

慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)

中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会

通信作者:陈荣昌,深圳市人民医院 深圳市呼吸疾病研究所 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 510120, Email: chenrc@vip.163.com;康健,中国医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 110001, Email: kangjian58@163.com

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是最常见的慢性气道疾病。我国慢阻肺领域的专家们通过检索和整合近年来慢阻肺领域的研究进展,对“慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)”进行了重新修订。本次修订提出了将危险因素、筛查问卷和普及肺功能应用相结合的策略,期望提高慢阻肺的早期诊断率,减少漏诊;对疾病综合评估、稳定期药物治疗、急性加重的评估、规范化治疗、后续访视和预防未来的急性加重等方面根据最新的研究证据做出了相应的调整,并对慢阻肺诊疗及临床研究方向提出了新的思考和展望。

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1310600, 2016YFC1304100, 2016YFC1304500, 2018YFC1311900, 2016YFC1304301)

前 言

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是最常见的慢性气道疾病,也是健康中国 2030 行动计划中重点防治的疾病。慢阻肺诊治指南是临床防治诊治的重要指引,对规范诊治行为,保证医疗质量,提高临床工作水平,从而更有效地减轻患者的病痛,提高生命质量,降低病死率,减轻疾病负担,具有重要的意义。基于我国实际情况并结合国内外慢阻肺研究进展,尤其是慢阻肺全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)颁布的“慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略”,中华医学会呼吸病学分会组织专家先后编写制定了“慢性阻塞性肺疾病诊治规范(草案)(1997 年)^[1]”“慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2001 年)^[2]”“慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年

修订版)^[3]”“慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)^[4]”等,上述文件在临床工作和科学研究中均起到了重要的指导作用。

2013 年以来,我国与慢阻肺有关的临床科研工作获得了重大进展,同时国际学术界对慢阻肺的认识也发生了深刻变化。GOLD 学术委员会对 GOLD 2017 进行了全面的修订,包括定义、发病机制、综合评估、个体化治疗、急性加重和合并症等, GOLD 2018、2019、2020 和 2021 分别在 GOLD 2017 版本的基础上进行了每年的修订,其中不乏中国研究团队的贡献。为了及时反映国内外的研究进展,更好地指导我国慢阻肺的临床诊治和研究工作,中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组和中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会组织专家对“慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)”进行了修订。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031

收稿日期 2021-01-09 本文编辑 蔡蜀菁

引用本文:中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.



一、定义及疾病负担

慢阻肺是一种常见的、可预防和治疗慢性气道疾病,其特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状;其病理学改变主要是气道和(或)肺泡异常,通常与显著暴露于有害颗粒或气体相关,遗传易感性、异常的炎症反应以及与肺异常发育等众多的宿主因素参与发病过程;严重的合并症可能影响疾病的表现和病死率^[5]。上述因素决定了慢阻肺存在明显的异质性。

慢阻肺是一种严重危害人类健康的常见病,严重影响患者的生命质量,是导致死亡的重要病因,并给患者及其家庭以及社会带来沉重的经济负担。2007年,钟南山院士牵头对我国7个地区20245名成年人的调查结果显示,40岁及以上人群中慢阻肺的患病率高达8.2%^[6]。2018年,王辰院士牵头的“中国成人肺部健康研究”调查结果显示,我国20岁及以上成人慢阻肺患病率为8.6%,40岁以上人群患病率高达13.7%,估算我国患者数近1亿^[7],提示我国慢阻肺发病仍然呈现高态势。根据全球疾病负担调查,慢阻肺是我国2016年第5大死亡原因^[8],2017年第3大伤残调整寿命年的主要原因^[9]。世界卫生组织(WHO)关于病死率和死因的最新预测数字显示,随着发展中国家吸烟率的升高和高收入国家人口老龄化加剧,慢阻肺的患病率在未来40年将上升,预测至2060年死于慢阻肺及其相关疾病患者数超过每年540万人^[5,10]。

二、病因及危险因素

引起慢阻肺的危险因素具有多样性的特点,宏观的概括为个体易感因素和环境因素共同作用。

(一)个体因素

1. 遗传因素:慢阻肺有遗传易感性。 α_1 -抗胰蛋白酶重度缺乏与非吸烟者的肺气肿形成有关^[11],迄今我国尚未见 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏引起肺气肿的正式报道。某些基因(如编码MMP12、GST的基因)的多态性可能与肺功能的下降有关^[12-13],全基因组扫描显示 α 尼古丁乙酰胆碱受体、刺猬因子相互作用蛋白(HHIP)等与慢阻肺或者肺功能相关^[14]。国际慢阻肺遗传学联盟最新的研究^[15]发现82个与慢阻肺有关的基因位点,不同的基因与慢阻肺的不同病理或临床特征关联,从遗传基因的角度支持慢阻肺存在异质性。

