

· 诊疗方案 ·

肺功能检查指南——肺弥散功能检查

中华医学会呼吸病学会肺功能专业组

一、概述

肺弥散功能是指某种肺泡气通过肺泡-毛细血管膜(由肺泡上皮及其基底膜、肺泡毛细血管内皮及其基底膜以及 2 个基底膜之间的结缔组织所构成)从肺泡向毛细血管扩散到血液,并与红细胞中的血红蛋白(Hb)结合的能力。在肺泡-毛细血管膜中进行交换的气体主要是氧气(O_2)和二氧化碳(CO_2)。由于直接计算氧气的弥散量需测定肺毛细血管血氧平均分压,方法复杂;而一氧化碳(CO)与血红蛋白的结合力比 O_2 大 210 倍,生理范围内的氧分压不是一个主要干扰因素;除大量吸烟者外,正常人血浆中一氧化碳含量几乎为零,便于计算检查中一氧化碳的摄取量;而且,一氧化碳在转运过程中极少溶解在血浆中,所以一氧化碳成为测定肺弥散功能的理想气体。1915 年, Krogh^[1] 根据弥散原理,最先提出用一氧化碳测定肺弥散量(D_LCO)。

利用一氧化碳进行肺弥散功能检查有许多不同的方法^[2-4],包括一口气呼吸法、一氧化碳摄取法、恒定状态法、重复呼吸法^[5]以及最近发展的操作简单无须屏气的内呼吸法^[6],但以 Ogilvie 等^[7]建立的一口气呼吸法肺一氧化碳弥散功能(D_LCO single-breath method, D_LCO-sb)最为常用,本指南主要介绍 D_LCO-sb 的检查标准。

二、肺弥散功能检查的适应证与禁忌证

1. 适应证:(1)辅助诊断、定量评价和随访累及肺间质的疾病,如间质性肺疾病、肺气肿、肺水肿、肺部肿瘤等引起肺泡-毛细血管膜间弥散障碍或通气-血流比率失衡的疾病^[8-11]。(2)鉴别肺气肿是否合并弥散功能障碍。(3)呼吸困难或活动后气促查因、不明原因低血氧、怀疑有肺损伤或毁损肺的患者,尤其有肺总量减少,限制性肺通气功能障碍者应进一步了解肺弥散功能。(4)胸部外科手术或有呼吸系统相关疾病的手术患者术前风险评估及术后变化监测^[12]。(5)评价系统性疾病的肺部受累,如结缔组织病、糖尿病、血液系统疾病等。(6)评价化疗药物及其他药物对肺的影响,监测药物及其他干预性治疗的反应,评估心肺疾病康复治疗的效果^[13]。(7)运动、高原、航天及潜水等医学研究^[14-15]。(8)公共卫生流行病学调查。(9)职业性肺疾病劳动鉴定。

2. 禁忌证:(1)严重气短、剧烈咳嗽、配合欠佳等不能配合屏气,最大屏气时间低于 7 s^[2]。(2)肺活量过小,如 $< 1 L$ ^[2]或呼气死腔气量未能完全排空。(3)重度贫血(血红蛋白 $< 30 g/L$)

三、肺弥散功能检查方法和步骤

(一)检查前准备

1. 检查仪器的准备:(1)检查仪器的质量控制标准:选用能满足一定技术质控标准^[2]的肺功能仪,包括肺量计^[16]、呼出气体采集系统、气体分析仪、标配测试气体和记录仪系统。气体分析仪主要分为热传导、电化学和红外线 3 种类型,使用单一样品气体分析仪的系统通常只能提供实时的容积变化曲线;而使用红外线快速气体分析仪的系统,不但可以在检查全程实时显示一氧化碳和指示气体的浓度变化,而且如能保证死腔量完全排空,通过自动化采样容积调整,甚至可以检测到 VC 小于 1 L 的儿童或严重限制性疾病患者的 D_LCO ^[2,17-21]。仪器自检包括气路阻力、阻断阀相应敏感度、计时器等,检查仪器技术质控标准见表 1^[2]。检查仪器校准质量控制标准见表 2^[2],主要包括:①在每次检查之前,气体分析仪必须做零点校正;②每天开机后都必须做环境、容积和气体校准:仪器预热后先做室温、室压、湿度、环境大气压、水蒸气饱和气体状态(BTPS)的环境校准(日间室温变化较大的实验室需做适时校准);再做容积校准,推荐用 3.0 L 定标筒,确证该肺功能仪容积或流量测试正常;最后做气体校准,详见测试气体准备部分;③每周或者怀疑 D_LCO 检查有问题时,先对仪器进行漏气检查,然后用 3 L 定标筒模拟 D_LCO 检查,数据应该接近 0,最后进行正常人测试,如果正常人 D_LCO 超出 10% 以上,则联系专业工程人员来检查与维护;④每季度进行气体分析仪线性响应自检和计时器精度检查;⑤保存仪器校准记录,正常人的测试结果及日期应记录在科室日志中以备查看。(2)测试气体准备:配备标准测试气体包括一氧化碳和指示气体^[22](如氦气、甲烷、乙炔等),由于不同实验室所用的气体分析仪不同,各实验室工作人员应详细了解使用的气体分析仪及测试气体,只有通过测试气体浓度校准后才能给受试者做检查。测试气体成分根据各仪器产品的使用标准配制。在海平面水平,测试气体成分一般包括约 21% 氧气和 0.3% 一氧化碳。若海拔较高,则应相应地提高吸入 O_2 的浓度使吸入气体的氧分压(PIO_2)增加^[2,15]或采用高原地区 D_LCO 校正预计值公式。(3)感染控制:应防止受试者之间及与操作者之间的交叉感染,加强通风和使用肺功能检查专用的呼吸过滤器可有效减少交叉感染的发生。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.03.003

