

肥胖对中至极重度 COPD 患者的影响

Allison A. Lambert, MD; Nirupama Putcha, MD; M. Bradley Drummond, MD; Aladin M. Boriek, PhD; Nicola A. Hanania, MD; Victor Kim, MD; Gregory L. Kinney, MPH, PhD; Merry-Lynn N. McDonald, PhD; Emily P. Brigham, MD; Robert A. Wise, MD; Meredith C. McCormack, MD; and Nadia N. Hansel, MD, MPH; and the COPD Gene Investigators

背景和目的 肥胖现象在美国很常见；但是关于肥胖对于 COPD 疾病的影响目前仍不清楚。本文我们假设肥胖与 COPD 的不良预后相关。

方法 我们从一项名为“Genetic Epidemiology of COPD (COPD Gene)”的多中心前瞻队列研究中选取了 3 631 例经肺功能检查证实为 COPD、使用支气管舒张剂后 $FEV_1 < 80\%$ 预计值，且 $BMI \geq 18.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ 的患者。采用 logistic 线性回归分析以明确肥胖程度与 COPD 预后的关系，已对相关混杂因素进行调整。对照组为正常或超重者 ($18.5 \text{ kg} / \text{m}^2 \leq BMI \leq 29.9 \text{ kg} / \text{m}^2$)。

结果 35% 的参与者属于肥胖人群，其中 I 度肥胖 ($30 \text{ kg} / \text{m}^2 \leq BMI \leq 34.9 \text{ kg} / \text{m}^2$) 占 21%，II 度肥胖 ($35 \text{ kg} / \text{m}^2 \leq BMI \leq 39.9 \text{ kg} / \text{m}^2$) 占 9%，III 度肥胖 ($BMI \geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$) 占 5%。结果显示合并症随着肥胖严重程度的增加而增加 ($P < 0.001$)。随着肥胖严重程度的增加，COPD 患者的呼吸特异性及总体生活质量评分（圣·乔治呼吸问卷调查表及 SF-36 第 2 版）更低，6 分钟步行距离 (6MWD) 减少，呼吸困难症状更多 (mMRC ≥ 2 分)，发生 COPD 严重急性加重 (AECOPD) 的风险也越高。除了 SF-36 得分及严重的 AECOPD 发生外，肥胖与较差预后的关系独立于合并症的发生。

结论 肥胖在 COPD 患者中很常见。肥胖与更差的 COPD 指标有关，包括低 QOL、高 mMRC 指数、运动耐量下降 (6MWD) 及严重 AECOPD 风险。而且不同程度的肥胖对 COPD 的影响存在“剂量效应”。研究认为，合并肥胖的 COPD 患者表现出更差的临床病程。

【英文原件请参阅 CHEST 2017;151(1):68-77】

缩略语 6MWD = 6 分钟步行距离；AECOPD = COPD 急性加重；COPD Gene = COPD 基因流行病学；GOLD = 慢性阻塞性肺病全球倡议；MCID = 最小临床重要差异；mMRC = 改良医学研究委员会；NHW = 非西班牙裔白种人；QOL = 生活质

量；SF-36 = 36-健康简表；SGRQ = 圣·乔治呼吸问卷调查
From the Department of Medicine (Drs Lambert, Putcha, Drummond, Brigham, Wise, McCormack, and Hansel), Division of Pulmonary and Critical Care, Johns Hopkins University, Baltimore,

在美国, 6%的成人患有 COPD^[1], 35%的成人肥胖^[2~4]; 然而 COPD 患者中肥胖人群所占的比例大约在 6% ~ 54% 之间, 并没有一个确切的数字(缺乏明确的流行病学数据)^[5~9]。诸多研究都在探讨 COPD 及低 BMI 指数之间的相关性^[10~13], 一些研究认为体重与 COPD 患者总体健康水平呈“U”型曲线的关系^[14~17]。肥胖可能与有损健康的 COPD 预后有关^[18~20]; 然而, 这种相关性并未得到有效证实。

肥胖与呼吸系统疾病相关, 可能导致哮喘发病率及严重程度增加, FEV₁ 下降, 睡眠呼吸障碍性疾病发病率增加, 围手术期并发症风险增加等^[19, 21, 22]。在 COPD 患者中, 肥胖显示出复杂影响: 肥胖会导致更差的生活质量(QOL)及呼吸困难症状和运动耐量的下降(6MWD)^[23], 但同时也

降低 COPD 患者的死亡率^[14, 24, 25], 减少严重气流阻塞的发生^[23, 26]。

但是肥胖与 COPD 致残及致死的相关性研究, 例如肥胖对 COPD 急性加重发生风险的影响, 目前尚未得出一致的结论。在不同的性别或种族中, 肥胖对 COPD 的影响是否会有不同也缺乏相应的研究。尽管有文献报道体重在慢性疾病中的作用在不同人种中是不同的^[27, 28], 但是缺乏代表少数民族 COPD 患者的队列研究。因为女性患者在 COPD 病人中的比例在不断增加, 黑色人种 COPD 患者比白人有着更高的病死率^[29], 性别及种族对肥胖与 COPD 相关结局的影响需要进一步的研究。

