



专家简介:钟南山,广州医科大学呼吸内科教授,博士生导师,中国工程院院士;“973”首席科学家,中华医学会前会长、顾问;爱丁堡大学荣誉教授,伯明翰大学科学博士,英国皇家内科学会高级会员(爱丁堡、伦敦),首届“港大百周年杰出学者”;现任国家呼吸疾病临床医学研究中心主任。钟南山院士是我国支气管哮喘、慢性咳嗽、慢性阻塞性肺疾病、重大呼吸道传染性疾病(如SARS、H1N1、H5N6、H7N9、MERS)防治的领军人物;先后主持国家“973”“863”“十五”“十一五”“十二五”科技攻关项目、国家自然科学基金重大项目、WHO/GOLD委员会全球协作课题等重大课题十余项;在国内外学术期刊上发表SCI论文200余篇,总引用次数近千次;出版《哮喘:从基础到临床》、《内科学》(全国统编教材)、《呼吸病学》等20余部著作;获得全国白求恩奖章(2004)、南粤功勋奖(2011)、吴阶平医学奖(2011)、中国工程院光华科技成就奖(2016)、黄大年式国家级教学团队奖(2017)、改革先锋(我国公共卫生事件应急体系建设的重要推动者)、新中国最美奋斗者(2019)等荣誉奖励数十项。
Email:nanshan@vip.163.com

慢性呼吸疾病的防治策略

钟南山,曾广翘

(广州呼吸疾病国家重点实验室,广州 511436)

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.01.001

健康中国行动规划(2019—2030年)指出,慢性非传染性疾病(以下简称慢性病)已成为居民的主要死亡原因和疾病负担。心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病等慢性病导致死亡的患者占总死亡人数的88%,导致的负担占总疾病负担的70%以上^[1]。在中国,慢性呼吸疾病有3个明显的发病因素:空气污染严重、吸烟人口众多和重大急性呼吸传染疾病频发。2019年6月,在*Lancet*上发表的一篇文章中,Zhou等^[2]指出中国病死率前四位的疾病由高到低依次为:脑卒中、缺血性心脏病、肺癌和慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺,COPD),这其中包含了两种慢性呼吸疾病,可见目前呼吸科及相关科室的疾病防治工作压力巨大。

我国对于慢性呼吸疾病的防控应该从“以治病为中心”转变为“以人民健康为中心”,建立健全健

康教育体系,普及健康知识,引导群众建立正确健康观,加强早期干预,形成有利于健康的生活方式、生态环境和社会环境,延长人民健康寿命,为全方位全周期保障人民健康,建设健康中国奠定坚实基础^[1]。这个指导思想不仅仅指导三级甲等医院的工作,地、市、县等基层医院的医疗工作也应该遵循这样的指导思想。健康中国行动计划中重大行动的第13条是“实施慢性呼吸系统疾病防治行动”,其中包括引导重点人群早期发现疾病,控制危险因素,预防疾病发生发展;探索高危人群首诊测量肺功能、40岁及以上人群体检检测肺功能;加强慢阻肺患者健康管理,提高基层医疗卫生机构肺功能检查能力。通过这些干预,预计到2022年和2030年,70岁及以下人群慢性呼吸系统疾病死亡率可下降到9/10万及以下和8.1/10万及以下。

对于慢性呼吸疾病防治,从“以治病为中心”调整到“以人民健康为中心”,必须从预防的角度来强化转变。我国慢性呼吸疾病的一级预防重点在公共卫生工作(如空气污染防治、控烟),医生要积极参与慢性呼吸疾病防治科普宣传;而二级预防的重点在于“三早”——早发现、早诊断和早治疗;三级预防是防止疾病恶化,促进康复。下面将以几种疾病为例进行阐述。

1 肺癌

2018年中国癌症中心的资料显示肺癌依旧是我国发病率(发病人数/10万)、死亡率第1位的恶性肿瘤。其中男性肺癌的发病率、死亡率均居首位,女性发病率居首位的肿瘤是乳腺癌,死亡率居首位的为肺癌^[3](表1),说明呼吸科医生的责任重大,呼吸学科对保证我国人民的健康极为重要。

表1 中国前十位恶性肿瘤死亡率统计(2004-2005年)

