

COPD “肥胖悖论” 的相关混杂因素分析

李吉莲^{1*}, 李娜²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

摘要

低体重指数(Body Mass Index, BMI)是慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)患者死亡的独立危险因素, COPD的发生发展与体重减轻和骨骼肌萎缩相关。然而, 目前肥胖的全球流行改变了COPD患者所观察到的营养异常的性质。近几年国内外众多研究结果提示, COPD患者同冠心病、心力衰竭、高血压、II型糖尿病一样, 也存在“肥胖悖论”, 即肥胖未必缩短患者的预期生存时间, 对一些慢性病而言, 可能反而是保护性因素。然而关于“肥胖悖论”的议题一直存在争议。这一议题对慢性阻塞性肺疾病亦非常感兴趣, 也是正在进行研究的一个重要领域。但现有证据来看, 肥胖与COPD之间的关系似乎更加复杂, 其中多个混杂因素参与并导致了这一结果。

关键词

COPD, 肥胖悖论

Analysis of Confounding Factors Related to Obesity Paradox in COPD

Jilian Li^{1*}, Na Li²

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Medical School, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 7th, 2023; published: Mar. 14th, 2023

Abstract

Low Body Mass Index (BMI) is an independent risk factor for death in patients with Chronic Obstructive pulmonary Disease (COPD), the development of which is associated with weight loss and

*通讯作者。

文章引用: 李吉莲, 李娜. COPD “肥胖悖论” 的相关混杂因素分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3515-3519.

DOI: 10.12677/acm.2023.133503

skeletal muscle atrophy. However, the current global epidemic of obesity has changed the nature of the nutritional abnormalities observed in patients with COPD. In recent years, many domestic and foreign research results suggest that COPD patients, like coronary heart disease, heart failure, hypertension, type II diabetes, there is also an “obesity paradox”, that is, obesity may not shorten the expected survival time of patients, but for some chronic diseases, may be a protective factor. However, the issue of the obesity paradox remains controversial. This topic is also of great interest to chronic obstructive pulmonary disease and is an important area of ongoing research. But the available evidence suggests that the relationship between obesity and COPD is more complex, with multiple confounding factors contributing to the outcome.

Keywords

COPD, The Obesity Paradox

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

“肥胖悖论”(Obesity Paradox)指的是在包括 COPD 在内的几种慢性疾病状态下观察到的超重和肥胖与延长生存时间有关,特别是在严重疾病中[1]。一个前瞻性队列研究评估了 190 名按 BMI 分类的稳定期 COPD 患者,发现超重组的存活率往往更高,但这一数据分析没有达到统计学意义[2]。在另一项针对 187,647 名因 COPD 急性加重而住院的患者的回顾性队列研究中,发现肥胖是使用无创正压呼吸机及有创机械通气的危险性因素,相反,肥胖却与较低的住院死亡率相关,然而,在调整了潜在的混杂因素后,这种关联不再具有统计学意义,在使用逆概率加权法的分析中,结果相似[3]。上述研究均对“肥胖悖论”提出了质疑。结合西北大学在 JAMA 心脏病学杂志发表的一项大型前瞻性队列研究提示,肥胖者心血管发病率和死亡率显著增加,而且寿命更短,“肥胖悖论”之所以存在,是因为胖子发病时间早,即而生存时间更长了,就如癌症筛查,早发现者比晚发现者有更长的生存期[4]。那我们是不是也可以认为肥胖本身的原因导致了肥胖 COPD 患者被更早地诊断为 COPD,而获得了比非肥胖者更长的预期寿命。除了上述的观点,在目前关于 COPD “肥胖悖论”的研究常常混淆了肌肉和脂肪在 COPD 的病情发展中发挥的作用。我们熟知的 BMI,它里面包涵了肌肉质量和脂肪质量,肌肉质量一直是 COPD 患者的保护性因素,故若“肥胖悖论”成立时,是不是可以认为相对于肥胖,良好的肌肉质量在这过程中发挥了更重要的作用[5]。另外,COPD 病情程度、是否吸烟及是否与复杂的不同种类的疾病(如 COPD)之间相互作用等混杂因素均会影响临床的研究结果。故面对上述对于 COPD “肥胖悖论”的争议性,我们从现有的理论出发,分析哪些可能的因素会导致 COPD 患者“肥胖悖论”这一现象。