基金项目:十二五国家科技发展计划项目(2012BAI05B01, 2013BAI09B09, 2015BAI12B10)

通信作者:周明娟, Email: 1925351496@qq.com; 郑劲平, Email: jpzhenggy@163.com

表 1 检查仪器技术质控标准

项目	标准
肺量计	符合 ATS/ERS 标准,精确度: $\pm 0.5\%$
气体分析仪	气体浓度精确度: $\pm 0.5\%$
气路阻力	在 6 L/s 流速气体通过时 $< 1.5 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
阻断阀敏感性	在 6 L/s 流速气体通过时 $< 10 \text{ cmH}_2\text{O}$
计时器	$\pm 1.0\%$ (即 10 s 允许有 100 ms 的误差)
管道/阻断阀死腔	$< 0.350 \text{ L}$

注: $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$

表 2 检查仪器校准质量控制标准

项目	最小周期	措施
气体分析仪零点校准	每人	每次检查前做一次
环境校准	每天	开机预热完成后,质控要求同肺量计
容积校准	每天	环境校准完成后,质控要求同肺量计
气体校准	每天	容积校准完成后,气体浓度: $\pm 0.5\%$
正常人测试	每周	最好是肺功能室同一工作人员
气体分析仪线性响应	每季度	仪器自检
计时器精确度	每季度	用秒表进行机械检查

2. 受试者准备: (1) 准确测量身高和体重; 胸廓畸形的受试者, 如脊柱后凸者, 可通过测量指间距离来估算身高; 让受试者背靠墙, 尽量展开双臂, 测量两手中指之间的距离, 即为指间距。 (2) 检查前应详细询问受试者病史, 并了解其血红蛋白值, 以便进行血红蛋白校正之时使用。避免任何影响受试者肺毛细血管血容量及弥散能力的因素: 如检查前 2 h 应避免饱餐和剧烈运动; 停止吸烟至少 24 h, 吸烟者应在检查报告中注明吸烟情况及时间; 停止喝酒至少 4 h; 对于吸氧的受试者, 在情况许可的范围内建议检查前至少停止吸氧 10 min, 如果病情不允许停止吸氧, 应在检查报告中注明吸氧情况^[21]。 (3) 受试者检查前至少休息 5 min, 并在整个检查过程中保持坐位并尽量避免运动, 建议让受试者坐在有靠背且稳固的椅子上。检查时受试者应挺胸坐直不靠背, 双脚着地不跷腿, 头保持自然水平或稍微上仰, 切勿低头弯腰俯身。正确的坐姿有助于受试者获得最大的呼吸量。如果受试者取站位或卧位进行检查, 应在检查报告中说明。 (4) 肺弥散功能检查前应先准确测定受试者的肺活量或用力肺活量, 这是确定受试者在肺弥散功能检查中吸气容量是否充分的重要判断标准。 (5) 操作者应向受试者详细介绍检查动作, 并亲自示范指导受试者依次练习呼气、深吸气、屏气、呼气等动作, 包括呼吸动作的幅度和速度。正式开始检查前受试者应熟悉并掌握这些呼吸动作, 并能根据操作者的指令连贯完成。如有条件, 亦可采用播放演示录像的方式, 让受试者接受更为全面的指导, 有助于受试者更快速地掌握动作要领。

(二) 检查方法和步骤

受试者夹上鼻夹、口含咬嘴后平静呼吸 4~5 个周期, 待潮气末基线平稳后, 指导其呼气完全至残气量位, 然后令受试者快速均匀吸气完全至肺总量位, 建议 2 s 内完成吸气, 气道阻塞者应在 4 s 内完成吸气, 接着屏气 10 s, 最后均匀持续中速呼气完全至残气量位, 建议在 2~4 s 内完成呼气^[2,17,21]。