我们通过一项临床多中心队列研究(COPDGene), 选取其中 GOLD 2 ~ 4 级的 COPD 患者, 以探讨肥胖对 COPD 患者的影响。

方 法

研究人群

关于 COPDGene 队列的研究详情已有报道^[30]。简要地说, 该项多中心观察研究, 纳入了既往吸烟及现在还在吸烟(未戒烟)的 COPD 人群, 旨在发现与 COPD 相关的基因。从 2008 年 1 月到

2011 年 4 月, 该队列纳入了 10 192 名 45 ~ 80 岁, 吸烟指数至少达到 10 包-y 的非西班牙裔白人及黑人。通过完整的问卷调查、抽血化验、影像学和肺功能测试将纳入人群分组。这项研究符合赫尔辛基修正宣言且通过了各研究中心的机构审查委员会的批准。所有参与人员均签署了知情同意书。在该队列中, 有 3 753 人符合肺功能测试诊断的

MD; the Department of Medicine (Drs Boriek and Hanania), Division of Pulmonary and Critical Care, Baylor College of Medicine, Houston, TX; the Department of Medicine (Dr Kim), Division of Pulmonary and Critical Care, Temple University, Philadelphia, PA; the Department of Epidemiology (Dr Kinney), Colorado School of Public Health, University of Colorado, Aurora, CO; and the Channing Division of Network Medicine (Dr McDonald), Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA.

This study was funded by the National Institutes of Health Genetic Epidemiology of COPD [Grant R01 HL089856] to Dr Silverman (PI) and [Grant R01 HL089897] to Dr Crapo (PI); the National

Institutes of Health [Grant KL2 TR001077] to A. A. L., [Grant K23 HL123594] to N. P., [Grant K23 HL094696] to V. K., [Grants P50MD010431 and R01ES022607] to N. N. H. and M. C. M., and [Grant R01ES023500] to N. N. H.; the National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute [Grant 1K99HL121087-01A1] to M.-L. N. M.; the National Institutes of Health, National Center for Advancing Translational Sciences [Grant 4KL2TR001077-04] to E. P. B.; and the Environmental Protection Agency [Grant RD-83615001] to N. N. H. and M. C. M.

CORRESPONDENCE TO: Allison A. Lambert, MD, 1830 E Monument St, 5th Floor, Division of Pulmonary and Critical Care, Baltimore, MD 21205; e-mail: alamber5@jhmi.edu

表 1] 参与者的基本资料及临床特征

特 征	正常体重 / 超重 (18.5 ~ 29.9 kg / m ²)	I 度肥胖 (30 ~ 34.9 kg / m ²)	II 度肥胖 (35 ~ 39.9 kg / m ²)	III 度肥胖 (≥ 40 kg / m ²)	趋势 P 值
参与者	2 383 (66)	748 (21)	316 (9)	184 (5)	
年龄 / 岁	63 ± 9	64 ± 9	62 ± 8	61 ± 9	0.078
男性	1 365 (57)	423 (57)	133 (42)	70 (38)	0.073
NHW	1 850 ± 78	567 ± 76	240 ± 76	135 ± 73	0.144
教育程度					0.359
高中以下	334 (14)	116 (16)	46 (15)	30 (16)	
高中 ± 学院	1 313 (55)	390 (52)	185 (59)	105 (57)	
学院或更高	735 (31)	242 (32)	85 (27)	49 (27)	
目前吸烟	1 034 (43)	274 (37)	106 (34)	73 (40)	< 0.001
吸烟量 / 包·y	53 ± 28	53 ± 27	56 ± 28	51 ± 27	0.246
FEV ₁					
绝对值 / L	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.5	0.001
% 预计值	49 ± 19	53 ± 17	53 ± 16	53 ± 14	< 0.001
FEV ₁ / FVC 比值	0.48 ± 0.1	0.53 ± 0.1	0.54 ± 0.1	0.57 ± 0.1	< 0.001
GOLD 分级					
A	644 (27)	189 (25)	60 (19)	21 (11)	< 0.001
B	434 (18)	186 (25)	100 (32)	61 (33)	< 0.001
C	239 (10)	59 (8)	18 (6)	6 (3)	< 0.001
D	1 066 (45)	314 (42)	138 (44)	96 (52)	0.452

除非另有说明,表中数据以(均数 ± 标准差)、例数(%)表示。GOLD = 慢性阻塞性肺疾病全球倡议; NHW = 非西班牙裔白人。

COPD, 使用支气管舒张剂后 FEV₁ / FVC < 0.70 且 FEV₁ < 80% 预计值。排除 122 例低 BMI 患者 (BMI < 18.5 kg / m²), 相较于正常或过重个体, 这部分人群可能代表一种特殊的 COPD 表型^[23, 31]。

测量方法

参与者测量身高和体重, 计算 BMI 指数 (kg / m²)。通过标准问卷调查形式获取人口统计学信息及合并症情况。教育水平分为未读高中、高中学历或大学中途辍学、本科及以上学历。合并症数量系指患有以下几种疾病的个数: 过敏、哮喘、癌症、冠心病、充血性心衰、脑卒中、糖尿病、胃食管反流、高血压、高血脂、阻塞性睡眠呼吸暂停、骨关节炎、骨质疏松、消化道溃疡、外周血管疾病和类风湿性关节炎^[32, 33]。

