

# 哮喘-慢阻肺重叠综合征研究进展

万贻麟<sup>1</sup> 石雪峰<sup>2</sup> (通讯作者)

1.青海大学临床医学院 青海 西宁 810000

2.青海省人民医院 青海 西宁 810000

**【摘要】**：哮喘-慢阻肺重叠综合征（ACOS）是一种同时具备哮喘和慢性阻塞性肺疾病（COPD）特征的异质性疾病。与仅患有哮喘或慢性阻塞性肺疾病的患者相比，他们在死亡率和发病率方面表现出更高的负担，并且该疾病的病理生理学及其作为独特疾病实体的存在尚不清楚。本文综合国内外研究，对哮喘-慢阻肺重叠综合征的流行病学、发病机制、诊断标准、治疗等方面进行阐述。

**【关键词】**：哮喘；慢性阻塞性肺疾病；哮喘-慢阻肺重叠综合征

DOI:10.12417/2705-098X.25.21.055

## 1 引言

哮喘的广泛特征是气道高反应性，这导致主要基于2型嗜酸性粒细胞炎症的可逆气流阻塞。慢性阻塞性肺疾病表现为进行性和不可逆的气流阻塞，通常由暴露于有害气体引起，主要与涉及CD8+淋巴细胞和巨噬细胞的中性粒细胞炎症有关。过去认为哮喘和慢阻肺是两种不同疾病，但在临床中能经常遇见同时表现出哮喘和COPD的患者。随着诊断技术发展，哮喘-慢阻肺重叠综合征（ACOS）逐渐被认识<sup>[1]</sup>。

最近的流行病学研究报告称<sup>[2]</sup>，ACOS的患病率在全球范围内有所不同，在普通人群中为0.9%至11.1%，在哮喘患者中为11.1-61.0%，在COPD患者中为4.2-66.0%。与单独患有哮喘或COPD的个体相比，ACOS患者表现出更大的症状负担、更差的生活质量、更频繁和更严重的呼吸恶化，以及随着时间的推移肺功能更快下降。

## 2 发病机制

ACOS的发病机制尚未完全明确，可能与遗传、环境、免疫炎症等多种因素相互作用有关。以下从多个方面详细阐述其发病机制<sup>[3]</sup>。

### 2.1 遗传

(1) 基因多态性：某些基因变异可能增加ACOS的发病风险，例如：TH2型免疫相关基因：如IL-4、IL-5、IL-13等细胞因子基因多态性，可能增强哮喘相关的过敏性炎症反应。COPD相关基因：如 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏、基质金属蛋白酶（MMPs）基因变异，可能加剧气道重塑和肺组织损伤。氧化应激与抗氧化失衡相关基因：如谷胱甘肽S-转移酶基因多态性，影响机体对吸烟等有害物质的清除能力。

(2) 遗传背景的交互作用：哮喘和COPD的遗传易感性可能存在叠加或协同效应，导致个体对环境刺激的应答异常。

### 2.2 环境暴露因素

(1) 吸烟：烟雾中的有害物质（如尼古丁）可激活气道

上皮细胞的炎症信号通路（如NF- $\kappa$ B），同时抑制TH2型免疫应答，促进中性粒细胞和巨噬细胞浸润，导致气道重塑和肺气肿。

(2) 空气污染与职业暴露：长期暴露于颗粒物（PM<sub>2.5</sub>）、化学气体（如二氧化氮）或职业性粉尘（如煤尘、木屑）可诱发气道慢性炎症，同时损伤气道上皮屏障，增加ACOS风险。

(3) 过敏原与感染：过敏原：持续暴露于尘螨、花粉等过敏原可维持TH2型炎症，导致哮喘患者气道高反应性（AHR）和气道重塑，部分患者可能合并COPD样病理改变。呼吸道感染：病毒（如鼻病毒、流感病毒）或细菌感染可能诱发或加重气道炎症，尤其在哮喘患者中反复感染可能加速肺功能下降，促进ACOS形成。

### 2.3 免疫炎症机制

ACOS的炎症特征兼具哮喘和COPD的特点，表现为混合性炎症细胞浸润和细胞因子网络失衡：

(1) TH2型炎症主导阶段：早期以过敏原驱动的TH2型免疫反应为主，表现为嗜酸性粒细胞、肥大细胞和Th2细胞浸润，释放IL-4、IL-5、IL-13等细胞因子，导致气道高反应性和可逆性气流受限（类似哮喘）。

(2) 慢性化与炎症类型转变：长期炎症或环境刺激（如吸烟）可诱导炎症类型向中性粒细胞/巨噬细胞主导的慢性炎症转变，伴随IL-8、TNF- $\alpha$ 、MMPs等促炎因子释放，导致气道壁增厚、黏液高分泌和肺实质破坏（类似COPD）。