(三) 肺弥散功能检查指标

1. $D_L\text{CO}$ 和肺一氧化碳弥散因子 ($T_L\text{CO}$): $D_L\text{CO}$ 是指一氧化碳在单位时间 (1 min) 及单位压力差 (1 mmHg 或 0.133 kPa) 条件下从肺泡转移至肺泡毛细血管内并与血红蛋白结合的量 (ml 或 mmol), 其单位是 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ 或 $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$, 是反映肺弥散功能的主要指标^[21,23]。因为肺弥散能力不仅受毛细血管膜的影响, 也受毛细血管血流的影响, 因此有学者提出用转移因子 (T_L) 代替弥散量 (D_L), 检测方法、单位、意义与 $D_L\text{CO}$ 相同^[17]。

2. 肺泡容量 (V_A): 吸入气量中能达到肺泡并进行气体交换的容量, 用于估算肺内一氧化碳能够扩散并通过肺泡毛细血管膜的肺容积, 其单位是 L, 正常受试者 V_A 近似等于 TLC 减去死腔气量。

3. $D_L\text{CO}$ 与肺泡容量比值 ($D_L\text{CO}/V_A$): 也称单位肺泡容积的弥散量或比弥散量, 由于弥散量受肺泡容量影响, 肺泡容量减少可导致 $D_L\text{CO}$ 减少, 因此评价弥散功能时应该考虑受试者的肺泡容量 (V_A), 以排除肺容积对弥散量的影响, 临床上常用 $D_L\text{CO}/V_A$ 作校正。 $D_L\text{CO}/V_A$ 更容易区分肺部与肺外的病理生理改变。但由于 $D_L\text{CO}$ 与 V_A 的关系不是线性且显著小于 1:1, 因此不能准确校正容量的影响^[21,23]。

4. 每升肺泡容积的一氧化碳弥散量 (KCO 或 Krogh 因子): 其单位是 $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$, 意义同 $D_L\text{CO}/V_A$ ^[21]。

5. 校正后 $D_L\text{CO}$ 值 ($D_L\text{CO}_c$), 常用血红蛋白、 PIO_2 和碳氧血红蛋白 (COHb) 进行校正。

四、肺弥散功能检查质量控制与注意事项

(一) 肺弥散功能检查质量控制

1. 检测过程中需要先呼气至残气量位然后快速均匀吸气。吸气不完全会影响一氧化碳的摄入, 建议吸气容量不少于 85% 肺活量 (VC); 吸气时间不超过 2.5 s (健康受试者) 或不超过 4.0 s (气道阻塞者)。为保证受试者足够的吸气容量, 必须让其先尽可能呼气到残气量位。通过实时呼气时间-容量曲线监测, 当该曲线显示呼气容量不再改变而呈平台位时, 可指导受试者快速吸气。吸气速度过慢会影响测试气体在肺内的充分平衡和弥散而导致弥散量下降; 如果受试者达到 85% VC 的吸气时间大于 4.0 s, 应该在检查报告中注明^[24-25]。

2. 在肺总量位屏气时间通常为 10 s。屏气时间过短使气体在肺内弥散时间不足而致弥散量下降; 屏气时间过长则令部分受试者不能完成或引起不适。大部分肺功能检查仪器在屏气检查时呼气口阀门关闭而利于受试者屏气, 但同时应注意避免受试者故意呼气使气道内压力增大。对某些受

试者确实不能达到屏气时间标准,但临床也确需了解肺弥散功能指标,可依据病情需要缩短屏气时间,但不可少于 7 s,在检查报告中必须注明屏气时间以便提供临床参考。

3. 呼气时间应控制在 2.0~4.0 s 内,建议不超过 4 s。呼气过快或过慢会影响呼出气体的采样。注意整个检查过程中都不能让受试者快速用力呼气,尤其需要提醒受试者呼气要平滑、无犹豫和中断。

(二) 肺弥散功能检查可接受性、重复性及检查次数标准

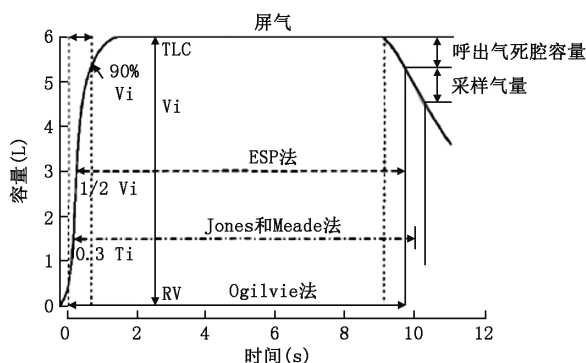
1. 可接受的 D_LCO 检查标准可归纳为:①吸气容量 > 85% 肺活量 (VC), 在 2.5 s (健康人) 或 4.0 s (气道阻塞受试者) 内完成;②平稳的屏气时间为 (10 ± 2) s, 应无漏气、无穆勒 (Muller, 在声门关闭情况下用力吸气, 使胸腔内负压增加) 和瓦耳萨尔瓦 (Valsalva, 在声门关闭情况下用力呼气, 使胸腔内正压增加) 动作^[26];屏气时的肺内压应接近大气压, 让受试者在屏气时放松即可, 一些肺功能仪中有口压监测功能, 当监测屏气过程中压力变化超过 ± 3 kPa 时, 此次测试无效;③呼气时间 < 4.0 s, 能排除死腔气量并有恰当的肺泡气采样。