连续变量使用线性回归分析, 包括圣·乔治

呼吸问卷调查 (SGRQ)^[34, 35]、SF-36 健康调查简表评分^[36, 37]和 6MWD 结果^[38, 39]; 二分类变量使用 logistic 回归分析, 包括改良医学研究委员会 (mMRC)^[40, 41] ≥ 2 分与 mMRC < 2 分, 区分 GOLD^[42] 分级症状多或症状少, COPD 中度急性加重 [定义为患者自我报告在过去 1 y 内使用抗生素治疗和 (或) 使用过口服激素] 和 COPD 重度急性加重病人 (定义为需急诊或住院治疗)^[43]。我们根据 2013 版 GOLD 指南^[1]对所纳入的患者进行分组 (A、B、C、D 组)^[44]。

统计学方法

研究队列的特征以频数、均数 (标准差) 和中位数 (IQR) 表示。对于连续变量的比较采用 *t* 检验, 对于分类变量的比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 示有统计学意义。视 BMI 为连续变量或分类

变量进行分析，分别探索各单因素与肥胖的关系。直方图、局部加权回归散点平滑法以及单变量回归证实正常体重或超重个体的特征相似。因此，将对照组设为正常体重或超重参与者 ($18.5 < \text{BMI} < 29.9 \text{ kg} / \text{m}^2$)。将肥胖症分为3个严重程度：I度 ($30 < \text{BMI} < 34.9 \text{ kg} / \text{m}^2$)，II度 ($35 < \text{BMI} < 39.9 \text{ kg} / \text{m}^2$)，III度 ($\text{BMI} > 40 \text{ kg} / \text{m}^2$)^[45, 46]。

对纳入模型的年龄、性别、种族、教育程度、 $\text{FEV}_1 / \text{身高}^2$ ^[47]、吸烟状态（已戒烟 / 未戒烟）、吸烟指数进行了校正，同样附加模型也对合并症的个数进行了校正。我们还探讨了肥胖程度与种族、性别和肺功能的交互作用。根据性别和种族进行分层分析，探讨种族与性别对不同程度肥胖与 COPD 相关性的影响。

结 果

研究对象的特征

人口统计学资料及临床特征参见表1。34%的

患者合并肥胖，I度肥胖占21%，II度肥胖占9%，III度肥胖占5%。各BMI组间，患者的性别、年龄、种族、学历和吸烟指数分布相似。吸烟（未戒烟）在正常体重 / 超重者中最为普遍（43%），III

表2] 研究对象自报合并症

特 征	正常体重 / 超重 ($18.5 \sim 29.9 \text{ kg} / \text{m}^2$)	I度肥胖 ($30 \sim 34.9 \text{ kg} / \text{m}^2$)	II度肥胖 ($35 \sim 39.9 \text{ kg} / \text{m}^2$)	III度肥胖 ($\geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$)	趋势 P 值
参与者	2 383 (66)	748 (21)	316 (9)	184 (5)	
合并症数量 ^a	2.6 ± 2	3.4 ± 2	3.9 ± 2	4.0 ± 2	< 0.001
合并症					
过敏症	555 (23)	187 (25)	95 (30)	50 (27)	0.027
哮喘	502 (21)	207 (28)	96 (30)	59 (32)	< 0.005
癌症	150 (6)	63 (8)	20 (6)	9 (5)	0.218
CHD	373 (16)	131 (18)	71 (22)	30 (16)	0.024
CHF	90 (4)	46 (6)	35 (11)	23 (13)	< 0.001
CVA / TIA	138 (6)	48 (6)	19 (6)	7 (4)	0.864
糖尿病	198 (8)	145 (19)	92 (29)	50 (27)	< 0.001
GERD	657 (28)	269 (36)	110 (35)	65 (35)	< 0.001
高血压	1 080 (45)	432 (58)	210 (66)	125 (68)	< 0.001
高血脂	918 (39)	352 (47)	162 (51)	91 (49)	< 0.001
OSA	243 (10)	182 (24)	113 (36)	93 (51)	< 0.001
骨关节炎	414 (17)	190 (25)	94 (30)	56 (30)	< 0.001
骨质疏松	431 (18)	111 (15)	41 (13)	26 (14)	0.004
消化性溃疡疾病	237 (10)	78 (10)	31 (10)	19 (10)	0.764
外周动脉疾病	74 (3)	30 (4)	14 (4)	6 (3)	0.157
类风湿性关节炎	187 (8)	81 (11)	35 (11)	22 (12)	0.001

除非另有说明，表中数据以（均数 ± 标准差）、例数（%）表示。CHD = 冠心病；CHF = 充血性心力衰竭；CVA = 脑卒中；GERD = 胃食管反流；TIA = 短暂性脑缺血发作。