2. 肥胖导致机体有更低的 FEV1

评估与 BMI 相关的肺功能变化的研究发现,在健康的年轻人中,随着基线 BMI 的增加和 BMI 的增加,FEV1 和 FVC 都会下降,同时减重的人群,这些肺功能参数也会相应的增加[6]。在这些前提下,可以肯定肥胖本身导致 FEV1 降低,导致肥胖患者被错误地归类为与他们实际的 COPD 临床阶段相比有更严重的支气管阻塞。因此,高 BMI 对肺功能的影响导致肥胖 COPD 患者疾病初始可能被误认为比非肥胖 COPD 患者处于更严重的肺功能等级,或者高 BMI 对气道阻塞加重的影响使得肥胖 COPD 患者更早出现

症状, 近而体现出较非肥胖 COPD 患者有更长的生存期。另外, COPD 的“肥胖悖论”, 这可能跟恶病质的反义词有关, 疾病发展到后期, 机体自身组织被消耗, 食欲减退、体重下降、全身衰竭及代谢异常, 此时, 较高的 BMI 意味着更高的能量储备, 相较 BMI 较低患者, 亦可获得更长的生存期。故, 按照上述的观点, 肥胖在疾病的恶病质阶段确实起到了积极的作用。但对于“肥胖悖论”概念为肥胖因素延长了某一特定疾病的生存期来说, 有待进一步研究, 因为疾病的后期, 机体的生理病理变化不单单是这一种疾病作用的结果, 而是机体多系统、多因素共同作用的结果。故从某种意义上来说, “肥胖悖论”的概念需重新设立更具体的适用背景。

3. 肥胖对肺过度充气的保护作用

慢性阻塞性肺疾病患者的主要症状是活动时进行性加重的呼吸困难。解释这一症状的主要病理生理改变之一为肺过度膨胀, 其定义是呼吸道和肺内气体容量异常增加, 导致功能残气量(FRC)明显增加[7]。在肥胖症中, ERV(呼气储备容量)和 FRC(功能剩余容量)已被证明随着 BMI 的增加呈指数下降[8]。故与 FEV1 相匹配的瘦型 COPD 受试者相比, 肥胖的 COPD 患者意味着平静呼气末再尽力呼出的气体量减少, 即较非肥胖者表现出较少的肺过度充气。肥胖患者有较少的肺过度充气是由于脂肪在胸部和腹部积聚, 限制了横膈膜的向下运动和胸壁的向外运动, 故静态肺体积随着 BMI 的增加而减少[9][10]。另外, 与非肥胖 COPD 患者相比肥胖 COPD 患者有更高的吸气量和吸气量/TLC 比率[11]。而且, 已有研究表明, 这些肺功能的改变可能对肥胖的 COPD 患者具有一定的预后优势; 同时, 肺过度充气的指标, 如吸气量减少和吸气量/TLC 比率减少, 可能是死亡率增加的预测指标。故肥胖症对肺过度充气的保护作用为肥胖 COPD 患者预后的积极因素, 也部分解释了肥胖 COPD 患者的更好结果。

4. 肥胖 COPD 患者可能有更低级别的肺气肿

在 COPD 患者中已经被证明, 肺气肿的程度与脂肪质量的损失有关, 因此与较低的体重有关[12]。此外, 有研究示, 肺气肿的肺减容手术(LVRS)后, 患者的 BMI 较前显著增加[13]。结合临床 COPD 肺气肿组比无肺气肿组 FEV1/预计值更低、肺功能(FEV1, FVC)更差、气体滞留重、平均 BMI 低这一现象。可以假设超重肥胖的一部分 COPD 患者无肺气肿或肺气肿程度较低。另外, 肺气肿 >20%是 FEV1/预计值的显著负性预测因子及肺气肿的程度和 COPD 相关的死亡率有关[14]。因此, 肥胖对 COPD 患者死亡率的保护作用一部分可以用低级别肺气肿来解释。然而, 上述推测需要进一步研究, 可以重点调查评估身体成分、气流受限和肺气肿程度对死亡率的综合影响。