(3) 气道重塑的协同作用：哮喘的气道重塑以基底膜增厚、平滑肌增生为主，COPD的重塑以气道纤维化和肺泡破坏为主。ACOS中两者共同存在，形成恶性循环：炎症→上皮损伤→成纤维细胞活化→细胞外基质沉积→气流受限进行性加重。

### 2.4 气道与肺实质病理改变

(1) 气道病理特征：AHR：持续的炎症导致气道平滑肌

收缩敏感性增强,是哮喘的核心特征,但在ACOS中可能因气道重塑而部分减弱。气道阻塞的不可逆性:慢性炎症和重塑导致气道结构改变(如平滑肌肥大、胶原沉积),使气流受限逐渐变为不可逆(类似COPD)。

(2)肺实质损伤:吸烟或炎症因子(如蛋白酶-抗蛋白酶失衡)可导致肺泡壁破坏(肺气肿),这一过程在ACOS中可能早于单纯COPD,与哮喘的慢性气道炎症协同作用,加速肺功能恶化。

## 2.5 气道上皮细胞与修复机制异常

(1)上皮屏障功能障碍:哮喘和COPD患者均存在气道上皮损伤,ACOS中上皮细胞凋亡增加、紧密连接破坏更显著,导致外界刺激物(如污染物)易穿透屏障,激活深层免疫细胞。

(2)修复机制缺陷:上皮修复过程中,成纤维细胞和肌成纤维细胞过度活化,分泌大量胶原蛋白和基质蛋白,导致气道纤维化和重塑。

## 2.6 其他机制

(1)氧化应激与气道炎症:吸烟、感染等因素可增加气道内活性氧生成,氧化应激不仅直接损伤肺组织,还可增强炎症反应,促进ACOS的发生发展。

(2)自主神经功能失调:气道自主神经(胆碱能和肾上腺素能神经)调节失衡可能导致气道平滑肌收缩和黏液分泌增加,在ACOS中可能加重气流受限和症状。

(3)肠道-肺轴相互作用:肠道微生物代谢产物短链脂肪酸缺乏,可能削弱黏膜免疫屏障,促进TH2型炎症向慢性化发展。

ACOS的发病是遗传易感性与环境暴露相互作用的结果,以混合性炎症(TH2型+中性粒细胞/巨噬细胞型)和气道-肺实质联合损伤为核心,最终导致可逆性与不可逆性气流受限并存、症状反复发作且肺功能进行性下降。

## 3 诊断标准

ACOS的诊断需综合患者的临床症状、肺功能检查、病史及其他辅助检查,目前尚无全球统一的诊断标准<sup>[4]</sup>。

针对哮喘-慢阻肺重叠综合征,我国提出分步诊断法:

确定是否存在慢性气流受限:FEV<sub>1</sub>/FVC<0.7。

评估哮喘与COPD特征的加重:

哮喘特征:早年发病、过敏史、发作性症状、支气管舒张试验阳性、激素敏感、血/痰嗜酸性粒细胞升高。

COPD特征:吸烟/职业暴露史、中年后发病、慢性咳嗽咳痰、进行性呼吸困难、肺功能FEV<sub>1</sub>年下降快、影像学肺气肿。

排除其他疾病后,若同时具备≥3项哮喘特征和≥2项COPD特征,可诊断ACOS。

## 4 治疗

ACOS的治疗目标是缓解症状、减少急性发作、改善肺功能及生活质量。治疗方案应个体化,结合患者的炎症表型、气流受限程度及合并症制定。

### 4.1 非药物治疗

(1)戒烟与环境控制。戒烟:戒烟可显著减缓肺功能下降速率,改善症状。避免暴露:减少空气污染、职业粉尘/化学物质接触,过敏患者需控制室内尘螨、宠物过敏原等。

(2)肺康复治疗。运动训练:如步行、呼吸操、耐力训练,改善运动耐量和呼吸困难症状,推荐每周≥2次耐力训练。教育与心理支持:指导患者正确使用吸入装置、识别急性加重征兆,减轻焦虑或抑郁情绪。

(3)氧疗与通气支持。长期家庭氧疗:适用于合并慢性呼吸衰竭(PaO<sub>2</sub>≤55mmHg或SaO<sub>2</sub>≤88%)的患者,每天≥15小时,改善生存率。无创通气:用于夜间低通气或合并阻塞性睡眠呼吸暂停的患者,改善血气和睡眠质量。

(4)疫苗接种。接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗(13价肺炎球菌结合疫苗和23价肺炎球菌多糖疫苗):降低肺炎风险。

### 4.2 药物治疗:阶梯式管理

(1)一线治疗:吸入性糖皮质激素(ICS)联合长效支气管扩张剂。

ICS可以抑制气道炎症(尤其嗜酸性粒细胞为主的Th2型炎症),减少急性发作,改善哮喘成分。长效β<sub>2</sub>受体激动剂(LABA)或长效抗胆碱能药物(LAMA)可以扩张支气管,缓解气流受限。