^a表中的数字为合并症的数量。

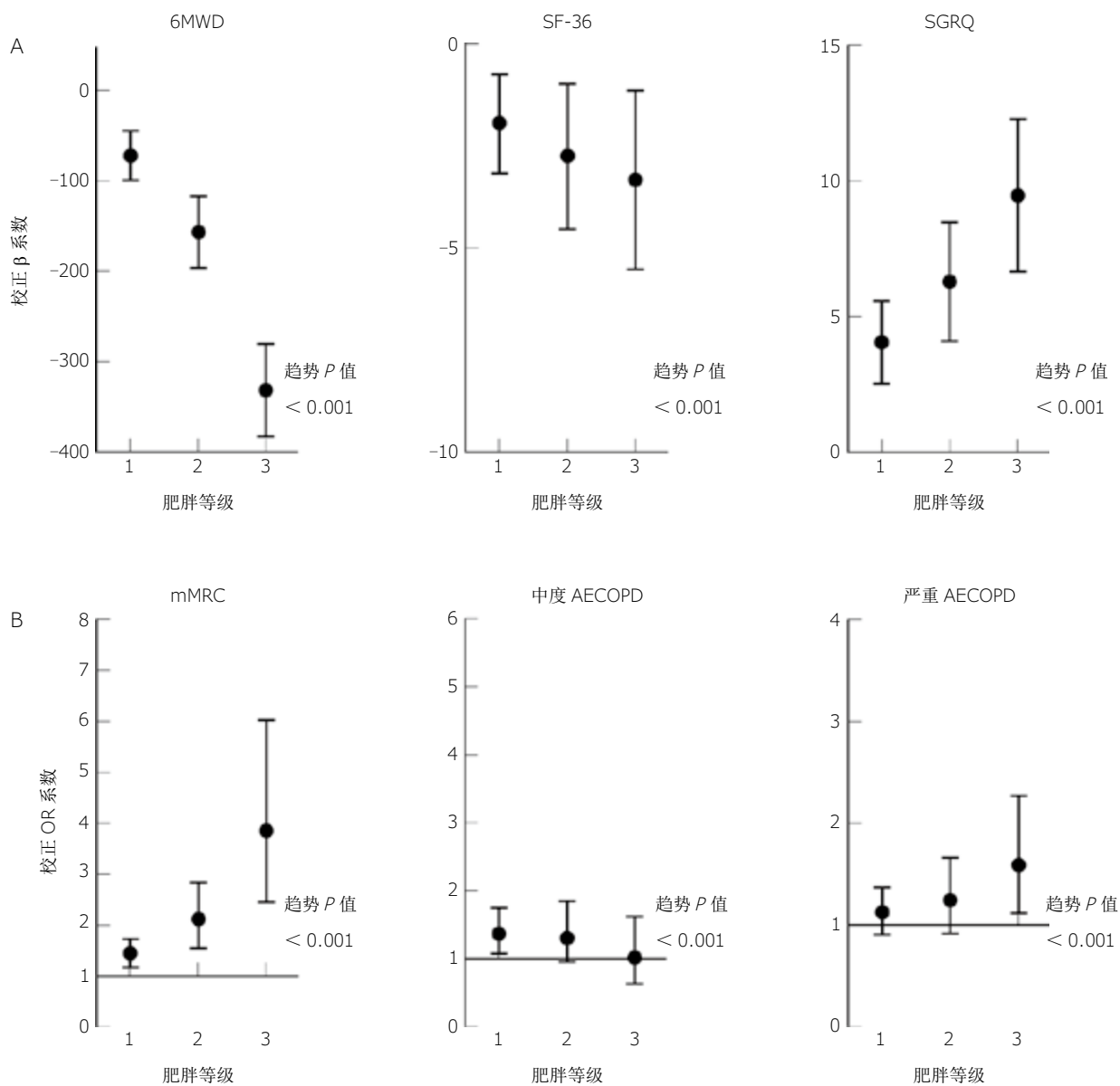


图 1 A, B 肥胖症的等级依赖效应

对年龄、性别、种族、学历、 FEV_1 与身高²的比值、是否戒烟和吸烟指数进行校正。所有模型的对照组均为正常体重/超重人群 ($18.5 < BMI < 29.9$ kg / m²)。图 A 与图 B 的红点分别表示效应系数 β 或 OR 值；直线的范围代表了 β 或 OR 值 95%CI；趋势 P 值代表肥胖症对 COPD 作用的等级效应是否具有统计学意义。6MWD = 6 分钟步行距离；AECOPD = 慢性阻塞性肺病急性加重；mMRC = 改良的医学研究委员会；SF-36 = 健康状况问卷调查简表；SGRQ = 圣·乔治呼吸调查问卷。

度肥胖次之 (40%)。FEV₁% 预计值、FEV₁ / FVC 值在正常体重 / 超重者中最低，随着肥胖程度的加重，GOLD A 组和 C 组的比例逐渐下降，GOLD B 组的比例上升 ($P < 0.001$)，GOLD D 组在各级 BMI 指数的参与者的分布比例并无统计学意义 ($P =$

0.452)。随着肥胖程度的增加，合并症数量也在增加 ($P < 0.001$)，在对照组，合并症的平均数量为 2.6 个，III 度肥胖者平均为 4.0 个 (表 2)。对于所有肥胖患者，胃食管反流、高血压及高血脂是最常见的合并症。