5. BMI 可能是 COPD 患者生存或健康结局的误导性指标

BMI 没有携带任何关于身体成分的信息, 而代谢和功能活跃的去脂体重(FFM)已被证实与生存呈正相关, 是 COPD 死亡率的独立预测因子[15]。由于患者进行体力活动的的能力, 即心肺功能与 FFM 有关, 故强调的是心肺功能(CRF)在“肥胖悖论”里面的潜在作用, 在 COPD 中也是如此, 决定心肺功能的 FFM 可能对死亡率的影响往往更大, 而不是包含脂肪质量的 BMI。另外, 研究表明, 心肺健康水平改变了肥胖悖论, 无论肥胖状况如何, 不健康的男性死亡的可能性大约是健康男性的两倍, 肥胖的健康男性和非肥胖健康男性有一样的生存期[16]。此外, 将 BMI 视为肥胖衡量标准的另一个局限性是, 它不能区分区域脂肪分布。有研究表明, 体脂分布与肺功能密切相关[17]。来自意大利的一项队列研究表明, 腹型肥胖具有独立预测肺损伤的能力[18]。此外, 已经证明, 其他腹部肥胖标记物, 如腰臀比或腹部高度, 在调整 BMI 后与 FEV1 和 FVC 成反比[19]。另外, 在 2021 年关于一项 COPD 患者胸部 CT 脂肪沉积定量分析及其与全死因死亡率的相关性的研究中指出, 皮下脂肪组织和肌间脂肪组织指数在预测慢性阻塞性肺疾病

患者死亡率方面的作用不同; 皮下脂肪组织指数越高, 死亡率越低; 而肌肉间脂肪组织指数越高, 死亡率越高[20]。故在评估肥胖和死亡率之间的关系时, 未来的研究应该超越 BMI, 并考虑脂肪分布和无脂肪质量, 这一点将是重要的。

6. 吸烟可能是体重和死亡率之间关系的主要混杂因素

吸烟在心血管疾病中作为肥胖悖论的潜在混杂因素的作用已经被假设[21]。而吸烟作为 COPD 患者发病的独立危险因素, 在 COPD 中这个假设也可能是成立的。为了确定 COPD 患者吸烟者和不吸烟者之间的肥胖悖论是否存在差异, 研究人员对 1723 名 COPD 患者进行了两次全国健康和营养检查调查, 并跟踪调查死亡率。在调整了社会人口因素、肺功能和调查周期后, 发现与正常体重者相比, 吸烟的超重或肥胖 COPD 患者死亡风险较低, 而从从不吸烟的超重或肥胖的 COPD 患者死亡风险并没有降低。故从不吸烟的慢性阻塞性肺病患者似乎没有肥胖悖论。且发现在所有 BMI 类别中, 与从不吸烟的慢性阻塞性肺病患者相比, 有吸烟史的人的年龄标化死亡率更高。再次强调了吸烟在体重和死亡率之间的重要影响作用[22]。

总之, 肥胖和 COPD 结局之间的因果关系尚未得到直接证实。体重超标可能会对 COPD 患者产生真正的保护作用, 比如在疾病的恶病质阶段。然而, 也不能忽略可导致 COPD “肥胖悖论” 结果偏差的混杂因素, 如上文提到的肥胖本身对呼吸力学和肺容量的影响、肺气肿的程度、以及肌肉质量在 COPD 中的作用, 以及不可忽略的吸烟对于 COPD 病理的交互作用。未来的前瞻性研究需要直接关注 COPD 患者的身体成分、COPD 表型, 以及额外评估吸烟者与不吸烟者之间的病理差异等来进一步阐明这一问题的复杂性。另外, 我们需要针对超重和肥胖患者的前瞻性临床试验来确定减肥的效果, 以进一步确定肥胖对 COPD 预后的真正影响。

