MCP-1, 单核细胞趋化蛋白-1; MIP-1α, 单核细胞炎症蛋白-1α; GM-CSF, 中性粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; ROS, 活性氧; NO, 一氧化氮; MMP, 基质金属蛋白酶

液中浓度也有所升高^[7]。IL-8 可以由巨噬细胞、中性粒细胞和气管上皮细胞产生^[44]。正如通过诱导痰检查发现的, IL-8 在 COPD 患者的中性粒细胞炎症起重要作用, 与中性粒细胞在气道局部的数量相关, 因而又与气道阻塞的程度相关。

IL-8 信号因子通过两个受体(图 2-8): 低亲和力的 IL-8 特异性 CXCR1 受体, 参与中性粒细胞的激活; 高亲和力的受体 CXCR2, 被许多 CXC 趋化因子激活; 其中包括 IL-8、生长相关致癌基因(GRO-α, -β, -γ)、上皮源性中性粒细胞激活肽、ENA-78。CXCR2 参与了中性粒

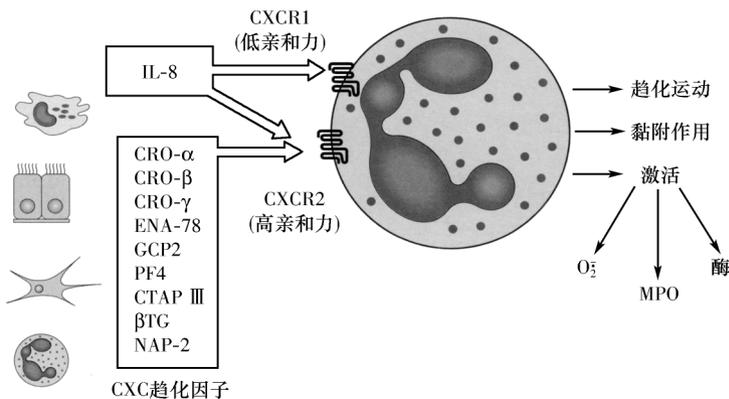


图 2-8 CXC 趋化因子受体

白细胞介素-8(IL-8)结合于低亲和力 CX 趋化因子受体(CXCR1)以及高亲和力 CX 趋化因子受体(CXCR2)。CXC 趋化因子家族包括生长-相关致癌基因-α、-β、-γ(GRO-α、-β、-γ)、上皮源性中性粒细胞激活肽(ENA-78)、粒细胞趋化蛋白(GCP)、血小板因子 4(PF4)、趋化因子结缔组织激活肽 III(CTAP III)、β 血小板球蛋白(βTG)、中性粒细胞活化蛋白-2(NAP-2)。中性粒细胞产生超氧阴离子(O₂⁻)和髓过氧化物酶(MPO)