

Diagnostic accuracy of pre-bronchodilator FEV₁/FEV₆ from microspirometry to detect airflow obstruction in primary care: a randomised cross-sectional study

在初级治疗中利用显微肺量测定法测定预气道扩张

FEV₁/FEV₆ 来诊断气流阻碍的准确性：一项横切面变形气道的随机性研究

Lisette van den Bemt¹, Bram CW Wouters¹, Joke Grootens¹, Joke Denis², Patrick J Poels¹ and Tjard R Schermer¹

背景：通过显微肺量评定 1s 内的呼气量/ 6s 内的呼气量(FEV₁/FEV₆) ，可能在 COPD 疑似病例初级诊疗工作中具有较大用途。

目标：阴性的预气道扩张 (BD) 显微肺量测定结果辅助全科医师 (GPs) 判断初诊为气流阻碍的受试者是否进一步接受全套肺量测定诊断。

方法：显微肺量测定和诊断肺活量测定顺序随机的横断面研究。受试者是通过其全科医生转诊诊断肺功能检查到基层医疗诊断中心的 50 岁 (前) 吸烟者。比较经 PiKo-6 显微肺量测定仪测定的 FEV₁/FEV₆ 值 <0.7 的预气道扩张、FEV₁/FVC 值 (用力肺活量) <0.7 的气道扩张药和 FEV₁/FVC < 诊断肺活量正常下限。

结果：104 名受试者参与研究 (59.6% 为男性, 42.3% 为吸烟者) 通过显微肺量测定的气流阻碍阴性预估值分别为修正为 94.4% (95% 置信区间 (CI), 86.4–98.5), 诊断肺活量正常下限最低值为 96.3% (95% CI, 88.2–99.3)。总之, 18% 的阳性显微肺量测定结果并不能证实气道扩张 FEV₁/FVC < 0.70, 与诊断肺活量最低下限标准气流阻塞相比, 假阳性试验结果为 44%。

结论：预测性的定期支气管扩张显微肺量测定似乎能够预选患者气流阻塞进行进一步评估。

然而, 单独使用显微肺量测定会导致预估气流阻塞过高, 因此基层医疗诊断 COPD 时不应以此取代常规的肺功能检查。

npj Primary Care Respiratory Medicine (2014) 24, 14033; doi:10.1038/npjpcrm.2014.33; published online 14 August 2014

引言

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 在初期诊断经常不够充分。慢性阻塞性肺病的特点是慢性气道阻塞, 通过给支气管扩张剂后测量肺活量 (BD) 可知。高质量的肺功能检查需要经专业培训的工作人员、可靠的设备和良好的标准化测量程序。虽然在诊断 COPD 时, 大多数

全科医生 (GPs) 都能意识到肺活量测定的重要性 , 但该项检测仍然没有被充分利用。对全科医生而言 , 重要的障碍在于肺功能检测的协商过程。

诊断肺量测定需要的用力呼气量的比率的测量在 1 秒 (FEV₁) 和肺活量 (FVC) 的数值来计算 FEV₁ / FVC , 这也是诊断 COPD 的主要标准。 6 秒用力呼气量可作为肺活量的有效替代 , 且其不易产生较大误差。

简单的手动显微肺量测定仪, 例如 PiKo-6 (nSpire Health Inc., Longmont, CO, USA) 和 COPD6 (Vitalograph Ltd, Ennis, Ireland) 即可用于测量 FEV₁/FEV₆ 比值。以往的研究结果表明这些装备是有效的、可靠的筛选工具, 可降低慢性阻塞性肺病在初期治疗的漏诊。一份预气道扩张 FEV₁/FEV₆ 评估仅仅需要少量时间, 同时可作为全科医师在未进行全项测定的评估的工具。在显微肺量测定结果的基础上, 可以选择候选者以便进一步诊断肺功能评估, 以降低慢性阻塞性肺病在初期治疗的漏诊, 同时增加初期诊断全项肺活量检查的效率。但是, 这也只能在显微肺量测定确定排除了气流阻塞的阴性预气道扩张 FEV₁/FEV₆ 中使用。

材料和工具

研究设计和主题

作为荷兰西南部分的一个区域内几个全科医师进行肺量测定诊断的初期治疗的 Stichting Huisartsen Laboratorium' (SHL) 设立了变形横切面的诊断研究。受试者来自访问了诊断中心进行肺功能诊断的并由其全科医师提议为 COPD 而转诊的。其中包括 50 岁及以上, 现在或从前吸烟 (烟龄 1 年) 的患者。排除标准为: (1) 拒绝或未能签署知情同意书; (2) 在过去 5 年检查过肺功能; (3) 已经确诊为 COPD; (4) 由肺功能测试预计无法履行 12 压力气流。