顺位	男性		女性	
	疾病名称	死亡率 (/10万)	疾病名称	死亡率 (/10万)
1	肺癌	41.34	肺癌	19.84
2	肝癌	37.54	胃癌	16.59
3	胃癌	32.46	肝癌	14.44
4	食管癌	20.65	食管癌	9.51
5	结直肠癌	8.19	结直肠癌	6.26
6	白血病	4.27	女性乳腺癌	5.90
7	脑瘤	3.50	白血病	3.41
8	胰腺癌	2.94	宫颈癌	2.86
9	膀胱癌	2.13	脑瘤	2.74
10	鼻咽癌	2.05	子宫癌	2.71
总计		169.19		98.97

早期发现对肺癌防治极为重要。Detterbeck等^[4]观察了肺癌分期和10年存活率的关系,发现肺癌越早被发现,患者的生存率越高。I期肺癌的5年和10年存活率分别是60%~70%和80%,而IV期肺癌的5年和10年存活率仅约为13%和2%。所以,早发现、早诊断、早治疗,对提高肺癌患者存活率非常关键。

肺癌早期常表现为小结节。由于人们健康意识的增强,影像检测技术的提高,结合常规体检、肺功能筛查以及人工智能技术的辅助,临床上早期诊断的肺小结节越来越多。例如,在广州市政府、卫健委、民政局的支持下,以广州医科大学附属第一医院

及国家呼吸疾病临床医学研究中心为依托,广州市越秀区卫生机构为符合条件的居民提供免费的低剂量螺旋CT及肿瘤标志物检查,旨在提高早期肺癌的诊断率,降低肺癌的总体死亡率。目前已经筛查了7000多万名居民,今后还可能扩大筛查的人群范围。

对于存在高危因素的人群,例如肺癌术后患者,很值得做影像筛查。但是对于普通人群,单纯地影像学筛查是远远不够的,甚至有些地区发现假阳性率高达30%。这需要结合其他筛查手段。

循环血液里突变的DNA可以作为生物标志物,早期在循环血液里的肿瘤细胞存在DNA突变。DNA突变检测的方法目前常用体细胞突变检测,费时费力。从另一个途径而言,DNA甲基化则可以更灵敏地反映DNA突变,使DNA突变检出率增加1000倍。这种方法在肝脏肿瘤检测已经应用了^[5]。而在肺癌检查的可行性也做了一些初步的试验。

有人检测1000多例肺小结节患者外周DNA的甲基化情况,诊断的灵敏度是82.5%,特异度83.3%,提示还需要更大的样本量支持^[6]。目前正在开展更大样本量的研究,共有28家医院参与,争取完成10000例肺小结节患者的循环血DNA甲基化检测,并在2~3年内进行随访观察结果,从而判断DNA甲基化高通量的测序是否可以作为肺癌筛查的标志物。

早期肺癌患者的术后化疗也是亟待解决的问题。Pignon等^[7]的研究(LACE研究)发现,非小细胞肺癌(NSCLC)患者术后是否接受辅助化疗,5年生存率分别为45%和50%,说明45%的NSCLC患者所接受的术后治疗为“陪绑化疗”,缺乏精准选择,同时增加了化疗的毒性和患者的经济负担。因此化疗与否,需要有一个正确选择策略,减少不必要的化疗,这也是预防工作的一部分。针对这个问题,广州医科大学附属第一医院及国家呼吸疾病临床医学研究中心通过整合6000余例肺癌患者基因分型(11个肺癌相关基因)和临床分型(年龄、性别、吸烟情况、肿瘤大小等)的数据,建立了早期肺癌手术预后预测模型,这个模型成为美国NCI(National Cancer Institute)唯一推荐用于临床的肺癌预后预测模型^[8]。这个模型将肺癌患者分为高危、中危、低危三种情况,可以精准筛查需要术后辅助化疗的人群,减少了肺癌患者很多不必要的痛苦和开支,起到了很好的预防作用。