2. 重复性及检查次数: 检查次数由操作者依据受试者情况和配合程度决定, 至少测定 2 次, 一般 < 5 次。最佳 2 次间 D_LCO 相差 $< 3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$, 或在最大值的 10% 之内。如受试者未能达到检查要求, 取最高 2 次测定值的平均值。

(三) 肺弥散功能检查参数的设定和计算标准

1. 吸气时间: (1) 吸气起始时间的定义: 可参考呼气外推容量测定的方法计算 [详见《肺功能检查指南 (第二部分)——肺量计测定》^[16]]; (2) 吸气终末时间的定义: 由于准确判断吸气终止并不容易, 可取达到 90% 吸气容量的时刻为吸气终止时间。

2. 屏气时间: 常用的屏气时间计算方法有 Ogilvie 法^[6] (传统方法, 应用最为广泛, 从吸气开始到肺泡气样本收集开始的时间)、Jones 和 Meade 法 (从吸气时间的 30% 开始到呼气采样 50% 的时间) 和流行病学标准计划 (ESP) 法 (50% 吸气容量开始到肺泡样本开始收集的时间) 等 (图 1)^[24]。采用 Ogilvie 法计算屏气时间, 采样时间增加可使 D_LCO 增加,



注: Vi: 吸气容量; Ti: 吸气时间; TLC: 肺总量; RV: 残气量

图1 屏气时间的计算方法

但对 Jones 和 Meade 法计算无明显影响^[24]。Jones 和 Meade 法计算屏气时间不仅从理论上考虑了吸气和呼气时间对弥散的影响, 而且这种方法可以反映吸气流速低至 1 L/s、屏气时间短至 5 s、呼气流速低至 0.5 L/s 的情况, 建议采用。

3. 呼气时间: 从呼气至分析气体采样完成的时间, 一般应在 4 s 内完成。

4. 分析气体采样时间: 一般 < 3 s。

5. 呼出气死腔气量: 一般取 0.75~1.0 L, 若受试者肺活量 < 2.0 L, 则呼出气死腔气量取 0.5 L, 但应在结果报告中注明。红外线气体分析仪连续采样分析技术可通过指示气体明确标出死腔气量 (图 2)^[24], 其计算更为准确, 对受试者的 VC 要求减少。

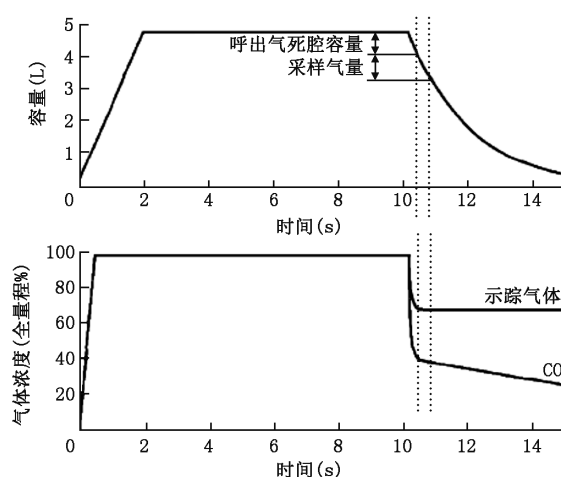


图2 连续采样分析技术通过示踪气体的拐角点明确标出呼气死腔气量

6. 分析气体采样量: 一般为 0.5~1.0 L, 采样气量过少会影响肺弥散功能的测定值, 对于一些快速红外线气体分析仪可以做到数十毫升。

7. 肺泡气量计算: 由于 D_LCO 反映的是肺泡气的一氧化碳摄取, 因此需测定 V_A , V_A 估测的是分布并通过肺泡毛细血管膜转运的肺的气体容量, 正常人应当近似等于用体描测出的肺总量与估测的死腔量之差。

8. 死腔容积 (VD): 主要由 2 部分组成, 仪器死腔容积 (咬嘴、过滤器、连接管道等) 和生理死腔容积 (在传导性气道中未参与气体交换的容积)。仪器死腔容积应该由厂商注明, 若受试者采用呼吸过滤器, 则过滤器的死腔容量必须记录, 建议整个检查系统的死腔容积 (包括过滤器) < 350 ml, 若采用连续采样分析技术, 通过指示气体标出的死腔气量则包括了呼吸过滤器的死腔容量。有很多种方法可以估算生理死腔容积, 一种是规定生理死腔为 150 ml (不适用于儿童), 另一种通过公式 $2.2 \text{ ml} \times \text{体重 (kg)}$ 计算 (不适用于肥胖人群)^[2]。

