

孙志红, 吕秀艳, 刘金良. 定量胸部 CT 检测 Pi10 在 COPD 患者治疗反应中的预测价值[J]. CT 理论与应用研究, 2020, 29(6): 726-732. DOI:10.15953/j.1004-4140.2020.29.06.11.
SUN Z H, LV X Y, LIU J L. Predictive value of quantitative CT detection of Pi10 in treatment response of COPD patients[J]. CT Theory and Applications, 2020, 29(6): 726-732. DOI:10.15953/j.1004-4140.2020.29.06.11. (in Chinese).

定量胸部 CT 检测 Pi10 在 COPD 患者 治疗反应中的预测价值

孙志红, 吕秀艳, 刘金良✉

(沧州市人民医院医专医学影像中心, 河北 沧州 061000)

摘要: 目的: 通过定量 CT 扫描分析明确慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者随访 1 年内治疗反应的预测因素。方法: 研究对象为 113 例 COPD 患者, 患者每天接受两次吸入长效 β -激动剂和皮质类固醇联合治疗, 持续 3 个月, 随后接受药物治疗, 通过基线 CT 扫描获得肺气肿指数 (EI)、空气滞留指数 (ATI) 和假设气道周径为 10 mm 时的管壁面积平方根 (Pi10)。临床上有意义治疗反应定义为在 1 年随访中, 1 s 用力呼气量 (FEV1) 增加 ≥ 0.225 L。采用多变量逻辑回归分析来 FEV1 升高的预测因素。结果: 23 例患者 (20.4%) 出现治疗反应, 反应患者的平均 FEV1 增加为 (0.35 ± 0.11) L。在单变量分析中, 治疗反应患者和无反应患者之间 ATI、肺气肿区 ATI 和 Pi10 参数之间有显著差异 (所有 $P < 0.05$); 多变量分析显示, Pi10 是预测 FEV1 升高的唯一独立变量 (OR: 1.789, 95% CI: 1.221~2.618, $P = 0.003$)。结论: 基线定量 CT 测量 Pi10 可以预测 COPD 患者 1 年随访期的治疗反应。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 定量 CT; 肺功能

DOI: 10.15953/j.1004-4140.2020.29.06.11 中图分类号: R 814.42; R 445.3 文献标志码: A

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 特点是气流受限, 临床病程较长, 伴有肺结构改变, 包括实质破坏和小气道口径缩小^[1-2]。由于 COPD 包括肺气肿和气道炎症, 临床上很难评价其治疗反应, 目前主要采用肺功能检测, 尤其是 1 s 用力呼气量 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 和用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 值, 用于 COPD 治疗反应评估。

然而, 上述方法无法区分气流限制是由肺气肿还是气道炎症引起的^[3]。而 CT 可单独量化一次屏气中的肺气肿、气道尺寸和空气滞留, 有助于确定它们在疾病过程中的作用^[4]。Han 等^[5]报道, 定量 CT 评估结果与 COPD 恶化频率显著相关, 而与气流限制严重程度无关。

迄今为止, 很少采用 CT 扫描来评估治疗后的临床反应。因为治疗的目标是气道疾病而不是肺气肿, 最近引进的假设气道周径为 10 mm 时的管壁面积平方根 (square root of wall area of a hypothetical airway with an internal perimeter of 10 mm, Pi10), 可以准确提供评估小气道疾病的状况^[6-7]。因此, 本研究旨在通过定量 CT 扫描分析明确 COPD 患者随访 1 年治疗反应性的预测因素。

1 材料和方法

1.1 临床资料

本研究为回顾性研究，研究对象为 2016 年 1 月至 2019 年 8 月在我院确诊的 113 例 COPD 患者。入选标准：①符合慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 标准；②入院时行 CT 扫描；③入院时及随访 1 年行肺功能检测。排除标准：①任何当前其他呼吸系统疾病诊断，包括哮喘；②CT 图像不清楚；③严重感染后遗症。