这项研究进行于 2010 年 10 月到 2012 年 1 月。按 Radboud 大学医学中心的医学伦理审查委员会的相关规定, 该研究从伦理审查豁免 (file number 2010/286)。研究进行前, 所有受试者签署知情同意书。

研究过程

所有受试者在每次进行肺量测定诊断和显微肺量测定前后均要气雾给药 400 微克沙丁胺醇。进行肺量测定诊断和显微肺量测定的顺序是随机的。诊断中心参与站点收到密封信函与随机

码。受试者要在预气道扩张前和后肺量测定诊断或显微肺量测定，其 2 种可能的测试序列如下：

- (1) 预气道扩张显微肺量测定—预气道扩张肺量测定—气道扩张显微肺量测定—气道扩张肺量测定；或
- (2) 预气道扩张肺量测定—预气道扩张显微肺量测定—气道扩张肺量测定—气道扩张显微肺量测定

据诊断中心的协议，所有测试都在吸入短效预气道扩张药或长效 β -2-激动剂至少 12 小时后进行，以及在吸入噻托溴铵至少 72 小时后进行。

显微肺量测定

显微肺量测定由统一接受过简单使用 PiKo-6 的肺功能的工作人员进行。PiKo-6 装置在开始检查前进行校准工作。

受试者需要吸入最大值，对着 PiKo-6 呼吸要尽可能用力和快速，知道测试结束的哔声在 6 秒后提示。在气道扩张前后至少要有三个有效测试结果。PiKo-6 具有自动测试质量警报，可以提示由于咳嗽或其他原因引起的无效的尝试。选取 3 次预气道扩张的 FEV₁ 和 FEV₆ 的最高值（不一定要相同的呼气），且计算了 FEV₁/FEV₆ 比率。我们利用 FEV₁/FEV₆ 修正后截止点 < 0.73 作为气流阻塞的指标，这被证明是一个有效的替代 FEV₁ / FVC < 0.70 的研究。

诊断肺活量测定

诊断肺活量测定也是通过相同的技术，运用电脑操作的 SpiroPerfect spirometer (Welch Allyn, New York, NY, USA)。该肺量计需在每天使用前校准。肺功能测试必须满足的 ATS/ERS 指南中的条款。至少有 3 次保证质量、可重复的气道扩张前后呼气的测量。气道扩张后测量的 FEV₁/FVC ratio 最高值被记录下来以进行分析。用于分析的正常值下限值可用 2012 Global Lungs Initiative (GLI-2012) spirometric prediction equations 进行计算。

问卷调查

参加者填写了一份关于先前可能诊断为慢性呼吸疾病、吸烟、用过呼吸系统用药、以前的肺活量测定和全科医师转诊理由的调查问卷。在气道扩张测试前后的等待间期，由肺功能技师向其询问人口和针对疾病的信息（例如呼吸道症状和病情加重）。

结果，样本量分析

主要成果比较有趣的一点是相比通过 PiKo-6 显微肺量测定仪测定的预气道扩张 $FEV_1/FEV_6 < 0.73$ 以及通过肺活量诊断气道扩张测试 FEV_1/FVC 值 < 0.70 的阴性预测值，后者被认为是黄金标准。阳性预测值的预气道扩张 $FEV_1/FEV_6 < 0.73$ 的灵敏度和特异性也经过分析。同样的计算方法也运用于诊断肺量测定气道扩张后 $FEV_1/FVC < LLN$ 作为一种替代黄金标准。

选择样本大小要能够表现 95% 的净现值，用于显微肺量测定则可下降至 90%。此前的研究显示，在 40 岁及以上男性烟民确诊慢性阻塞性肺病的 12-30% 患病。然而，本项研究中纳入标准的受试者需是老年人和具有呼吸道症状的人群。因此，我们假设有 35% 的病患在通过全科医师检查前未被发现气流阻塞。据上述的假设，样本量经计算为 $n=112$ 。鉴于这项横断面的研究，预计无中途退出者。

描述统计学 (数量 (%)) 应用于描述研究人群的特征。使用列联表来计算诊断的准确性措施 (i.e., NPV, positive predictive value, specificity and sensitivity)，95% 置信区间进行了测定。预气道扩张 FEV_1/FEV_6 和截止点由卡帕统计协议计算。此外，还根据气道扩张后 $FEV_1/FVC < 0.7$ 为长期气道阻塞黄金标准计算了接收器工作特性曲线和其积分。