(四) 肺弥散功能检查的注意事项

1. 整个检查过程必须保证无漏气, 特别需注意口角和呼气阀无漏气。

2. 吸气流速取决于吸气回路阻力和吸气阀的敏感性,以及受试者用力程度和气道通畅性。吸气流速过低、时间过长可使 D_LCO 下降^[27]。

3. 屏气方法不当对 D_LCO 也有较大影响,深吸气后提醒受试者应放松声门或继续保持吸气动作。

4. 在整个吸气、屏气及呼气动作中注意不要出现顿挫或梯级样的呼吸动作。

5. 吸入氧浓度会对 D_LCO 有影响,如受试者气促明显或合并有呼吸衰竭时需要持续吸氧使吸入氧浓度增加可造成 D_LCO 下降,检查时吸入气体的浓度在 ERS 和 ATS 有所不同,ERS 建议用 17% 的吸入氧浓度^[4],ATS 则建议用 21% 的吸入氧浓度^[3]。

6. 重复检查至少应间隔 4 min,气道阻塞受试者可能需要更长的时间(>10 min),以保证受试者肺内剩余的测试和标示气体得以全部排空。检查间隔中应尽量保持坐位并避免运动,做数次深呼吸动作有助于促进排出测试气体而缩短间隔时间。如采用连续指示气体测试技术可检测吸入的测试气体是否排空,指示气体浓度应少于全量程的 1%。

7. 若用采样袋收集呼出气体,须注意检查前采样袋内的空气必须抽空,否则呼出气体会被稀释而影响结果。采样袋死腔容量应<2%采样气量或 10 ml(取最大值)。

8. 有些受试者尽管尽了最大努力和多次检查,但仍不能满足以上理想的检查标准,则应在结果报告中详细说明不符合检查标准的情况,提醒医师对结果的判断。

(五)肺弥散功能检查结果校正

血红蛋白、 PIO_2 和 COHb 等异常可影响肺弥散功能的结果,因而需进行校正^[12,28],并应以 D_LCO 校正值来判读正常与否,并在检查报告中注明^[29-33]。

1. 血红蛋白校正:有影响血红蛋白倾向的因素(如血液病或慢性肾功能不全及失血等引起的贫血等)均可导致 D_LCO 下降。这是由于血液中血红蛋白下降,使吸入气体在弥散过程中不能充分与其结合,造成红细胞膜内外血液与肺泡中气体分压差下降。并不是真正的肺泡-毛细血管膜气体交换效率降低,因此血红蛋白的校正特别重要。15 岁以上成年男性(假设其血红蛋白<14.6 g/L)的 D_LCO-Hb 校正预计值 = D_LCO 预计值 $\times [1.76 \text{ Hb}/(10.22 + \text{Hb})]$;15 岁以下男孩和成年女性(假设其血红蛋白<13.4g/L)的 D_LCO-Hb 校正预计值 = D_LCO 预计值 $\times [1.76 \text{ Hb}/(9.38 + \text{Hb})]$ 。重度贫血者不宜进行弥散功能检查。

2. PIO_2 校正:对于需要吸入高浓度氧的患者或者在高原状态下吸入氧分压水平较低等情况下,应进行 D_LCO 检查都要校正。 PaO_2 每改变 1 mmHg, D_LCO 改变约 0.35%; PIO_2 每改变 1 mmHg, D_LCO 改变约 0.31%。假设海平面肺泡氧分压为 100 mmHg, D_LCO 校正预计值公式如下: $D_LCO - PaO_2$ 校正预计值 = D_LCO 预计值/ $[1.0 + 0.0035(PaO_2 - 100)]$;假设海平面的吸入氧分压为 150 mmHg,对于高原地区 D_LCO 校正预计值公式如下: $D_LCO-PIO_2$ 校正预计值 = D_LCO 预计值/ $[1.0 + 0.0031(PIO_2 - 150)]$

3. COHb 校正:COHb 会通过两种途径影响 D_LCO :一是占用部分血红蛋白,类似贫血改变;二是改变一氧化碳在血液中的分压,降低一氧化碳从肺泡中向血液转移的驱动压。建议吸烟者检查当天不要吸烟。对于重度吸烟者或一氧化碳含量超标地区的人群检查 D_LCO 时,建议进行 COHb 校正。COHb 改变在 2% 以内时不需要进行校正, $D_LCO-COHb$ 校正预计值 = D_LCO 预计值 $\times (102\% - \text{COHb}\%)$ 。