研究对象平均年龄是 (64.8 ± 7.4) 岁，其中包括 106 例男性和 7 例女性。研究对象进行 GOLD 分期，I 期包括 12 例，II 期包括 61 例，III 期包括 33 例，IV 期包括 7 例。所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

确诊后，所有患者吸入长效 β -激动剂和皮质类固醇，其中长效 β 激动剂为沙美特罗 (50 μg) 或福莫特罗 (9 μg)；皮质类固醇为丙酸氟替卡松 (500 μg) 或布地奈德 (320 μg)，持续 3 个月，每日两次。然后患者接受沙美特罗/丙酸氟替卡松治疗，每天两次，持续 3 个月，在此期间，只允许添加沙丁胺醇。

1.3 胸部 CT 扫描

采用飞利浦 64 排螺旋 CT 扫描仪 (荷兰飞利浦医疗有限公司) 对所有患者在最大吸气末及最大呼气末进行胸部扫描。CT 检查时患者取仰卧位，双臂上举抱头，以从头到脚方向扫描。CT 扫描设置管电压 140 kVp，有效管电流 100 mAs，准直度 0.75 mm，层厚 0.75 mm，螺距 1.0。

采用 Coreline 软件评估全肺图像。根据 CT 数据，计算肺气肿指数 (emphysema index, EI)。气道测量在工作站上以半自动方式进行 (图 1)。

为了得到 Pi10，在绘制了不同位置的多条气道内周长的壁面积平方根后，用得到的回归线计算内周长为 10 mm 的理论气道壁面积的平方根。通过绘制双肺各节段支气管第 5~8 支的内周长和壁面积平方根，得到 Pi10 值。该软件自动检测气道管腔，将图像放大 10 倍。

为了评估气道阻塞区域，该软件使用非刚性方法对吸气和呼气 CT 图像进行联合，将呼气图像变形以匹配像素级的吸气图像，然后计算 CT 空气滞留指数 (air-trapping index, ATI)，其中 ATI 采用不同的方法进行检测，包括 ATI-856、ATI-减 1、ATI-减 2 和 ATI-肺气肿等^[8]。

1.4 肺功能检测

患者在 CT 检查前或后 1 周内进行肺功能检测，另外在随访 1 年后也进行肺功能检测。

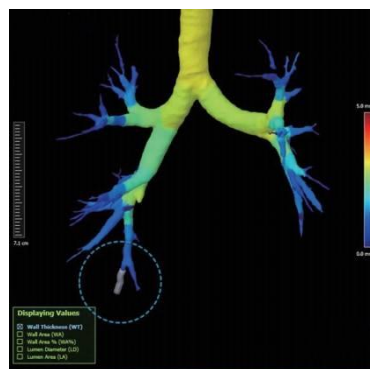


图 1 标准化小气道尺寸的测量
Fig.1 Measurement of standardized small-airway dimensions

肺功能检测包括 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 和 FVC_{25%-75%}, 以及肺对一氧化碳弥散能力 (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)。除肺功能参数外, 还评估了临床参数, 包括体重指数、6 min 步行试验测定的运动能力等。临床上有意义治疗反应定义为 1 年随访中 FEV₁ 增加 $\geq 0.225 \text{ L}$ ^[9]。根据治疗反应, 患者分为治疗反应组 ($n=23$) 和无反应组 ($n=90$)。

1.5 统计学方法

数据处理采用 SPSS 19.0 统计软件, 数据以均数 \pm 标准差或率表示。组间比较采用 t 检验或卡方检验; 采用多变量逻辑回归明确 COPD 患者治疗反应的预测因素; 采用 ROC 曲线评估多变量逻辑回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 治疗反应患者和无反应患者比较
Table 1 Comparison of treatment response patients and non response patients