表 3] 关于 COPD 指标的多变量模型

结 果	基础模型			基础模型 + 合并症数量		
	β	95% CI	<i>P</i> 值	β	95% CI	<i>P</i> 值
SGRQ 总分						
I 度肥胖	4.06	2.54 ~ 5.58	< 0.001	2.37	0.87 ~ 3.86	0.002
II 度肥胖	6.28	4.09 ~ 8.48	< 0.001	3.24	1.07 ~ 5.40	0.003
III 度肥胖	9.45	6.64 ~ 12.27	< 0.001	6.09	3.33 ~ 8.85	< 0.001
趋势 <i>P</i> 值			< 0.001			< 0.001
SF-36 总分						
I 度肥胖	1.95	3.17 ~ 0.73	0.002	0.90	2.09 ~ 0.28	0.135
II 度肥胖	2.76	4.54 ~ 0.97	0.003	0.74	2.50 ~ 1.02	0.412
III 度肥胖	3.32	5.51 ~ 1.12	0.003	1.03	3.19 ~ 1.12	0.347
趋势 <i>P</i> 值			< 0.001			0.146
6MWD / ft						
I 度肥胖	71.66	99.25 ~ 44.07	< 0.001	55.65	83.39 ~ 27.90	< 0.001
II 度肥胖	156.28	196.08 ~ 116.47	< 0.001	128.93	169.11 ~ 88.76	< 0.001
III 度肥胖	330.82	382.21 ~ 279.43	< 0.001	299.75	351.43 ~ 248.07	< 0.001
趋势 <i>P</i> 值			< 0.001			< 0.001
	OR	95% CI	<i>P</i> 值	OR	95% CI	<i>P</i> 值
mMRC 评分 ≥ 2						
I 度肥胖	1.42	1.16 ~ 1.72	0.001	1.22	1.00 ~ 1.50	0.052
II 度肥胖	2.09	1.54 ~ 2.83	< 0.001	1.66	1.21 ~ 2.27	0.001
III 度肥胖	3.84	2.44 ~ 6.04	< 0.001	2.95	1.86 ~ 4.69	< 0.001
趋势 <i>P</i> 值			< 0.001			< 0.001
中度 AECOPD						
I 度肥胖	1.38	1.08 ~ 1.75	0.009	1.24	0.97 ~ 1.59	0.082
II 度肥胖	1.31	0.93 ~ 1.85	0.120	1.08	0.76 ~ 1.54	0.669
III 度肥胖	1.02	0.64 ~ 1.62	0.944	0.83	0.52 ~ 1.33	0.433
趋势 <i>P</i> 值			0.115			0.916
严重 AECOPD						
I 度肥胖	1.12	0.91 ~ 1.38	0.286	1.03	0.83 ~ 1.28	0.772
II 度肥胖	1.24	0.92 ~ 1.66	0.152	1.05	0.78 ~ 1.42	0.734
III 度肥胖	1.59	1.12 ~ 2.27	0.010	1.35	0.94 ~ 1.93	0.102
趋势 <i>P</i> 值			0.005			0.172

在基础模型中, 对年龄、性别、种族、学历、FEV₁ 与身高² 的比值、是否戒烟和吸烟指数进行校正。对照组为正常体重/超重人群 (18.5 < BMI < 29.9 kg / m²)。6MWD = 6 分钟步行距离; AECOPD = 慢性阻塞性肺病急性加重; mMRC = 改良的医学研究委员会; SF-36 = 健康状况调查问卷简表; SGRQ = 圣·乔治呼吸调查问卷。

肥胖程度与 COPD 患者预后的关系

在单变量分析中, 越严重的肥胖与更差的 QOL 得分、更短的 6MWD 和更高的呼吸困难发生风险相关 (e-表 1)。此外, 以 III 度肥胖者发生

COPD 严重急性加重的风险为最高 (OR = 1.57; *P* = 0.007)。

在校正模型中, 肥胖与较高的 SGQR 得分 (更差的与呼吸系统相关的生活质量)、较低的 SF-36

得分 (更差的 QOL)、更差的 6MWD 结果、更多的呼吸困难症状 (mMRC ≥ 2) 相关 (图 1, 表 3), 这一结果随着肥胖严重程度的增高成比例地增加。例如, I 度肥胖者发生呼吸困难的风险为 1.4 倍, 而 III 级肥胖者发生气促的风险近 4 倍。肥胖与严重急性加重发生风险相关, 且呈“剂量效应” ($P = 0.005$)。在 I 度肥胖患者中观察到肥胖增加中度 AECOPD 的发生风险 (OR = 1.38, 95%CI 1.08 ~ 1.75; $P = 0.009$), 而在 II 度与 III 度肥胖患者中发现这一相关性并不存在 ($P = 0.115$)。并未显示肥

胖与更差的肺功能相关 (结果未列)。相反的, 与对照组相比, 肥胖患者的肺功能显示出稍高的 FEV₁% 预计值 (I 度肥胖: $\beta = 4.05$, 95%CI 2.64 ~ 5.46; II 度肥胖: $\beta = 4.92$, 95%CI 2.89 ~ 6.96; III 度肥胖: $\beta = 3.76$, 95%CI 1.15 ~ 6.38)。

控制“合并症数量”影响因素后, 肥胖严重程度的增加仍与更高的 SGQR 得分、更差的 6MWD 以及更多的呼吸困难症状 (mMRC ≥ 2 分) 相关, 且仍然呈“剂量效应”。肥胖不再与 SF-36 以及急性加重有关 (表 3)。控制“合并症整体”影响因素后,

