

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.031>

女性慢性阻塞性肺疾病患者致病危险因素的研究进展

石洁君^{1,2}, 钱国清^{1,2} 综述 尹凤英^{1,2}, 李国祥^{1,2} 审校

(1. 浙江大学宁波医院内科, 浙江 宁波 315010; 2. 宁波大学医学院附属宁波市第一医院内科, 浙江 宁波 315010)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是我国的常见病之一, 位列我国第3大死因。近年来, 女性COPD患者逐年增加, 目前对COPD性别差异的研究取得了一定进展。从遗传学、吸烟、解剖生理学、环境因素和内分泌等COPD致病危险因素展开综述, 以期为女性COPD患者的发病机制及其诊疗提供参考。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 危险因素; 性别

Research progress in risk factors in female patients with chronic obstructive pulmonary disease

SHI Jiejun^{1,2}, QIAN Guoqing^{1,2}, YIN Fengying^{1,2}, LI Guoxiang^{1,2}

(1. Department of General Internal Medicine, Ningbo Hospital of Zhejiang University, Ningbo Zhejiang 315010;

2. Department of General Internal Medicine, Ningbo First Hospital, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo Zhejiang 315010, China)

Abstract Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases in China and ranks the third largest cause of death in China. In recent years, the number of female COPD patients has increased and the research on sex differences in COPD has made some progresses. The risk factors of female COPD patients, such as genetics, smoking, anatomy and physiology, were reviewed to provide reference for its pathogenesis, diagnosis and treatment.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; risk factor; gender

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全球第4大死亡原因, 在我国更是仅次于脑血管疾病和缺血性心脏病的第3大死因^[1], 现我国COPD发病率8.2%~9.9%^[2]。以往认为COPD患者多为男性, 近

年来, 女性COPD患者比例逐年上升, 在部分发达国家甚至高于男性^[3]。COPD的致病因素包括遗传和环境因素, 其可能是一种复杂的多因素和多基因疾病^[4]。本文依据目前对COPD危险因素性别差异的研究, 就遗传学、解剖生理学、内分泌、环

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-16

通信作者 (Corresponding author): 钱国清, Email: bill1984@vip.qq.com

基金项目 (Foundation item): 浙江省自然科学基金 (Q17H010001); 宁波市自然基金项目 (2017A610246); 浙江省医药卫生科技计划项目 (2017KY573); 北京医卫基金会 (YWJKJHXYJJ-HX29)。This work was supported by Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (Q17H010001), Ningbo City Natural Science Foundation (2017A610246), Projects of Medical and Health Technology Development Program in Zhejiang Province (2017KY573) and Beijing Medical and Health Foundation (YWJKJHXYJJ-HX29), China.

境因素和吸烟等方面的最新进展进行综述。

1 遗传学

遗传学在COPD性别差异中发挥重要的作用^[4]。女性COPD患者易早发、严重化的特点具有遗传学基础。在COPD患者的直系亲属中,女性亲属更有可能表现出肺功能检测第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁) <40%。染色体17q12~q21位点与儿童期早发的哮喘明确相关,男女在17q12~q21基因启动子区域DNA甲基化水平存在显著差异,且这种差异有年龄依赖性改变^[5],而幼年期哮喘是进展为COPD的一大危险因素^[6]。Silverman等^[7]对早发型COPD家族中COPD患者一级亲属展开研究,发现与男性一级亲属相比,女性一级亲属气道高反应性及FEV₁%下降更明显。Foreman等^[8]在COPD Gene研究中指出:严重、早发型COPD与女性的性别、非洲裔和母方因素相关,其中66%的严重、早发型患者为女性。Fuller-Thomson等^[9]研究认为:黑人女性患COPD的比例最高(7.0%),其次是白人女性(5.2%)、白人男性(2.9%)和黑人(2.4%),提示COPD存在种族、性别差异。另外,细胞色素P450酶的表达和活性差异导致男女对于烟草的代谢速度不同^[10],Hardin等^[11]研究发现CELSR1(一种肺发育基因)的遗传变异与女性COPD相关,但与男性无关,确定了COPD性别特异性遗传风险因素。