项目	参数	反应组 ($n=23$)	无反应组 ($n=90$)	P 值
基本情况	年龄/岁	64.4 \pm 7.2	65.1 \pm 7.6	0.512
	男性/女性	22 : 1	84 : 6	0.376
	体重指数/ (kg/m^2)	24.4 \pm 3.3	23.5 \pm 3.1	0.094
	吸烟/ (包/年)	50.1 \pm 18.4	43.8 \pm 19.2	0.187
GOLD 分期	I 期	2	10	
	II 期	13	48	
	III 期	7	26	
	IV 期	1	6	
	FEV ₁ /%	61.2 \pm 16.6	65.7 \pm 19.2	0.203
入院肺功能检测	FVC/%	91.1 \pm 16.9	92.4 \pm 19.3	0.636
	FEV ₁ /FVC	48.5 \pm 11.4	50.2 \pm 11.7	0.394
	FEF _{25-75%}	23.7 \pm 12.3	28.6 \pm 16.3	0.487
	总肺活量/%	110.2 \pm 23.4	107.3 \pm 23.9	0.422
	肺活量/%	89.5 \pm 17.2	93.7 \pm 23.4	0.228
	余气量/%	134.6 \pm 58.2	120.6 \pm 63.1	0.195
	DL _{CO} /%	83.3 \pm 21.4	82.6 \pm 22.7	0.786
	6 min 步行距离/m	455.7 \pm 83.2	439.5 \pm 75.1	0.214
	EI	12.9 \pm 4.9	15.6 \pm 4.3	0.067
	ATI-856	40.2 \pm 9.6	40.7 \pm 10.3	0.804
入院 CT 参数	ATI-减 1	34.6 \pm 11.3	28.2 \pm 10.7	0.047
	ATI-减 2	59.4 \pm 16.3	56.7 \pm 16.6	0.596
	ATI-肺气肿	8.4 \pm 2.9	11.4 \pm 3.6	0.041
	Pi10	4.7 \pm 0.7	4.2 \pm 0.6	0.002

2 结果

2.1 治疗反应和无反应患者比较

与基线相比, 23 例 (20.4%) 患者 FEV1 升高 >0.225 L。治疗反应组和无反应组患者平均 FEV1 变化分别为 (0.35 ± 0.11) L 和 (-0.03 ± 0.16) L。两组患者间基线特征及入院肺功能检测均无统计学差异。关于定量 CT 参数, 两组间 ATI-减 1、ATI-肺气肿和 Pi10 之间存在统计学差异 (所有 $P < 0.05$)。反应组平均 ATI-减 1 值为 $(34.5 \pm 11.0)\%$, 无反应组为 $(28.3 \pm 9.6)\%$ 。反应组平均 ATI-肺气肿为 $(8.3 \pm 2.6)\%$, 无反应组为 $(11.4 \pm 3.6)\%$ 。反应组平均 Pi10 为 4.7 ± 0.7 , 无反应组为 4.2 ± 0.6 。

上述指标均有统计学差异 (所有 $P < 0.05$)。而两组患者管腔直径、管腔面积、管腔周长、支气管壁厚度和支气管壁面积无统计学差异 (表 2)。此外, 入院 FEV1 与 Pi10 之间存在显著相关性 ($P < 0.05$); 而治疗反应和 Pi10 之间也存在显著相关性 ($P < 0.05$)。

表 2 预测 COPD 患者 FEV1 升高的逻辑回归分析
Table 2 logistic regression analysis of FEV1 increase in COPD patients

变量	OR	95% CI	P 值
年龄	0.357	0.920~1.538	0.677
性别	0.841	0.729~1.084	0.356
体重指数	1.093	0.987~1.826	0.413
ATI-减 1	1.407	0.835~3.047	0.144
ATI-肺气肿	2.162	0.347~1.276	0.131
Pi10	1.787	1.220~2.619	0.003