2 慢性阻塞性肺疾病

我国慢阻肺的防控形势非常严峻,目前慢阻肺患者接近1亿人。我国2002—2004年40岁以上人群慢阻肺患病率在8.2%,到了2012—2014年这个数字已经升至13.7%^[9-10]。Fang等^[11]调查发现,我国GOLD I期和II期慢阻肺患者占有慢阻肺患者数量的95.1%,这部分人群中,在门诊就诊的慢阻肺患者仅占慢阻肺患者的5%左右。荟萃分析发现,GOLD I期和II期慢阻肺患者肺功能较III期和IV期患者下降更快^[12]。OCT成像技术可以早期反映出各级气道的变化,Ding等^[13]发现,在各级支气管中,非吸烟者的气道内面积和气道内径均大于重度吸烟者,而重度吸烟者均大于COPD患者,COPD患者随着GOLD分级的升高,气道内面积和气道内径逐渐减小;管壁的情况与之相反。早期的COPD患者小气道明确存在病变,尽管此时无症状或症状轻微。

GOLD 2019指出慢阻肺的治疗目标是“缓解症状,预防疾病进展”。但是,这个目标是建立在有症状的基础上提出的。到了症状出现才干预,为时已晚矣。绝大多数慢阻肺患者在早期无明显临床症状,但肺功能下降较快,小气道已经出现异常,但并没有受到患者和医生的重视。早期干预的有效性从来没有经过前瞻性研究。基于此情况我们开展了Tie-COPD研究,以期观察对慢阻肺患者早期干预是否会起到效果。Tie-COPD研究是随机、双盲、安慰剂对照、平行分组、多中心临床研究,对GOLD I—II级(无或轻症状的慢阻肺患者)使用噻托溴铵(18 μg,每日1次)进行为期2年的治疗。结果发现,与对照组比较,噻托溴铵可持续明显改善GOLD I—II级患者的肺功能,延缓支扩剂后第1秒用力呼吸容积(FEV₁)下降速率的趋势(包括慢阻肺评估测试量表(CAT) < 10分患者),改善生活质量,减少急性发作药物干预。说明早期慢阻肺患者能带来临床获益,为疾病的防治前移,减少患者和社会的负担提供更多的证据^[14]。Ko等^[15]对此研究给予很高的评价,他指出:“对糖尿病、高血压的早期干预治疗肯定是有较好的效果。那么早期治疗干预的策略在对轻症COPD患者是不是也有效呢?Zhou等^[14]的研究结果是极为重要的,因为目前对轻症慢阻肺患者的治疗证据是极少的。”本研究已经初步证明早期干预慢阻肺患者会起到很好的预防效果。虽然美国行动委员会(USPSTF)不推荐在无症状的成年人中

进行慢阻肺筛查^[16],但基于我国的国情和特定环境(空气污染,烧柴草,抽烟),应该在我国尽早开展早期慢阻肺的筛查,尤其是在有长期暴露在危险因素的人群(即使无症状)中进行筛查。为什么COPD不能像高血压、糖尿病那样进行早期干预,而非要等到晚期严重病残无力回天时才干预?这种现实在发人深思。

3 支气管哮喘

流行病学调查显示,中国哮喘患者中超过70%为轻度哮喘^[17]。Jeffery等^[18-19]通过支气管活检的组织学研究发现轻度哮喘患者气道表面上皮的损伤和脱落;电镜下观察发现哮喘患者在发病早期已开始出现气道上皮细胞层消失、纤毛细胞破坏、黏膜下血管增生以及支气管平滑肌增生等气道重塑的早期表现。Kicic等^[20]通过手术收集7名轻度哮喘患儿、9名过敏症无哮喘患儿和12名健康对照者的支气管刷检的标本,分析气道细胞功能改变,显示轻度哮喘患儿上皮细胞产生更多炎性因子(白细胞介素6和前列腺素E₂)、上皮生长因子及更少的转化生长因子β₁,提示轻度哮喘患者存在气道炎症。OCT检查发现,不同程度的哮喘患者存在各级气道管壁、管腔的改变。哮喘的气道改变与COPD有部分类似,但并不完全一样。

重度哮喘气道固然存在狭窄,轻度哮喘的管腔与正常人相比差别不大,但是管壁已经显著增厚,主要起源于炎症和平滑肌增生,而且病变主要位于第三至第七级支气管。支气管舒张剂的作用未必一定有效,而现在早期哮喘的治疗却常用速效支气管舒张剂——短效β₂受体激动剂(SABA)。