并非所有受试者都被特定推断疑似 COPD。有时，全科医师的转诊说明是哮喘或一些不明确的原因。因此，一个研究项目子分析的肺活量由他们的全科医师专门为可能的 COPD 的评价的受试者中进行测定。统计分析由 IBM SPSS (Chicago, IL, USA, version 20) 统计学软件进行分析。

结果

受试人群

经统计共招募了 121 名受试者，其中 111 名合格。6 名中途退出，1 名数据不完全。有效的肺活量诊断测定和显微肺量测定的数据为 104 名受试者。表 1 示出了受试者的基线和临床特征。44 名受试者 (42.3%) 接受气流阻碍 (i.e., post-BD $FEV_1/FVC < 0.7$) 观察，其中大部分 (88.6%) 被归类为轻度至中度气流阻塞 (see Table 1)。43% 没有气流阻塞的患者使用了规定的呼吸道用药。12 名 (11.5%)，符合可逆气流阻塞特征。

气道扩张前 FEV_1/FEV_6 比值 < 0.73 的诊断准确性

54 名阴性显微肺量测定(i.e., pre-BD $FEV_1/FEV_6 \geq 0.73$),51 名被阴性肺量诊断(i.e., post-BD $FEV_1/FVC \geq 0.70$)为无气流阻塞。因此, NPV 为 94.4% (95% CI, 86.4–98.5)。表 2 显示了两种(i.e., ≥ 0.73 and $\geq LLN$) 用于诊断肺功能检查的截止点,为患有疑似慢性阻塞性肺病的特定转诊的分组诊断测试特性。气道扩张前的 $FEV_1/FEV_6 \geq 0.73$ 的 NPV 对于两种气流阻塞标准都要高,为 96.3% (95% CI, 88.2–99.3), LLN 截止点略胜一筹。

受试者 NPV 诊断肺功能检查为截止点疑似慢性阻塞性肺病为 96.3%。通过阳性诊断肺活量测定试验证实和阳性显微肺量测试只有 82.0% (95% CI, 73.3–86.3)和 56.0% (95% CI, 47.3–59.3)。图 3 示出了受试者工作于不同的 FEV_1/FEV_6 截止点特性曲线,积分为 0.937。

讨论

主要发现

这项研究表明,使用显微肺量测定似乎是对慢性气流阻塞预选对象的诊断工作进一步的诊断性肺量计测试。考虑到显微肺量测定的净现值为 94.4%,具有阴性显微肺量测定测试受试者是相当不可能在随后的诊断肺功能检查中展现气流阻塞,从而有慢性阻塞性肺病的。另一方面,参与阳性显微肺量测定测试的 18%的受试者,根据诊断肺功能评估显示没有气流阻塞,44%的人没有履行气流阻塞 LLN 标准。这说明了(预气道扩张)显微肺量测定不应被用于诊断慢性阻塞性肺病。

本研究的优势和局限性

在我们的研究中,测试序列是随机的,因此,疲劳和前期呼气的影响可以被最小化。然而,有三个受试者的随机序列违反了规则。这些主题数据仍可以用于分析,因为违反协议的影响可忽略不计。

被修正的气道扩张 $FEV_1/FVC < 0.70$ 截止点是被广泛界定气流阻塞的慢性阻塞性肺病的标准。随着年龄增长, FEV_1 降低的比 FVC 快得多,因此该标准往往过度诊断慢性阻塞性肺病的中老年人。因此,一些研究建议在定义气流阻塞时使用 LLN。LLN 是基于患者个人情况(年龄、身高等)的适当的健康对照组的第 5 百分以下的 FEV_1/FVC 值被认为是不

正常的。鉴于如何检测气流阻塞的变化，我们还使用了 LLN 为金标准诊断肺功能检查结果来验证从显微肺量测定的 FEV₁/FEV₆ 比值。基于 LLN 的分析结果显示略高的 NPV (96.3%) 与固定的临界值 (94.4%) 相比较。

受试者由他们的全科医生进行诊断肺功能检查。如我们所知，专真的原因有许多，其中最多的一部分 (n = 55/104) 由慢性阻塞性肺病，哮喘或哮喘/慢性阻塞性肺病组成。对于全科医师而言，鉴于显著重叠的临床表现，分辨慢性阻塞性肺病和哮喘较为困难。因此，无论适应症上写了什么，所有受试者都被列入主要的分析。该小组的净现值分析与简称为 COPD 患者只有非常相似，当被纳入所有科目的净现值 (NPV)，表明这是一种有效的方法。