2.2 治疗反应的预测因素

多变量逻辑回归分析显示, 年龄、性别、体重指数、ATI-减 1 和 ATI-肺气肿与治疗反应无显著相关性 (所有 $P > 0.05$), Pi10 是 COPD 患者治疗后 FEV1 升高的唯一重要独立预测因子 ($P = 0.003$) (表 2)。在 ROC 曲线分析中, Pi10 曲线下面积为 0.643 (95% CI: 0.534~0.729)。区分有治疗反应和无治疗反应的最佳截断值为 4.05 mm (敏感性 76.8%; 特异性 46.3%; 阳性预测值 27.4%; 阴性预测值 88.4%; 总准确度 52.8%) (图 2)。

典型 CT 检测如图 3 所示。Pi10 为 4.83 mm, 基线 FEV1 为 2.83 L。接受治疗后, 1 年随访 FEV1 为 3.45 L, 表明 FEV1 增加 0.62 L。

3 讨论

本研究表明, Pi10 是 COPD 患者随访 1 年治疗反应的唯一独立预测因素, 以前的研究表

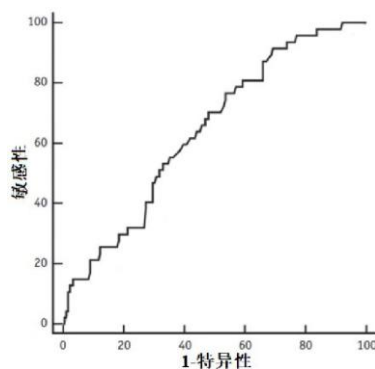
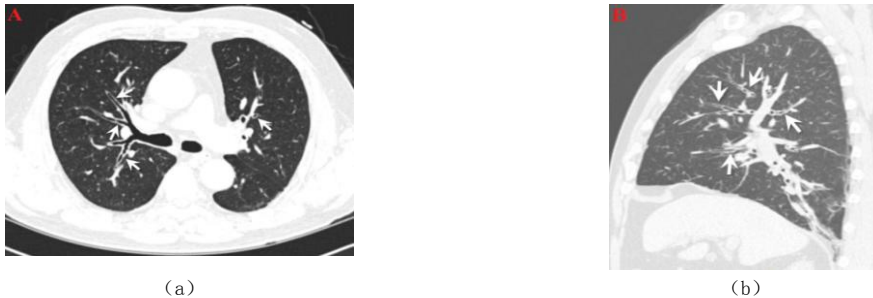


图 2 ROC 曲线分析 Pi10 和治疗反应
Fig. 2 ROC curve analysis of pi10 and treatment response

明, 半定量 CT 测定支气管壁增厚是预测治疗反应的一个指标^[10-11], 我们的结果证实了之前的发现。我们的结果表明, Pi10 能准确表示气道尺寸并帮助预测治疗结果, 而且不同于其他临床和肺功能参数。然而, ROC 分析显示 Pi10 敏感性为 76.8%, 高阴性预测值是 88.4, 该方法目前可能是识别无应答者最有效的方法, 下一步应寻求其他参数以提高性能。研究结果显示, 无反应患者平均 Pi10 明显小于反应患者。根据 Cho 等^[12]的研究, 通过 CT 检测可获得气道壁厚估计的交叉点, 治疗反应患者的气道壁厚可能比无反应患者气道壁厚更接近这一点。



注: 基线 CT 上轴位 (a) 和矢状位 (b) 图像显示双肺弥漫性支气管壁增厚 (箭头所示)。

图 3 58 岁, 男性, 患者治疗反应的典型 CT 图像

Fig.3 Typical CT images of response to treatment in 58 year old male patients

从定量 CT 中得到参数, 包括 ATI-减 1、ATI-肺气肿和 Pi10, 反映了小气道疾病的严重程度, 表明治疗反应患者和无反应患者之间存在显著差异, 而两组间的 EI 无显著差异。上述结果与以往临床观点是一致的, 即尽管慢性气道炎症可能对药物有反应, 但肺实质破坏引起的气道限制是不可逆的^[13-15], 因此提示以气道疾病为主的 COPD 可能比肺气肿为主的 COPD 更容易治疗。值得注意的是, 多变量逻辑回归分析显示定量 CT 检测的 Pi10 是随访期间治疗反应唯一独立的预测因素。虽然很难清楚地解释为什么 ATI-减 1 和 ATI-肺气肿不能区分治疗反应者和无反应者, 一种可能的解释是空气滞留区可代表治疗反应者和无反应者的小气道疾病。相反, Pi10 更能反映小气道疾病的炎症。