表 4] 肥胖症与性别、种族、肺功能的交互作用

结 果	性别模型						交互模型 P 值
	男			女			
SGRQ 总分	β	95% CI	P 值	β	95% CI	P 值	
I 度肥胖	2.78	0.77 ~ 4.80	0.007	5.71	3.37 ~ 8.05	< 0.001	
II 度肥胖	4.21	1.33 ~ 7.08	0.004	9.00	5.56 ~ 12.44	< 0.001	
III 度肥胖	8.17	3.74 ~ 12.60	< 0.001	10.65	6.96 ~ 14.33	< 0.001	
趋势 P 值			< 0.001			< 0.001	0.043
	NHW			黑人			
6MWD / ft	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值	
I 度肥胖	83.84	114.66 ~ 53.02	< 0.001	29.95	91.33 ~ 31.42	0.338	
II 度肥胖	175.89	220.20 ~ 131.57	< 0.001	80.67	170.49 ~ 9.14	0.078	
III 度肥胖	359.45	417.53 ~ 301.37	< 0.001	245.55	355.34 ~ 135.76	< 0.001	
趋势 P 值			< 0.001			< 0.001	0.011
	FEV ₁ $\geq 50\%$ 预计值			FEV ₁ < 50% 预计值			
SGRQ 总分	β	95% CI	P 值	β	95% CI	P 值	P 值
I 度肥胖	4.84	2.61 ~ 7.06	< 0.001	2.37	0.12 ~ 4.62	0.039	
II 度肥胖	8.53	5.36 ~ 11.70	< 0.001	2.03	1.21 ~ 5.27	0.218	
III 度肥胖	11.62	7.54 ~ 15.71	< 0.001	5.19	1.08 ~ 9.30	0.013	
趋势 P 值			< 0.001			0.003	0.001
严重 AECOPD	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值	P 值
I 度肥胖	1.35	1.00 ~ 1.83	0.049	0.90	0.67 ~ 1.20	0.470	
II 度肥胖	1.43	0.95 ~ 2.15	0.089	0.95	0.63 ~ 1.42	0.803	
III 度肥胖	1.81	1.11 ~ 2.95	0.017	1.20	0.73 ~ 1.97	0.474	
趋势 P 值			0.004			0.886	0.050

性别模型对年龄、种族、肥胖程度、学历、FEV₁ 与身高² 的比值、是否戒烟和吸烟指数进行校正; 种族模型对年龄、性别、肥胖程度、学历、FEV₁ 与身高² 的比值、是否戒烟和吸烟指数进行校正; 肺功能模型对年龄、性别、种族、肥胖程度、学历、是否戒烟和吸烟指数进行校正; 未列缩略语的注解参见表 1 和表 3。

合并 I 度肥胖的 COPD 患者发生中度急性加重的风险降低，其他仍得到一致的结论。结果显示骨质疏松和脑梗病史对 COPD 会产生负面的影响。将代谢相关合并症（高血压、糖尿病、高血脂）与非代谢合并症分开单独作为调整因素，发现结果并未发生改变。这提示代谢紊乱并未明显地改变 BMI 对 COPD 的影响。

种族、性别、肺功能与肥胖的交互作用

肥胖与性别、种族、肺功能对 COPD 的影响存在交互作用（趋势 $P = 0.043$ ，表 4）。相对于男性、黑人、重至极重度肺功能异常（ $FEV_1 \leq 50\%$ 预计值）者，在女性、非西班牙白人、中度肺功能异常（ $FEV_1 \geq 50\%$ 预计值）的 COPD 患者中，肥胖对疾病的影响更大，包括 SGRQ 评分、6MWD、严重急性加重发生风险等（表 4）。肥胖与种族、性别和肺功能对 COPD 其他指标的影响不存在交互作用。

讨 论

通过对 GOLD 2 ~ 4 级的 COPD 患者的大型队列研究发现，肥胖现象普遍存在，影响了大约 1 / 3 的患者。我们发现，肥胖对 COPD 的影响不仅表现在 QOL 得分或症状方面，还表现可增加严重急性加重发生风险。肥胖导致 AECOPD 发生风险的增加的部分原因可能是肥胖患者的合并症较多。我们还发现肥胖对 COPD 的影响呈“剂量效应”，III 度肥胖对 COPD 的影响最大。在相同严重程度肥胖者中，女性较男性在 QOL 得分更差；非西班牙裔白人较黑人在 6MWD 的表现更差。但从总体上看，无论性别因素还是种族因素都不会改变肥胖与更严重 COPD 相关这一结论。