根据现阶段哮喘指南推荐的治疗方案,轻度哮喘患者管理应使用低剂量吸入性糖皮质激素(ICS)及按需使用SABA类药物联合。但现实中,轻度哮喘患者全部仅使用SABA来缓解症状,极少联合使用ICS,忽略了气道炎症规范化管理,导致疾病进一步加重。2018年《新英格兰医学杂志》发表了SYGMA 1多中心的临床研究结果^[21],该研究分析了按需使用布地奈德/福莫特罗治疗轻度哮喘的效果。研究结果显示,在轻度哮喘患者的管理中,按需应用可以快速抗炎缓解症状的布地奈德/福莫特罗联合制剂,不仅能够获得良好的疗效,同时对于那些治疗依从性不好的轻度哮喘患者,是一个可行的优化治疗方案。SYGMA 1的中国亚组结果尚未发布,就目前数据显示效果更好:按需使用布地奈德/福莫特罗

较之按需使用特布他林明显增加了轻度哮喘的良好控制周数,而布地奈德持续使用的效果也未必逊色。个人的观点认为,一旦诊断为轻度哮喘,最好持续使用ICS消除气道过敏性炎症,规律监测肺功能,控制哮喘症状发生,可使更多患者获得“临床治愈”,这也是一个临床的策略。

综上所述,慢性呼吸系统疾病作为影响我国人民健康的重要疾病负担组成部分,更应受到社会各界的重视。早发现、早诊断、早治疗应成为未来各级医疗机构对肺癌、慢阻肺和哮喘等疾病的防控重点方向。相信在“以人民健康为中心”的防治策略引导下,我国的慢性呼吸疾病管理将取得更大的发展。

参考文献

- [1] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030年)[EB/OL]. (2019-07-15) http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm.
- [2] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [3] 国家卫生健康委员会. 2018 中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2018:281-311.
- [4] DETTERBECK F C, BOFFA D J, TANOUE L T. The new lung cancer staging system[J]. *Chest*, 2009, 136(1): 260-271.
- [5] NEWMAN A M, BRATMAN S V, TO J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 548-554.
- [6] LIANG W, ZHAO Y, HUANG W, et al. Non-invasive diagnosis of early-stage lung cancer using high-throughput targeted DNA methylation sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA)[J]. *Theranostics*, 2019, 9(7): 2056-2070.
- [7] PIGNON J P, TRIBODET H, SCAGLIOTTI G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3552-3559.
- [8] ZENG Y, MAYNE N, YANG C F J, et al. A nomogram for predicting cancer-specific survival of TNM 8th Edition Stage I non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(7): 2053-2062.
- [9] ZHONG N S, WANG C, YAO W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8): 753-760.
- [10] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [11] FANG L W, BAO H L, WANG B H, et al. Survey and analyses of rate of spirometry examination in adults aged 40 years and older in China, 2014[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2018, 39(5): 593-599.
- [12] TANTUCCI C, MODINA D. Lung function decline in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 95-99.
- [13] DING M, CHEN Y, GUAN W J, et al. Measuring airway remodeling in patients with different COPD staging using endobronchial optical coherence tomography[J]. *Chest*, 2016, 150(6): 1281-1290.
- [14] ZHOU Y, ZHONG NS, LI X, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10): 923-935.
- [15] KO F W S, WONG G W K. Drug treatment for early-stage COPD[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10): 988-989.
- [16] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (USPSTF), SIU A L, BIBBINS-DOMINGO K, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2016, 315(13): 1372-1377.
- [17] DING B, DIBONAVENTURA M, KARLSSON N, et al. A cross-sectional assessment of the prevalence and burden of mild asthma in urban China using the 2010, 2012, and 2013 China National Health and Wellness Surveys[J]. *J Asthma*, 2017, 54(6): 632-643.
- [18] JEFFERY P K. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1(3): 176-183.
- [19] JEFFERY P K, WARDLAW A J, NELSON F C, et al. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140(6): 1745-1753.
- [20] KICIC A, SUTANTO E N, STEVENS P T, et al. Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(10): 1110-1118.
- [21] O'BYRNE P M, FITZGERALD J M, BATEMAN E D, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(20): 1865-1876.