在本研究中, 我们试图评估将 Pi10 应用于 COPD 的可行性。如果根据 COPD 表型分别计算最佳截断值, 将不同于本研究结果。由于没有标准来确定 COPD CT 扫描的表型, 我们没有根据 COPD 表型做进一步的分析。值得注意的是, 我们试图根据 Nakano 等^[16]推荐的标准来划分受试者, 并确定本研究对象主要以肺气肿为主。

在本研究中, 治疗反应定义为从基线到随访期间 FEV1 增加大于 0.225 L。然而, 有研究表明, 与肺功能正常的人相比, COPD 患者变异性很大^[17-18]。以往研究定义 COPD 患者 FEV1 绝对变化 >0.225 L 为临床上显著意义^[19-20]。因此, 在本研究中使用这一定义可提供一个准确可靠的阈值, 从而反映 FEV1 真正的变化。

总之, 本研究表明, 采用定量 CT 方法测量标准气道尺寸 Pi10 可以帮助预测 COPD 患者对治疗的反应。

参考文献

[1] MCDONOUGH J E, YUAN R, SUZUKI M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic

- obstructive pulmonary disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(17): 1567-1575.
- [2] 陈豫钦, 王健. 慢性阻塞性肺疾病相关的肺动脉高压病理生理学研究进展[J]. *老年医学与保健*, 2018, 24(3): 229-232. DOI:10.3969/j.issn.1008-8296.2018.03.004.
- [3] FANER R, TAL-SINGER R, RILEY J H, et al. Lessons from ECLIPSE: A review of COPD biomarkers[J]. *Thorax*, 2013, 69(7): 666-672.
- [4] LEE Y K, OH Y M, LEE J H, et al. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography[J]. *Lung*, 2008, 186(3): 157-165.
- [5] HAN M K, KAZEROONI E A, LYNCH D A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: Associated radiologic phenotypes[J]. *Radiology*, 2011, 261(1): 274-282.
- [6] KIM S S, JIN G Y, LI Y Z, et al. CT quantification of lungs and airways in normal Korean subjects[J]. *Korean Journal of Radiology*, 2017, 18(4): 739-748.
- [7] 尤晓婷, 夏亭亭, 关玉宝, 等. 低剂量 CT 扫描及定量分析对慢性阻塞性肺疾病气道病变的应用研究[J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32(10): 1520-1524. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2016.10.009.
- YU X T, XIA T T, GUAN Y B, et al. Application of low-dose CT scanning and quantitative analysis in airway lesions of COPD[J]. *Journal of Practical Radiology*, 2016, 32(10): 1520-1524. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.10.009. (in Chinese).
- [8] LEE S M, SEO J B, LEE S M, et al. Optimal threshold of subtraction method for quantification of air-trapping on coregistered CT in COPD patients[J]. *European Radiology*, 2016, 26(7): 2184-2192.
- [9] HERPEL L B, KANNER R E, LEE S M, et al. Variability of spirometry in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2006, 173(10): 1106-1113.
- [10] RAVI B, SEEMA S, POOJA S. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT and spirometric indices and its correlation to clinical characteristics[J]. *African Health Sciences*, 2018, 18(1): 90-101.
- [11] UMANG S, JAYALAKSHMI T, GIRIJA N, et al. Correlation of COPD phenotypes according to HRCT findings and as per severity of illness[J]. *Chest*, 2014, 146(4): 52A.
- [12] CHO Y H, SEO J B, KIM N, et al. Comparison of a new integral-based half-band method for CT measurement of peripheral airways in COPD with a conventional full-width half-maximum method using both phantom and clinical CT images[J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2015, 39(3): 428-436.
- [13] BAYKAL T, SAMI K A, SEDA O, et al. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease using the modified bhalla scoring system for high-resolution computed tomography[J]. *Canadian Respiratory Journal*, 2013, 20(2): 91-96.
- [14] PISTOLESI M, CAMICIOTTOLI G, PAOLETTI M, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice[J]. *Respiratory Medicine*, 2008, 102(3): 367-376.
- [15] GUR M, SPINELLI E, TRIDDELLO G, et al. Chest computed tomography scores in patients with cystic fibrosis colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. *Clinical Respiratory Journal*, 2018, 12(2): 779-785.
- [16] NAKANO Y, SAKAI H, MURO S, et al. Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Incidence and contribution to lung function[J]. *Thorax*, 1999, 54(5): 384-389.
- [17] MEHRPARVAR A H, MIRMOHAMMADI S J, SOHRABI M M. Spirometric indices after bronchodilator test in obstructive lung disease[J]. *Acta Medica Iranica*, 2010, 48(4): 226-230.
- [18] LEE H, SHIN B, KANG H K, et al. Restrictive spirometric pattern and postoperative pulmonary complications following extrapulmonary surgery[J]. *Chest*, 2017, 152(4): A973.
- [19] JOO M J, AU D H, LEE T A. Use of spirometry in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and efforts to improve quality of care[J]. *Translational Research*, 2009, 154(3): 103-110.