五、肺弥散功能检查结果判断

肺弥散功能检查结果的参考值受多种因素影响,如年龄、身高、体重、性别、种族、体力活动或工种、生存环境、吸烟、血红蛋白、运动及体位等。目前有众多的以不同人群为受试对象而建立的参考值预计方程,选取恰当的预计值是正确诊断的前提条件。选用预计方程时还应注意适用的年龄范围,超过该范围误差增大。各实验室应尽量选取与其相适应(如地区、种族、工种、检查方法等相似)的正常参考值。如选用国外预计值,应考虑加用校正系数^[34]。

肺弥散功能检查结果是否正常,需与正常预计值进行比较,判断是否在正常范围,正常范围通常以 95% 人群可达到的数值为界,即预计方程的 95% 可信区间,高于这个最低临界值视为正常,此值称为正常值下限(LLN)。理论上 LLN 是判断肺弥散功能结果最可靠的标准,但计算 LLN 较为繁琐,所以为了临床应用的方便起见, D_LCO 、 D_LCO/V_A 等指标直接以预计值的 80% 为 LLN,低于该值视为异常^[35]。

肺弥散功能损害严重程度分级^[21,24,34]:(1)正常: D_LCO 占预计值% $\geq 80\%$ 或 LLN;(2)轻度障碍: $60\% \leq D_LCO$ 占预计值% < 80% 或 LLN;(3)中度障碍: $40\% \leq D_LCO$ 占预计值% < 60%;(4)重度障碍: D_LCO 占预计值% < 40%。

六、肺弥散功能检查的临床应用

凡能影响肺泡毛细血管膜面积与厚度、肺泡毛细血管床容积、通气血流不匹配以及一氧化碳与血红蛋白反应者,均能影响 D_LCO ,使测定值降低或增高。应该指出的是,弥散功能障碍极少是唯一的生理异常。疾病过程中,肺泡膜增厚或面积减少总会导致通气与毛细血管血流的不均^[29-33,36-37]。

(一) D_LCO 增加的病理生理状态或疾病

能使肺毛细血管流量增加,使正常情况下很少开放的肺毛细血管开放的生理或病理状态,均能使弥散量增加。如:世居高原、运动、平卧体位、肥胖、部分左向右分流的先天性心脏病、部分早期的左心衰竭、早期的红细胞增多症及部分弥漫性肺泡出血等均可引起 D_LCO 增加^[21]。

(二) D_LCO 减少的病理生理状态或疾病

弥散距离增加,如间质性肺疾病、肺水肿;肺泡破坏引起的肺毛细血管床减少导致弥散面积减少,如肺气肿、肺叶切除术后等;肺血管病,如肺动脉高压、肺血管炎、肺栓塞等;贫血等引起血红蛋白水平下降;少数过度肥胖、右心衰竭、红细胞增多症及弥漫性肺泡出血等均可引起 D_LCO 下降。此外一些肺外疾病,如糖尿病、肾功能不全、甲亢、化疗药物及抗心律失常药物的长期使用也会造成 D_LCO 的降低^[21,32-33,38-40]。

(三)其他因素对肺弥散功能结果的影响

1. 人体因素:弥散量与身高、体表面积呈正相关,与年龄呈负相关。

2. 日间变异: D_LCO 可有日间变异,一般上午较高,下午及傍晚减少,可能与结合一氧化碳浓度和血红蛋白浓度改变有关。

3. 月经周期:月经前最高,经后第 3 天最低,据报道差别可达 13%,目前还不明确这种改变的机制,可能与血红蛋白的周期性改变或荷尔蒙对呼吸肌的影响有关。

4. 喝酒:血液中酒精浓度的增加可降低 D_LCO 量^[41]。

5. 吸烟:因香烟烟雾中含有较多一氧化碳,使肺内一氧化碳含量增加,吸烟者 COHb 升高,影响检查时一氧化碳与血红蛋白结合,导致 D_LCO 可逆性急剧下降^[42-43],此时需注意与长期吸烟者所致肺泡结构破坏而引起的 D_LCO 下降相鉴别。

6. 动作和体位:Muller 动作增加 D_LCO ,Valsalva 动作减少 D_LCO ,卧位较坐位 D_LCO 增高,立位较坐位 D_LCO 降低^[21]。

7. 支气管舒张剂:慢性阻塞性肺疾病患者吸入支气管舒张剂后 D_LCO 可能会增加,如果是舒张后的肺弥散功能检查结果,应该在报告中注明。

撰写组专家(按姓氏汉语拼音顺序排列):高怡[广州医科大学附属第一医院广州呼吸疾病研究所(呼吸疾病国家重点实验室、呼吸疾病国家临床医学研究中心)];韩江娜(中国医学科学院北京协和医院);蒋雷服(南京医科大学第一附属医院);李琦(首都医科大学附属北京胸科医院);梁斌苗(四川大学华西医院);刘志军(中南大学湘雅二医院);逯勇(首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所)、阙呈立(北京大学第一医院);宋元林(复旦大学附属中山医院);孙铁英(卫生部北京医院)、孙兴国(国家心血管病中心心肺功能检测中心);汪涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院);王惠妩(新疆医科大学第一附属医院);谢燕清[广州医科大学附属第一医院广州呼吸疾病研究所(呼吸疾病国家重点实验室、呼吸疾病国家临床医学研究中心)];杨文兰(上海市肺科医院);赵桂华(河南省人民医院);赵海涛(沈阳军区总医院);郑劲平[广州医科大学附属第一医院广州呼吸疾病研究所(呼吸疾病国家重点实验室、呼吸疾病国家临床医学研究中心)];周明娟(广东省中医院)