2. 年龄和性别:年龄是慢阻肺的危险因素,年龄越大,慢阻肺患病率越高。慢阻肺患病率在男女

性别之间的差异报道不一致,但是,有文献报道女性对烟草烟雾的危害更敏感^[6,16-17]。

3. 肺生长发育:妊娠、出生和青少年时期直接和间接暴露于有害因素时可以影响肺的生长,肺的生长发育不良是慢阻肺的危险因素^[18-19]。

4. 支气管哮喘(简称哮喘)和气道高反应性:哮喘不仅可以和慢阻肺同时存在,也是慢阻肺的危险因素,气道高反应性也参与慢阻肺的发病过程^[20-21]。

5. 低体重指数:低体重指数也与慢阻肺的发病有关,体重指数越低,慢阻肺的患病率越高。吸烟和体重指数对慢阻肺存在交互作用^[22-23]。

(二)环境因素

1. 烟草:吸烟是慢阻肺最重要的环境致病因素^[6-7,21]。与非吸烟者比较,吸烟者的肺功能异常率较高,第一秒用力呼气容积(FEV₁)年下降率较快,死亡风险增加。被动吸烟也可能导致呼吸道症状及慢阻肺的发生。孕妇吸烟可能会影响子宫内胎儿发育和肺脏生长,并对胎儿的免疫系统功能有一定影响。

2. 燃料烟雾:柴草、煤炭^[24]和动物粪便等燃料产生的烟雾中含有大量有害成分,例如碳氧化物、氮氧化物、硫氧化物和未燃烧完全的碳氢化合物颗粒与多环有机化合物等。燃烧时产生的大量烟雾可能是不吸烟女性发生慢阻肺的重要原因。燃料所产生的室内空气污染与吸烟具有协同作用^[23]。改用清洁燃料同时加强通风,能够延缓肺功能下降的速率,减少慢阻肺发病的危险度^[25]。

3. 空气污染:空气污染物中的颗粒物(PM)和有害气体物质(二氧化硫、二氧化氮、臭氧和一氧化碳等)对支气管黏膜有刺激和细胞毒性作用,空气中PM_{2.5}的浓度超过35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,慢阻肺的患病危险度明显增加^[26-27]。空气中二氧化硫的浓度可随着PM的升高而升高,且与慢阻肺急性加重次数呈正相关^[28]。

4. 职业性粉尘:当职业性粉尘(二氧化硅、煤尘、棉尘和蔗尘等)的浓度过大或接触时间过长,可导致慢阻肺的发生。职业环境接触的刺激性物质、有机粉尘及过敏原等可导致气道反应性增高,通过这一途径参与慢阻肺的发病^[4]。

5. 感染和慢性支气管炎:呼吸道感染是慢阻肺发病和加剧的重要因素,病毒和(或)细菌感染是慢阻肺急性加重的常见原因。儿童期反复下呼吸道感染与成年时肺功能降低及呼吸系统症状的发生

有关^[6,21]。有学者观察到,慢性支气管炎增加发生慢阻肺的可能性,并可能与急性加重的次数和严重程度有关^[29-30]。

6. 社会经济地位:慢阻肺的发病与患者的社会经济地位相关。室内外空气污染程度不同、营养状况等与社会经济地位的差异可能存在一定内在联系^[6-7]。

三、发病机制、病理学表现及病理生理改变

(一)发病机制

慢阻肺的发病机制复杂、尚未完全阐明。吸入烟草烟雾等有害颗粒或气体可引起气道氧化应激、炎症反应以及蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种途径参与慢阻肺发病。多种炎症细胞参与慢阻肺的气道炎症,包括巨噬细胞、中性粒细胞、以及 Tc1、Th1、Th17 和 ILC3 淋巴细胞等。激活的炎症细胞释放多种炎性介质作用于气道上皮细胞,诱导上皮细胞杯状化生和黏液分泌增加;慢性炎症刺激气道上皮细胞释放生长因子,促进气道周围平滑肌和成纤维细胞增生,导致小气道重塑;巨噬细胞基质金属蛋白酶和中性粒细胞弹性蛋白酶等引起肺结缔组织中的弹性蛋白破坏,Tc1 淋巴细胞释放颗粒酶穿孔素损伤肺泡上皮、导致不可逆性肺损伤,引发肺气肿。此外,自身免疫调控机制、遗传危险因素以及肺发育相关因素也可能在慢阻肺的发生发展中起到重要作用。上述机制的共同作用导致慢阻肺的形成^[31]。