- [20] 谢梅, 骆艳妮, 李娜, 等. 慢性阻塞性肺疾病的长期肺功能变化及影响因素[J]. 中国临床研究, 2018, 31(11): 15-18. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2018.11.003.
XIE M, LUO Y N, LI N, et al. Long term pulmonary function changes and influencing factors of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2018, 31(11): 15-18. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2018.11.003. (in Chinese).

Predictive Value of Quantitative CT Detection of Pi10 in Treatment Response of COPD Patients

SUN Zhihong, LV Xiuyan, LIU Jinliang[✉]

(Medical imaging center of Cangzhou people's Hospital, Cangzhou 061000, China)

Abstract: Objective: To determine the predictive factors for treatment responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at 1-year follow-up by performing quantitative analyses of CT scans. Methods: The subjects were 113 patients with COPD. Patients received a combination of inhaled long-acting beta-agonists and corticosteroids twice daily for 3 months and subsequently received medications according to the practicing clinician's decision. The emphysema index (EI), airtrapping indices (ATI), and hypothetical airway with internal perimeter of 10 mm (Pi10) were obtained with baseline CT scans. Clinically meaningful treatment response was defined as an absolute increase of ≥ 0.225 L in the forced expiratory volume in 1 second (FEV1) at the one-year follow-up. Multivariate logistic regression analysis was performed to investigate the predictors of an increase in FEV1. Results: Treatment response was noted in 23 patients (20.4%). The mean FEV1 increase in responders was (0.35 ± 0.11) L. On univariate analysis, the air-trapping index (ATI), ATI of the emphysematous area, and Pi10 parameter differed significantly between treatment responders and non-responders (all $P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that the Pi10 was the only independent variable predictive of an FEV1 increase (OR: 1.78; 95% CI: 1.221~2.618, $P = 0.003$). Conclusion: Pi10, an airway parameter measured by baseline quantitative chest CT, can be used to predict an increase in FEV1 of ≥ 0.225 L in patients with COPD during a 1 year follow-up period.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; quantitative computed tomography; lung function



作者简介: 孙志红 (1977—), 女, 沧州市人民医院主治医师, 主要从事 CT 在慢性阻塞性肺疾病中的应用系列研究, Tel: 0317-2139112, E-mail: sunzhihonghb@163.com; 刘金良[✉] (1981—), 男, 沧州市人民医院主治医师, 主要从事 CT 在慢性阻塞性肺疾病中的应用系列研究, Tel: 0317-2139112, E-mail: liu1306574@126.com。