参 考 文 献

- [1] Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man[J]. J Physiol, 1915, 49:271-296.
- [2] Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung[J]. Eur Respir J, 2005, 26(4):720-735.
- [3] American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique: 1995 update[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(6 Pt 1):2185-2198.
- [4] Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society[J]. Eur Respir J, 1993, 16:41-52.
- [5] 刘清霞,郑劲平,谢燕清. 一口气法与重复呼吸法测定肺弥散功能的比较[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(7):510-515.
- [6] 何晓琳,刘志,于润江. 单口呼吸法及内呼吸法弥散功能测定在临床应用的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000(12), 12:25.
- [7] Ogilvie CM, Forste RE, Blakemore WS, et al. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide[J]. J Clin Invest, 1957, 36(1 Part 1):1-17.
- [8] 宋淑菊,马骥良,潘丽恩,等. 类风湿关节炎患者肺间质病变的临床研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(2):81-85.
- [9] 李志平,黄毓东,谢灿茂,等. 系统性红斑狼疮患者的肺功能改变及其相关因素研究[J]. 临床医学, 2000, 20(8):33-34.
- [10] 陈桥丽,安嘉颖,谢燕清,等. 肺泡蛋白沉着症肺功能检查特点:附 27 例分析[J]. 国际呼吸杂志, 2008, 28(17):1042-1045.
- [11] 张国红,操敏. 肺癌患者弥散功能特点及临床意义探讨[J]. 中国肺癌杂志, 2002, 5(3):207-210.
- [12] 周明娟,郑劲平. 胸部手术前肺功能评估[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(6):477-479.
- [13] 周明娟,许银姬,林琳,等. 无氧阈在慢性阻塞性肺疾病运动康复治疗制定中的价值[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 28(8):717-719.
- [14] 黄献章,栾湘宁,丁思权. 飞行员肺弥散功能 100 例分析[J]. 中华航空医学杂志, 2005, 2(1):33-35.
- [15] 杨昆豫,刘斌,邓峥. 不同海拔肺弥散功能分析[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 4(6):868-869.
- [16] 中华医学会呼吸病学会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第二部分)——肺量计检查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(7):1-6.
- [17] 穆魁津,林友华. 肺功能测定原理与临床应用[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1992.
- [18] 郑劲平. 肺功能检查研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(8):591-593.
- [19] 何权瀛. 规范肺功能检查技术提高肺功能检查水平[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(12):793-795.
- [20] 朱蕾,李丽. 常规肺功能的测定仪器和测定原理[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(2):158-160.
- [21] 郑劲平,陈荣昌. 肺功能学-基础与临床[M]. 广东:广东科技出版社, 2007:130-147.
- [22] 黄绍光,邵胜利,潘玉明. 弥散功能测定中氮和甲烷二种惰性气体应用的比较[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(1):44.
- [23] 周明娟,郑劲平. 肺功能检查的临床实用方法指标及含义[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(8):575-577.
- [24] 郑劲平. 一口气呼吸法肺弥散功能测试的质量控制及注意事项[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(10):723-725.
- [25] 李丽,杨延杰,宋元林. 功能残气量和肺一氧化碳弥散量测定的技术规范及质量控制[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10):794-796.
- [26] Smith TC, Rankin J. Pulmonary diffusing capacity and the capillary bed during Valsalva and Muller maneuvers[J]. J Appl Physiol, 1969, 27(6):826-833.
- [27] 赵新合,王金平,赵志强. 吸入气量对肺弥散功能测定结果的影响[J]. 激光杂志, 2009, (4):53.
- [28] Viegi G, Baldi S, Begliomini E, et al. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide: effects of adjustment for inspired volume dead space, carbon dioxide, hemoglobin and carboxyhemoglobin[J]. Respiration, 1998, 65(1):56-62.
- [29] 蒋雷服. 弥散功能测定及结果评估[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(8):584-586.