首选方案:ICS/LABA/LAMA三联吸入制剂<sup>[5]</sup>(如糠酸氟替卡松/沙美特罗/乌美溴铵):适用于中重度患者,可显著改善肺功能和症状,减少急性加重频率。若无条件使用三联制剂,可先用ICS/LABA(如布地奈德/福莫特罗)联合LAMA(如噻托溴铵)。若症状控制不佳时,可增加ICS剂量或联用其他药物(如磷酸二酯酶-4抑制剂)。若嗜酸性粒细胞计数≥300cells/μl,提示ICS反应性较好,可优先维持或增加ICS剂量。

(2)急性加重期治疗:门诊可短期增加ICS剂量(如雾化布地奈德)或口服糖皮质激素(泼尼松0.5-1mg/kg/d,疗程5-7天)或者联合短效支气管扩张剂(SABA+SAMA,如沙丁胺醇+异丙托溴铵)雾化吸入。

住院时可使用高剂量ICS雾化或口服/静脉用激素(如甲泼尼龙)。抗菌药物适用于合并细菌感染(如痰量增加、发热)的患者,具体用药需根据药敏试验及当地流行致病菌决定。必要时可机械通气。

(3)其他药物:磷酸二酯酶-4抑制剂(如罗氟司特<sup>[6]</sup>):适用于重症ACOS、频繁急性加重且血嗜酸性粒细胞较低

( $<150\text{cells}/\mu\text{l}$ ) 的患者,可减少急性发作但需注意胃肠道副作用。

生物制剂,如抗 IgE 单抗(奥马珠单抗<sup>[7]</sup>):适用于合并过敏性哮喘、血清 IgE 升高的 ACOS 患者。抗 IL-5/IL-5R 单抗(如美泊利珠单抗<sup>[8]</sup>):适用于嗜酸性粒细胞 $\geq 300\text{cells}/\mu\text{l}$ 且 ICS/LABA 控制不佳的患者,可减少急性发作。黏液溶解剂(如 N-乙酰半胱氨酸<sup>[9]</sup>):适用于慢性咳嗽、痰多的患者,改善黏液高分泌状态。

(4) 避免或慎用药物:长期口服激素仅用于急性加重,长期使用增加骨质疏松、感染等风险。 $\beta$ 受体阻滞剂(如普萘洛尔)可能诱发支气管痉挛。部分患者服用非甾体抗炎药,可

能诱发阿司匹林相关性呼吸系统疾病。

## 5 结论

哮喘-慢阻肺重叠综合征是一种严重威胁公共卫生的复杂呼吸系统疾病,具有高患病率、高死亡率和高疾病负担的特点。尽管其发病机制尚未完全阐明,诊断和治疗仍面临挑战,但近年来在炎症机制、表型分类和新型疗法(如生物制剂)方面已取得显著进展。未来需进一步加强基础研究与临床转化,优化诊断标准,开发精准治疗策略,并通过多学科协作和长期管理改善患者预后。随着对 ACOS 认识的不断深入,有望为这类患者提供更有效的防治手段,减轻疾病负担。

## 参考文献:

- [1] MANNINO D M. Asthma, COPD and their overlap: Coexistence or something more? [J]. *European Respiratory Journal*, 2021, 58(5): 2101329.
- [2] UCHIDA A, SAKAUE K, INOUE H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO) [J]. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, 2018, 67(2): 165-171.
- [3] DEY S, EAPEN M S, CHIA C, et al. Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities [J]. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2022, 322(1): L64-L83.
- [4] BETANCOR D, OTAL M, OLAGUIBEL J M, et al. Global lung initiative as diagnostic criteria in asthma-COPD overlap syndrome: Prevalence and disease characterization in a real-life asthma cohort [J]. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2024, 34(3): 192-195.
- [5] FUJITA Y, SHIRAI T, AKAMATSU T, et al. Single-inhaler triple therapy improves small airway dysfunction in moderate to severe asthma and asthma-COPD overlap: A retrospective cohort study [J]. *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, 2025: 1-11.
- [6] MIRAVITLES M, D'URZO A, SINGH D, et al. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: A narrative review [J]. *Respiratory Research*, 2016, 17(1): 112.
- [7] RICCIARDI L, PAPIA F, LIOTTA M, et al. Omalizumab in middle-aged or older patients with severe allergic asthma-COPD overlap [J]. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 2022, 39(1): 88-93.
- [8] LEE J K, POLLARD S J, LIU M C, et al. Mepolizumab real-world effectiveness in severe asthma with an eosinophilic phenotype and overlapping severe allergic asthma [J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2025: S1081-1206(25)3-1.
- [9] ALBERTSON T E, CHENOWETH J A, PEARSON S J, et al. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS) [J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2020, 21(2): 213-231.