(二)病理学表现

慢阻肺特征性的病理学改变存在于气道、肺实质和肺血管^[32]。在中央气道表现为炎症细胞浸润,上皮损伤,黏液分泌腺增大和杯状细胞增多使黏液分泌增加。外周小气道病理改变包括:外周小气道(内径<2 mm)的阻塞和结构改变,小气道的狭窄与管周纤维化导致的气道重塑,终末细支气管和过渡性细支气管的丢失^[32-34]。这些改变在早期的慢阻肺患者就已经存在。气道壁多种炎症细胞浸润(巨噬细胞、中性粒细胞、B 细胞和 T 细胞等),增多的黏液分泌物阻塞气道管腔,引起固定性气道阻塞及气道壁结构重塑。肺气肿导致附着在小气道周围的肺泡间隔破坏,使维持小气道开放的力量减弱。上述病理改变共同构成慢阻肺气流受限的病理学基础。

肺气肿的病理改变可见肺过度膨胀,弹性减退,外观灰白或苍白,表面可见大小不一的大疱。显微镜下可见肺实质破坏、呼吸性细支气管的扩张

和破坏,形成小叶中央性肺气肿为主的肺气肿改变。病情较轻时这些破坏常发生于肺的上部区域,但随着病情的发展,可弥漫分布于全肺。

在慢阻肺早期就开始出现肺血管的改变。轻-中度(GOLD 分级 1~2 级)慢阻肺的肺小血管就存在血管内膜增厚。随着病情加重,平滑肌细胞增生肥大、蛋白多糖和胶原的增多使血管壁进一步增厚。在重度-极重度(GOLD 分级 3~4 级)慢阻肺中存在血管壁弹性纤维增厚、平滑肌增殖、血管壁炎症细胞浸润和肺毛细血管数量减少。慢阻肺晚期继发肺源性心脏病时,部分患者可见多发性肺细小动脉原位血栓形成。

(三)病理生理改变

慢阻肺主要病理生理学改变包括气流受限、气体陷闭和气体交换异常。可伴有黏液高分泌、气道上皮纤毛功能障碍、全身的不良效应等。严重者可合并肺动脉高压、慢性肺源性心脏病和呼吸衰竭。慢阻肺患者往往同时存在多种全身合并症,并与疾病严重程度相关。

1. 气流受限及气体陷闭:进行性发展的不可逆的气流受限为慢阻肺病理生理的核心特征,表现为 FEV₁/用力肺活量(FVC)及 FEV₁ 的降低,与小气道阻力增加和肺泡弹性回缩力下降相关。气流受限使呼气时气体陷闭于肺内,致肺过度充气和胸内压增高,导致肺泡通气量下降及心室充盈异常,进而引起劳力性呼吸困难和活动耐量的下降。过度充气在慢阻肺早期即可出现,是劳力性呼吸困难的主要机制^[35]。

2. 气体交换异常:慢阻肺的气体交换异常存在多种机制。气流受限致肺过度充气和肺容量增加,降低吸气肌肉力量;气道阻力增加导致呼吸负荷增加;两者的共同作用可导致呼吸负荷与肌肉力量之间的失衡,通气驱动力减弱,使肺泡通气量明显下降。肺实质的广泛破坏,肺毛细血管床减少,使通气/血流比率失调,气体交换进一步恶化,出现低氧血症常同时伴有高碳酸血症。一系列的病理生理改变在慢阻肺急性加重时会进一步紊乱,导致患者出现严重的呼吸困难。

3. 黏液高分泌和纤毛功能失调:烟草烟雾和其他有害物质刺激导致杯状细胞数量增加,黏膜下腺体增大,进而出现黏液高分泌;吸烟可使柱状上皮鳞状化生,纤毛变短而不规则,引起纤毛运动障碍^[36]。黏液高分泌和纤毛功能失调是导致慢性咳嗽咳痰的重要原因。但并非所有的慢阻肺患者都

有黏液高分泌,黏液高分泌也不一定都伴随气流受限^[37]。

4. 肺动脉高压:随着慢阻肺的进展,慢性缺氧导致肺小动脉缺氧性收缩,内皮细胞功能障碍以及平滑肌肥大、增殖,共同参与了缺氧性肺动脉高压的发生发展,进而出现慢性肺源性心脏病和右心衰竭,提示预后不良。