- [30] 朱蕾,董利民. 肺功能诊断[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(3):235-237.
- [31] 郑劲平. 肺功能检查临床意义和诊断思路[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(8):569-574.
- [32] 王金平,贾巨才. 肺弥散功能正常值及临床应用探讨[J]. 第三军医大学学报, 1997, 19(1): 52-54.
- [33] 朱蕾,刘又宁,于润江. 临床肺功能[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:254-262.
- [34] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests[J]. Eur Respir J, 2005, 26(5):948-968.
- [35] Zheng JP, Zhong NS. Normative values for pulmonary function testing in Chinese adults[J]. Chin Med J, 2002, 115(1):50-54.
- [36] 高蓓兰,刘锦铭,杨文兰,等. 稳定期 COPD 患者肺膜弥散和肺毛细血管床容量的改变[J]. 上海交通大学学报·医学版, 2007, 27(7): 876-878.
- [37] 冯源,李亚真,陈德才. 影响中老年人肺弥散功能的多因素分析[J]. 南京医科大学学报, 1994, 14(4):565-567.
- [38] 鲁力立,张洪胜. 肺弥散功能指标 D_LCO , K_{co} 在肺疾病诊断中应用价值探讨[J]. 航天医学与医学工程, 1995, 8(4): 246-249.
- [39] 高维新. 肺泡动脉氧分压差对肺弥散功能判定的临床应用[J]. 天津医药, 1998, 26(12):742-743.
- [40] 荆志成,徐希奇,吴艳. 肺动脉高压患者肺功能特点分析[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(1): 3-6.
- [41] Peavy HH, Summer WR, Gurtner C. The effects of acute ethanol ingestion on pulmonary diffusing capacity[J]. Chest, 1980, 77(4): 488-492.
- [42] 阎日成,王秀云. 血红蛋白下降,吸烟对肺一氧化碳弥散功能的影响[J]. 肿瘤研究与临床, 2002, 14(5): 252-253.
- [43] 宋玉,李文扬,苏新明. 吸烟和被动吸烟对肺通气和肺弥散功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(21): 3344-3345.

(收稿日期:2014-08-26)

(本文编辑:吕小东)

· 本专业在国外发表的重要论文简介 ·

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶介导骨形态发生蛋白 4 引起大鼠肺动脉平滑肌细胞内经典瞬时受体电位通道蛋白 1 和 6 上调

江倩 付欣 田丽春 陈豫钦 杨凯 陈秀庆 张杰 卢文菊 王健

肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)是一类以静息状态下平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)为特征的疾病。其涉及疾病广,危害大,且缺乏有效的治疗手段。近年来对 PAH 的研究取得了较大的进展,但其发病机制仍不十分清楚。我们课题组前期研究证实骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4)介导大鼠肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cells, PASCs)中经典瞬时受体电位通道蛋白(canonical transient receptor potential, TRPC)的上调,且这是引起 PASCs 增殖的主要原因。本研究主要关注 BMP4 上调 TRPC 的信号转导通路。

我们运用人重组 BMP4 蛋白观察 BMP4 对大鼠远端 PASCs 中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH oxidase 4, NOX4)表达及活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平的影响。利用 NOX4 的小干扰 RNA 研究 NOX4 蛋白的敲除是否影响 rhBMP4 对 PASCs 中 ROS 水平, TRPC1 及 6 的上调,细胞增殖及细胞内钙离子稳态调节。结果发现,经 rhBMP4 蛋白处理后大鼠 PASCs 中 NOX4 蛋白表达

和 ROS 平均水平相对于对照组的表达量分别为 $(226.73 \pm 11.13)\%$ 、 $(123.65 \pm 1.62)\%$ 。转染了 siNOX4 后 rhBMP4 诱导的 PASCs 中的 ROS 水平显著降低。此外 NOX4 基因敲除后, rhBMP4 诱导的 PASCs 中 TRPC1、TRPC6、基础钙及钙池操纵性钙内流(store-operated calcium entry, SOCE)的上调都受到了明显的抑制。且相对于对照组 (0.216 ± 0.001) , rhBMP4 处理细胞组的细胞明显增殖 (0.416 ± 0.001) 。然而这种效应可随着 NOX4 基因的敲除而消失。但外源性的 ROS (H_2O_2 100 mmol/L, 24 h)可以逆转 NOX4 基因敲除后引起的 TRPC1、6 下调、基础钙及 SOCE 降低效应。这表明 NOX4 在 BMP4 诱导的细胞增殖和细胞钙稳态的调节中起重要介导作用。

本研究结果表明, BMP4 引起的大鼠肺动脉平滑肌细胞内 ROS 上调, TRPC1 及 6 表达的增加和细胞增殖均通过 NOX4 介导。

原文: NOX4 Mediates BMP4-Induced Upregulation of TRPC1 and 6 Protein Expressions in Distal Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. PLoS ONE (影响因子: 3.5), 2014, 9(9): e107135.

(收稿日期:2014-12-18)

(本文编辑:蔡蜀菁)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.03.004

作者单位:510120 呼吸疾病国家重点实验室(广州医科大学附属第一医院)广州呼吸疾病研究所