本研究揭示了肥胖与 COPD 患者 QOL 得分、症状等指标的相关性存在“剂量效应”，增进了肥胖与 COPD 关系的认识。以往文献估计 COPD 患

者中合并肥胖的比例为 5% ~ 55%^[5~9]。与 COPD 相比，肥胖在肺功能检查异常者人群的患病率可能更高^[48]。在我们的队列中，肥胖占了所有参与者的 34%，III 度肥胖（ $BMI > 40 \text{ kg} / \text{m}^2$ ）占 5.1%，这与美国总人口的肥胖分布情况相似^[2, 3, 49]。合并肥胖的 COPD 患者与正常体重 / 超重 COPD 患者相比，QOL 得分（呼吸特异性和通用性）、活动耐力和症状都表现得更差。这一结果与肥胖与较差的 QOL^[50]、活动耐力下降^[50, 51] 及更容易出现呼吸困难症状相关^[50, 52] 等结论一致。我们的研究还发现，肥胖与 COPD 的相关性存在“剂量效应”，即使在 I 度肥胖 COPD 患者中，肥胖也与 COPD 呈显著负性相关，这增加了以往对肥胖与 COPD 关系的认识。我们得出的许多结果都超过了最小临床重要差异值（MCID）^[53]，这也增加了我们结论的力度。例如，I 度肥胖的 QOL（SGRQ）得分比对照组高 4 分（SGRQ 的 MCID 为 4），而 III 度肥胖的得分比对照组高 9.5 分。I 度肥胖者比对照组在 6MWD 中少走了 72 步（6MWD 在 COPD 患者中的 MCID 为 98 步），III 度肥胖者则比对照组少 330 步，这是 MCID 的 3 倍多^[54]。I 度肥胖者相比对照组发生更严重呼吸困难症状（ $mMRC \geq 2$ 分）的风险为 1.4 倍^[42]，这一风险在 III 度肥胖者中为 4 倍。

我们的研究还揭示了肥胖与严重 AECOPD 的关系，拓展了对肥胖与 COPD 关系的认识。以往研究认为严重肥胖增加医疗资源的使用，增加住院率、严重呼吸道感染而死亡的发生风险^[55]，并且延长住院日^[56]。肥胖患者多伴有其他合并症，在对合并症因素进行校正后显示，肥胖对呼吸系统相关症状以及 QOL 的作用仍然存在；然而，肥胖与严重 AECOPD 风险的相关性减弱了。因此，其他合并症影响肥胖与严重 AECOPD 的关系。肥胖会增加多种疾病风险^[23, 32, 50]，因此这也增加了对肥胖患者的管理难度。准确诊断肥胖患者的合并症以及了解这些合并症与 COPD 的关系对症状管理和预防都是十分重要的。

总的来说，肥胖与 COPD 不良预后的相关性在不同的性别和种族中的结论是一致的。然而，在女性患者中，肥胖与呼吸相关生活质量 (QOL) 的相关性要强于男性；在非西班牙裔白人参与者，肥胖与更差肺功能的相关性要强于黑人。我们的发现与既往研究中证实的 COPD 性别不平衡表现是一致的^[57, 58]。女性 COPD 患者的症状更重这一现象可能是由于更狭窄的气道、高反应性^[59]，以及易患焦虑和抑郁^[60]。女性体内瘦素水平高，每单位 BMI 对应更多的瘦素分泌^[61]。瘦素参与体内的慢性炎症反应，这可能从机制上解释了 COPD 在不同性别表现差异^[62~64]。种族因素可能也会影响肥胖对 COPD 的作用。不同种族的 BMI 指数存在差异，体内脂肪分布也存在差异，这可能可以解释种族对肥胖与 COPD 关系的调节作用^[65]。然而，在黑人中关于肥胖与 COPD 关系的研究仍然缺乏足够的证据。总体而言，肥胖及其严重程度在黑人而非西班牙裔白人中的分布相似，肥胖对 COPD 致残风险的作用在这两个种群中也是相似的。性别和种族对肥胖 COPD 患者的影响有待于进一步的研究。此外，我们发现在肺功能较好的受试者中，肥胖与更差的呼吸系统相关生活质量 (QOL) 以及严重急性加重发生风险的相关性更强。这一现象的机制仍然不清楚，但却为特定人群的风险评估提供了依据。

但本次研究有其局限性。观察性研究队列的人群代表性存在局限性，结果能否推广尚需进一步

的证实。本次研究的对象取自全美 21 个临床研究中心，具有多样性。我们的队列性别分布相对均衡，大约 30% 是黑人，而研究队列通常主要由非西班牙裔白人组成。同时我们考虑到性别、种族对结果的影响。这是一横断面研究，因此不能得出因果关系；然而，生物学作用机制支持我们研究结果可信。肥胖改变了呼吸力学，因此可能直接导致肺部症状和损害^[19]。此外，脂肪的增加可能引起局部组织缺氧，导致慢性炎症^[20]，从而促进疾病进展，使预后恶化。虽然作为体重和身体状态的指标，BMI 不如其他人体测量指标（如腰臀比）可以获取更深层的、更准确地反映人体状态的信息，但在临床上简便易得，可能更便于临床实践。

结 论

肥胖合并 COPD 是一种普遍现象，肥胖与合并症数量的增加、更差的 QOL 得分以及肺功能受损相关，并且增加了严重急性加重发生风险。我们的研究还发现肥胖与 COPD 的相关性存在“剂量效应”，即使在 I 度肥胖 COPD 患者中，肥胖与 COPD 的预后呈负相关，随着肥胖症严重程度的增加，这种相关性也逐渐加强。因此，我们应针对 COPD 患者进行体重评估，并密切监测。我们计划进一步在肥胖患者人群中调查减肥对 COPD 患者预后的影响。

(黄丹辉、蔡绍曦 译)

参 考 文 献

- 1 Centers for Disease Control and Prevention. Chronic obstructive pulmonary disease among adults—United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(46):938–943
- 2 Mozaffarian D, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29–e322
- 3 Flegal KM, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA* 2012;307(5):491–497
- 4 Flegal KM, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA*. 2010;303(3):235–241