2 吸烟

吸烟是COPD疾病进展的最主要原因^[12]。在过去的几十年时间里,女性吸烟者比例逐年上升,COPD在女性中的发病率也逐年增加,其比例在部分发达国家甚至超过男性^[3]。男性和女性可能对烟草有不同的易感性;研究^[11]表明女性吸烟者(尤其是45~50岁)的肺功能下降速度明显快于男性,女性吸烟者患COPD的风险率要比男性吸烟者高50%,而早发的女性COPD患者其吸烟量要显著少于同等疾病严重度的男性COPD患者,可见女性对于吸烟肺实质损伤易感性高。NETT研究^[3]中发现女性烟民的烟龄比男性短,但患有类似严重的COPD,表明女性吸烟者的FEV₁年下降速度快于男性。此外,Sørheim等^[13]研究认为:在<60岁的COPD患者中,女性患者的平均FEV₁更低、COPD更严重和吸烟量更少。

另外,大规模调查表明女性吸烟者戒烟成功

率小于男性^[14],她们维持戒烟时间比男性更短、复吸率更高^[15]。由此可见,女性吸烟者对烟草的依赖性强于男性,这可能与生理性和心理性戒烟依赖相关^[16]。安非拉酮和尼古丁贴片是比较常用的两种戒烟方式,这两种戒烟方式更适于男性吸烟者^[17]。随着女性吸烟人数的逐年增加,戒烟率却无同步增长,因此导致女性COPD患者人数逐年增加、病情相对严重和住院率升高^[18]。

3 解剖生理学

COPD在临床上被分为肺气肿型、慢性支气管炎型、哮喘-COPD重叠综合征及频繁加重型等^[19]。胸部CT提示女性COPD患者以管腔狭窄、管壁增厚为主要表现的气道病变,而男性多以肺气肿为主。光学相干断层扫描^[10]表明:在同等吸烟量下,女性COPD患者的小气道壁厚度大于男性,且肺气肿不明显。肺功能检测^[20]表明:女性COPD患者多表现为严重的阻塞性通气功能障碍或混合型通气功能障碍,而男性患者以残总比升高为主。因此,说明女性COPD患者多为慢性支气管炎型,而男性多为肺气肿型^[20]。

另外,呼吸系统发育的性别差异也在一定程度上影响着成年后的肺功能。幼年时,男孩气道生长滞后于肺实质,因此,青春期前女孩的用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和FEV₁/FVC大于同龄男孩;进入青春期后,男孩子的肺活量稳步增长,往往会比同身高的女性高25%左右^[21]。成年女性胸腔容积小于男性,肺组织内单位体积烟草浓度更高,且女性气道反应性高,导致烟雾颗粒更容易沉积在深部肺组织内^[22],这从解剖生理学角度解释了女性吸烟者对于COPD的易感性高于男性的原因。

4 环境因素

环境污染是非吸烟人群中罹患COPD的主要危险因素,其中包括室外和室内的空气污染;室外环境污染可能对女性影响更大或无明显性别差异,但室内环境污染往往更多地影响女性健康^[23]。刘升明等^[24]调查广州城区和韶关农村部分地区>40岁的人群,认为家庭烹饪使用生物燃料使COPD患病的危险性增加(OR=1.54, 95%CI 1.08~2.20);虽然城市妇女吸烟率高于农村,但暴露于生物燃料的农村妇女COPD患病率高,说明家庭内厨房通风、排气条件不良者COPD患病率较高。还有研究^[25]表明:

生物燃料烟雾(包含PM、硝酸根氧化物、丙烯醛、锌、二氧化硅等)通过Toll样受体、清道夫受体和瞬时受体电位通道等,增加肺部炎症、改变宿主肺防御功能。Liu等^[26]认为:COPD的发病率与厨房中的硫酸盐水平相关。因此,由女性承担家中烹饪任务的发展中国家,女性长期接触生物燃料及烟雾,成为COPD发病的重要原因。另外,职业暴露接触气体、粉尘或烟雾等,也是不吸烟患者COPD形成的重要危险因素^[12]。

5 内分泌

内分泌在女性COPD形成过程中扮演重要作用。为研究女性激素在慢性香烟诱导的COPD小鼠模型中的作用,Tam等^[26]发现在同等吸烟量下,雌性小鼠比雄性小鼠具有更高罹患COPD风险,但切除卵巢后的雌性小鼠与同等吸烟量的雄性小鼠相比,COPD发病率无显著差异。雌激素可以上调CYP1A1的表达,促进细胞色素P4501A1酶的合成,促进烟草中尼古丁等化学成分的代谢,进而可能导致女性肺组织对于吸烟导致的氧化损伤易感性更高^[27]。动物实验^[28]进一步研究发现:吸烟可活化雌性小鼠的TGF- β 、增加氧化应激、减少抗氧化物质的产生和调节多种抗氧化基因的Nrf2的表达;TGF- β 可以通过活化Smad2/3信号通路上调NAPDH氧化酶4(NOX-4),而NOX-4是活性氧自由基的主要来源,可导致肺纤维化和气道平滑肌的增殖,进而使得小气道壁增厚、管腔狭窄;临床上表现出气流受限的特征,而雌激素受体拮抗剂可以减少TGF- β 1活化引起的氧化应激,这为揭示雌激素对COPD发病的促进作用的机制研究提供了深入的理论依据。亦有学者^[28]直接以健康人肺组织为研究对象,发现孕酮可以通过与气道上皮细胞表面的孕酮受体结合而降低纤毛摆动频率。此外,研究^[29-30]显示雌激素会降低气道表面液体量,增加MUC5B的表达,调节气道上皮细胞表面的离子通道,这也可能是气道产生不可逆性结构改变的潜在诱因。

6 结语

COPD不仅威胁着诸多男性吸烟者的健康,也是女性健康的一大杀手。随着女性COPD患者的不断增多,临床需更加重视女性COPD患者的致病危险因素,尤其是无吸烟史但表现出较为典型的COPD临床症状(肺功能的下降、胸闷、气促、呼

吸困难和活动耐量下降等)的女性患者,以防止女性COPD患者的漏诊和误诊。目前,国内外对于COPD性别差异的研究尚处于起始阶段,COPD致病危险因素的性别差异尚待进一步研究。

参考文献

1. Kurmi OP, Li L, Smith M, et al. Regional variations in the prevalence and misdiagnosis of air flow obstruction in china: Baseline results from a prospective cohort of the China kadoorie biobank (CKB)[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2014, 1(1): e000025.
2. 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.
3. Aryal S, Diazguzman E, Mannino DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9(default): 1145-1154.
4. Wain LV, Shrine N, Miller S, et al. Novel insights into the genetics of smoking behaviour, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease (UK BiLEVE): a genetic association study in UK Biobank[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(10): 769-781.
5. Naumova AK, Al Tuwaijri A, Morin A, et al. Sex-and age-dependent DNA methylation at the 17q12-q21 locus associated with childhood asthma[J]. *Hum Genet*, 2013, 132(7): 811-822.
6. McGeachie MJ. Childhood asthma is a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(2): 104-109.
7. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(6): 2152-2158.
8. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African american race in the copd gene study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(4): 414-420.
9. Fuller-Thomson E, Chisholm RS, Brennenstuhl S. COPD in a population-based sample of never-smokers: Interactions among sex, gender, and race[J]. *Int J Chronic Dis*, 2016, 2016(63): 5862026.
10. Barnes PJ. Sex differences in chronic obstructive pulmonary disease mechanisms[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(8): 813-824.
11. Hardin M, Foreman M, Dransfield MT, et al. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 104-112.
12. Hagstad S, Backman H, Bjerg A, et al. Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden—occupational exposure to gas, dust or fumes is an important risk factor[J]. *Respir Med*, 2015, 109(11): 1439-1445.

13. Sørheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, et al. Gender differences in copd: Are women more susceptible to smoking effects than men?[J]. Thorax, 2011, 65(6): 921-922.
14. Jha P, Ramasundarathette C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the united states[J]. N Engl J Med, 2013, 368(4): 341-350.
15. Smith PH, Bessette AJ, Weinberger AH, et al. Sex/gender differences in smoking cessation: A review[J]. Prev Med, 2016, 92: 135-140.
16. Nykvist M, Larsson E, Dahlborg Lyckhage E. 'It's about me'—a narrative analysis of female smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their relationship to smoking[J]. Scand J Car Sci, 2014, 28(2): 373-380.
17. Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, et al. Sex differences in smoking cessation pharmacotherapy comparative efficacy: A network meta-analysis[J]. Nicotine Tob Res, 2017, 19(3): 273-281.
18. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: An update[J]. Transl Res, 2013, 162(4): 208-218.
19. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Treatment of copd by clinical phenotypes: Putting old evidence into clinical practice[J]. Eur Respir J, 2013, 41(6): 1252-1256.
20. Hong Y, Ji W, An S, et al. Sex differences of copd phenotypes in nonsmoking patients[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11(1): 1657-1662.
21. Boezen HM, Jansen DF, Postma DS. Sex and gender differences in lung development and their clinical significance[J]. Clin Chest Med, 2004, 25(2): 237-245.
22. Fuller-Thomson E, Chisholm RS, Brennenstuhl S. COPD in a population-based sample of never-smokers: Interactions among sex, gender, and race[J]. Int J Chronic Dis, 2016, 2016: 5862026.
23. Kennedy SM, Chambers R, Du W, et al. Environmental and occupational exposures: Do they affect chronic obstructive pulmonary disease differently in women and men?[J]. Proc Am Thorac Soc, 2007, 4(8): 692-694.
24. 刘升明, 王小平, 王大礼, 等. 广东部分地区慢性阻塞性肺疾病发病状况调查[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(11): 747-752.
LIU Shengming, WANG Xiaoping, WANG Dali, et al. Epidemiologic analysis of COPD in Guangdong province[J]. National Medical Journal of China, 2005, 85(11): 747-752.
25. Olloquequi J, Silva OR. Biomass smoke as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: effects on innate immunity[J]. Innate Immun, 2016, 22(5): 373-381.
26. Tam A, Bates JH, Churg A, et al. Sex-related differences in pulmonary function following 6 months of cigarette exposure: Implications for sexual dimorphism in mild COPD[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164835.
27. Raghavan D, Jain R. Increasing awareness of sex differences in airway diseases[J]. Respirology, 2016, 21(3): 449-459.
28. Jain R, Ray JM, Pan JH, et al. Sex hormone-dependent regulation of cilia beat frequency in airway epithelium[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 46(4): 446-453.
29. Choi HJ, Chung YS, Kim HJ, et al. Signal pathway of 17 β -estradiol-induced muc5b expression in human airway epithelial cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 40(2): 168-178.
30. Tarran R. 17beta-estradiol inhibits calcium-dependent homeostasis of airway surface liquid volume in human cystic fibrosis airway epithelia[J]. Pediatr Pulmonol, 2009, 44(Suppl. 32): 162-163.

本文引用: 石洁君, 钱国清, 尹凤英, 李国祥. 女性慢性阻塞性肺疾病患者致病危险因素的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(6): 1333-1336. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.031

Cite this article as: SHI Jiejun, QIAN Guoqing, YIN Fengying, LI Guoxiang. Research progress in risk factors in female patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(6): 1333-1336. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.031