PIKO-6 的测试限制是它会显示一组不一定是可重复尝试的最高 FEV₁ 和 FEV₆。因此，在这些值中的任何异常值可能影响结果。实际上，19% 的 PiKo-6 测试 (i.e., t 三次有效数据) 未能履行预气道扩张 FEV₁ 值的再现性的标准，34% 未能履行预气道扩张 FEV₆ 值的再现性的标准。这是另一个为什么以确认 COPD 的诊断，一个完整的肺功能检查仍然是至关重要的很好的理由。

在这项研究中，我们并没有看 PIKO-6 器件本身的合法性 (即准确度和精密度)，而且据我们所知没有关于该特定设备的合法性发表的报告。此外，不同类型或品牌显微肺量测定仪可能会在其测量 FEV₁ 和 FEV₆ 值方面的准确度和精密度有所不同。因此，我们在目前的研究观察中还不能外推到 PIKO-6 以外的其他设备。

最后一个限制是，我们并没有对全肺功能测试的质量和可重复性的信息。诊断中心在他们的数据库只保存最好的 FEV₁ 和 FVC 值，因此，我们必须依靠基层医疗诊断中心的肺功能工作人员的专业判断。

有关调查结果的解读之前发表的作品

以往的研究提出了不同的 FEV₁/FEV₆ 比值 (i.e., <0.75, <0.80 and <0.70) 的截止点来探测在初级治疗中的气流阻塞。在本项研究中，我们采用 <0.73 的截止点，也是被推荐为

FEV₁/FVC<0.70 的首选替代。它是可以预料的，较高的 FEV₁/FEV₆ 截止点减小假阴性结果的数目并增加了假阳性结果的数目。这也是在我们的研究中的情况下：在 FEV₁/FEV₆ ratio <0.75 的截止点的为 97.8% 的 NPV，阳性预估值为 72.9% (分别替代 94.4% and 82.0%,)。

在以往研究中，组成受试者的为年纪为 40/45/50 的现在和从前的吸烟者。在我们现在的研究中，受试者被呼吸道症状的肺量测定法测试他们的全科医生，因为可以表明潜在的慢性阻塞性肺病风险除了年龄和吸烟史的基础上。与以往的研究进行比较，这或许可以解释的肺功能检查，证实我们的研究中气流阻塞的高患病率（44.4%）。

此外，先前的研究主要集中在显微肺量测定的灵敏度和特异性。我们把净现值作为主要结果。我们认为 NPV 最能反映 microspirometry 可以在初级保健的目的：预选候选人完整的诊断肺功能检查，以避免不必要的检测。在我们的研究，预气道扩张的显微肺量测定 FEV₁/FEV₆ 比值的净现值与 Sichletidis 和 Frith 等人所报道的 98% 和 91% 的 NPV 略有不同。在我们的研究中，两个 NPV 值都在 95% CI (86.4–98.5)。我们与 Sichletidis 和合作伙伴的研究最主要的区别在于他们对比可预期关联以后的 BD FEV₁ / FVC 值更好的气道扩张后显微肺量测定 FEV₁/FEV₆ 值的应用，但比使用预气道扩张测试相比不太实用。异同与研究 Frith 等人在对象招募的采用上述差异。

显微肺量测定今后的研究与实践

这是第一个确定在临床疑似气流阻塞指向底层的慢性阻塞性肺病在初级治疗中采用显微肺量测定诊断的准确性验证研究。通过这项研究的发现，显微肺量测定可以给全科医师提供一个简单可靠的预选完整的诊断肺功能检查患者的依据。简单的显微肺量测定仪安装到全科医生在办公室协商紧张的工作日程。但是，仍存在的一个问题就是，当初级治疗时全科医师给予过显微肺量测定之后，是否还要再次记性相同的测定。Thorn 等人发现在初级治疗中哮喘/慢性阻塞性肺病的护士 FEV₁/FEV₆ 评估要灵敏和准确。此外，显微肺量测定必须优化早期转诊的肺量测定的可能性，并可能有助于早期，有针对性的干预旨在减少慢性阻塞性肺病的负担。然而，根据患者的高百分比将被误诊为慢性阻塞性肺病，当这种装置仅在 (截止点<0.73) 验证性诊断肺量仍然是至关重要的。假阳性显微肺量测定可能是可逆的气

流阻塞（哮喘）的结果。因此，可能存在显微肺量测定，值得进一步研究，以及，尽管预扩张气道显微肺量测定不能排除哮喘，不应用来预选危险的患者哮喘的正“副作用”。

结论

预扩张气道显微肺量测定在受试者的初期诊断为疑似 COPD 工作中似乎是预选完整的诊断肺量测定法对象的有效方法。然而，显微肺量测定不应取代常规诊断肺功能检查。