参考文献

- [1] Ramachandran, K., McCusker, C., Connors, M., Zuwallack, R. and Lahiri, B. (2008) The Influence of Obesity on Pulmonary Rehabilitation Outcomes in Patients with COPD. *Chronic Respiratory Disease*, **5**, 205-209. <https://doi.org/10.1177/1479972308096711>
- [2] Galesanu, R.G., Bernard, S., Marquis, K., et al. (2014) Obesity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Is Fatter Really Better. *Canadian Respiratory Journal*, **21**, 297-301. <https://doi.org/10.1155/2014/181074>
- [3] Goto, T., Hirayama, A., Faridi, M.K., et al. (2018) Obesity and Severity of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, **15**, 184-191. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-485OC>
- [4] Khan, S.S., Ning, H., Wilkins, J.T., et al. (2018) Association of Body Mass Index with Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiology*, **3**, 280-287. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0022>
- [5] Wouters, E. (2017) Obesity and Metabolic Abnormalities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, **14**, S389-S394. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201705-371AW>
- [6] Guo, Y., Zhang, T., Wang, Z., et al. (2016) Body Mass Index and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Dose-Response Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e4225. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004225>
- [7] Steuten, L.M., Creutzberg, E.C., Vrijhoef, H.J. and Wouters, E.F. (2006) COPD as a Multicomponent Disease: Inventory of Dyspnoea, Underweight, Obesity and Fat Free Mass Depletion in Primary Care. *Primary Care Respiratory Journal*, **15**, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.09.001>
- [8] Montes de Oca, M., Torres, S.H., Gonzalez, Y., et al. (2006) Peripheral Muscle Composition and Health Status in Patients with COPD. *Respiratory Medicine*, **100**, 1800-1806. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.020>
- [9] Lainscak, M., von Haehling, S., Doehner, W., et al. (2011) Body Mass Index and Prognosis in Patients Hospitalized with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **2**, 81-86. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0023-9>
- [10] Barnes, P.J. and Celli, B.R. (2009) Systemic Manifestations and Comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*, **33**, 1165-1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128008>

-
- [11] Guenette, J.A., Jensen, D. and Donnell, D.E. (2010) Respiratory Function and the Obesity Paradox. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **13**, 618-624. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833e3453>
- [12] Kurosaki, H., Ishii, T., Motohashi, N., *et al.* (2009) Extent of Emphysema on HRCT Affects Loss of Fat-Free Mass and Fat Mass in COPD. *Internal Medicine*, **48**, 41-48. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1102>
- [13] Oey, I.F., Bal, S., Spyt, T.J., *et al.* (2004) The Increase in Body Mass Index Observed after Lung Volume Reduction May Act as Surrogate Marker of Improved Health Status. *Respiratory Medicine*, **98**, 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.09.017>
- [14] Oelsner, E.C., Carr, J.J., Enright, P.L., *et al.* (2016) Percent Emphysema Is Associated with Respiratory and Lung Cancer Mortality in the General Population: A Cohort Study. *Thorax*, **71**, 624-632. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207822>
- [15] Snijder, M.B., van Dam, R.M., Visser, M. and Seidell, J.C. (2006) What Aspects of Body Fat Are Particularly Hazardous and How Do We Measure Them. *International Journal of Epidemiology*, **35**, 83-92. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi253>
- [16] McAuley, P.A. and Beavers, K.M. (2014) Contribution of Cardiorespiratory Fitness to the Obesity Paradox. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **56**, 434-440. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.006>
- [17] Canoy, D. (2003) Abdominal Obesity and Cardiovascular Disease Risk in Older British Men and Women: A Population-Based Study. University of Cambridge, Cambridge.
- [18] Vatrella, A., Calabrese, C., Mattiello, A., *et al.* (2016) Abdominal Adiposity Is an Early Marker of Pulmonary Function Impairment: Findings from a Mediterranean Italian Female Cohort. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, **26**, 643-648. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.12.013>
- [19] Park, B.H., Park, M.S., Chang, J., *et al.* (2012) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Metabolic Syndrome: A Nationwide Survey in Korea. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **16**, 694-700. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0180>
- [20] Pishgar, F., Shabani, M., Quinaglia, A.C., Silva, T., *et al.* (2021) Quantitative Analysis of Adipose Depots by Using Chest CT and Associations with All-Cause Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Longitudinal Analysis from MESArthritis Ancillary Study. *Radiology*, **299**, 703-711. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203959>
- [21] Stokes, A. and Preston, S.H. (2015) Smoking and Reverse Causation Create an Obesity Paradox in Cardiovascular Disease. *Obesity (Silver Spring)*, **23**, 2485-2490. <https://doi.org/10.1002/oby.21239>
- [22] Wu, T.D., McCormack, M.C., Wise, R.A. and Brigham, E. (2019) The Obesity Paradox in COPD Is Absent in US Never-Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, A4856. <https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1.MeetingAbstracts.A4856>