- 5 Steuten LM, et al. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15(2):84-91
- 6 Eisner MD, et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res* 2007;8:7
- 7 Montes de Oca M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med* 2008;102(5):642-650
- 8 O'Donnell DE, et al. Effects of BMI on static lung volumes in patients with airway obstruction. *Chest* 2011;140(2):461-468
- 9 Vozoris NT, O'Donnell DE. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, populationbased sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2012;19(3):e18-e24
- 10 Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31(3):492-501
- 11 Lainscak M, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2(2):81-86
- 12 Schols AM, et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1791-1797
- 13 Katsura H, et al. Both generic and disease specific health-related quality of life are deteriorated in patients with underweight COPD. *Respir Med* 2005;99(5):624-630
- 14 Landbo C, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1856-1861
- 15 Kastorini CM, Panagiotakos DB. The obesity paradox: methodological considerations based on epidemiological and clinical evidence—new insights. *Maturitas* 2012;72(3):220-224
- 16 Prescott E, et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002;20(3):539-544
- 17 Rutten EP, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab* 2013;63(3):239-247
- 18 O'Donnell DE, et al. When obesity and chronic obstructive pulmonary disease collide: physiological and clinical consequences. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(4):635-644
- 19 Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001;321(4):249-279
- 20 Franssen FM, et al. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008;63(12):1110-1117
- 21 McClean KM, et al. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax* 2008;63(7):649-654
- 22 Katz P, et al. Obesity and functioning among individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD* 2016;13(3):352-359
- 23 Divo MJ, et al. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014;1(2):229-238
- 24 Blum A, et al. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J* 2011;13(11):672-675
- 25 Vestbo J, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):79-83
- 26 Cecere LM, et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use. *COPD* 2011;8(4):275-284
- 27 Haldar S, et al. Body composition in Asians and Caucasians: comparative analyses and influences on cardiometabolic outcomes. *Adv Food Nutr Res* 2015;75:97-154
- 28 Katz DA, et al. Impact of obesity on health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Gen Intern Med* 2000;15(11):789-796
- 29 Mannino DM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51(6):1-16
- 30 Regan EA, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD* 2010;7(1):32-43
- 31 Martinez CH, et al. Defining COPD-related comorbidities, 2004-2014. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014;1(1):51-63
- 32 Putcha N, et al. Comorbidities of COPD have a major impact on clinical outcomes, particularly in African Americans. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014;1(1):105-114
- 33 Putcha N, et al. A simplified score to quantify comorbidity in COPD. *PloS One* 2014;9(12):e114438
- 34 Jones PW, et al. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*

- 1991;85(Suppl B):25–31
- 35 Barr JT, et al. American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire. *Clin Ther* 2000;22(9):1121–1145
- 36 Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473–483
- 37 McHorney CA, et al. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31(3):247–263
- 38 Butland RJ, et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982;284(6329):1607–1608
- 39 Solway S, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119(1):256–270
- 40 Fletcher CM. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema; an experimental study. *Proc R Soc Med* 1952;45(9):577–584
- 41 Bestall JC, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581–586
- 42 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD–2016. <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-managementprevention-copd-2016/>. Accessed September 19, 2016
- 43 Celli BR, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932–946
- 44 Han MK, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013;1(1):43–50
- 45 World Health Organization. BMI classification. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage¼intro_3.html. Accessed May 5, 2015
- 46 Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1855–1867
- 47 Checkley W, et al. Differences between absolute and predicted values of forced expiratory volumes to classify ventilatory impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016;111:30–38
- 48 Wan ES, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respir Res* 2014;15:89
- 49 Ogden CL, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006;295(13):1549–1555
- 50 Garcia-Rio F, et al. Impact of obesity on the clinical profile of a population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2014;9(8):e105220
- 51 Rodriguez DA, et al. Determinants of exercise capacity in obese and non-obese COPD patients. *Respir Med* 2014;108(5):745–751
- 52 Launois C, et al. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2012;12:61
- 53 Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD 2005;2(1):75–79
- 54 Polkey MI, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(4):382–386
- 55 Morgan OW, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PloS One* 2010;5(3):e9694
- 56 Hauck K, Hollingsworth B. The impact of severe obesity on hospital length of stay. *Med Care* 2010;48(4):335–340
- 57 de Torres JP, et al. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic. *Chest* 2005;128(4):2012–2016
- 58 Cote CG, Chapman KR. Diagnosis and treatment considerations for women with COPD. *Int J Clin Pract* 2009;63(3):486–493
- 59 Kanner RE, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):956–961
- 60 Di Marco F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006;100(10):1767–1774
- 61 Breyer MK, et al. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pivotal role of leptin. *Respir Med* 2011;105(7):1046–1053
- 62 Bastard JP, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(1):4–12
- 63 Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol* 2010;108(3):744–753

64 Broekhuizen R, et al. Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir*

Med 2005;99(1):70-74

circumference, and BMI: impact of race/ethnicity. *Obesity* 2008;16(3):600-607

65 Carroll JF, et al. Visceral fat, waist



肥胖对中至极重度 COPD 患者的影响

Allison A. Lambert, MD; Nirupama Putcha, MD; M. Bradley Drummond, MD; Aladin M. Boriek, PhD; et al.