四、临床表现、诊断及评估

(一) 临床表现

1. 病史:诊断慢阻肺时,为减少漏诊,应全面采集病史,包括症状、危险因素暴露史、既往史、系统回顾和合并症等。(1)危险因素:见上文“二、病因及危险因素”部分;(2)既往史:包括哮喘史^[20]、过敏史、结核病史^[38]、儿童时期呼吸道感染^[18]及呼吸道感染病史如麻疹^[39]、百日咳^[40]等;(3)家族史:慢阻肺有家族聚集倾向^[41];(4)发病规律:起病隐匿,缓慢渐进性进展,常有反复呼吸道感染及急性加重史,随着病情进展,急性加重愈渐频繁;(5)发病年龄、与季节的关系:多于中年以后发病^[7],秋、冬寒冷季节症状明显^[42];(6)合并症:心脏病、骨质疏松、骨骼肌肉疾病、肺癌、抑郁和焦虑等^[43];(7)慢性呼吸衰竭和肺源性心脏病史:慢阻肺后期出现低氧血症和(或)高碳酸血症,可合并慢性肺源性心脏病和右心衰竭。

2. 症状:(1)主要临床表现:慢阻肺的主要症状是慢性咳嗽、咳痰和呼吸困难。早期慢阻肺患者可以没有明显的症状^[5],随病情进展日益显著;咳嗽、咳痰症状通常在疾病早期出现,而后期则以呼吸困难为主要表现。(2)症状特征及演变:①慢性咳嗽:是慢阻肺常见的症状。咳嗽症状出现缓慢,迁延多年,以晨起和夜间阵咳为著。②咳痰:多为咳嗽伴随症状,痰液常为白色黏液浆液性,常于早晨起床时剧烈阵咳,咳出较多黏液浆液样痰后症状缓解;急性加重时痰液可变为黏液脓性而不易咳出。③气短或呼吸困难:早期仅在劳力时出现,之后逐渐加重,以致日常活动甚至休息时也感到呼吸困难;活动后呼吸困难是慢阻肺的“标志性症状”^[44]。④胸闷和喘息:部分患者有明显的胸闷和喘息,此非慢阻肺特异性症状^[45],常见于重症或急性加重患者。

3. 并发症的表现:(1)右心功能不全:当慢阻肺并发慢性肺源性心脏病失代偿时,可出现食欲不振、腹胀、下肢(或全身)浮肿等体循环淤血相关的症状^[46]。(2)呼吸衰竭:多见于重症慢阻肺或急性加

重的患者,由于通气功能严重受损而出现显著的低氧血症和二氧化碳潴留(Ⅱ型呼吸衰竭),此时患者可有明显发绀和严重呼吸困难;当二氧化碳严重潴留,呼吸性酸中毒失代偿时,患者可出现行为怪异、谵妄、嗜睡甚至昏迷等肺性脑病的症状^[46]。(3)自发性气胸:多表现为突然加重的呼吸困难、胸闷和(或)胸痛,可伴有发绀等症状^[43, 47]。

4. 体征:慢阻肺的早期体征可不明显,随着疾病进展,胸部体检可见以下体征:(1)视诊及触诊:胸廓前后径增大、剑突下胸骨下角(腹上角)增宽;呼吸变浅、呼吸频率增快、呼气时相延长、辅助呼吸肌(如斜角肌和胸锁乳突肌)参加呼吸运动,重症患者可见胸腹呼吸矛盾运动,部分患者在呼吸困难加重时采用缩唇呼吸方式和(或)前倾体位;合并低氧血症时可见患者黏膜和皮肤发绀;触诊可有剑突下心脏抬举感等。(2)叩诊:胸部叩诊可呈过清音,心浊音界缩小,肺肝界降低,均系肺过度充气所致。(3)听诊:双肺呼吸音减低,呼气延长,可闻及干性啰音或哮鸣音和(或)湿啰音;心音遥远,剑突下心音较清晰响亮^[46]。此外,合并肺心病时患者可见下肢水肿、腹水和肝脏肿大并压痛等体征;合并肺性脑病时偶可引出神经系统病理体征。

5. 实验室检查及其他监测指标:(1)肺功能检查:肺功能检查是目前检测气流受限公认的客观指标,是慢阻肺诊断的“金标准”,也是慢阻肺的严重程度评价、疾病进展监测、预后及治疗反应评估中最常用的指标。慢阻肺的肺功能检查除了常规的肺通气功能检测如 FEV_1 、 FEV_1 与FVC的比值(FEV_1/FVC)以外,还包括容量和弥散功能测定等,有助于疾病评估^[48-49]和鉴别诊断^[50]。吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 70%$ 是判断存在持续气流受限,诊断慢阻肺的肺功能标准^[51]。在临床实践中,如果 FEV_1/FVC 在68%~70%之间,建议3个月后复查是否仍然符合 $FEV_1/FVC < 70%$ 的条件,减少临界病例的过度诊断。在明确慢阻肺诊断的前提下,以 FEV_1 占预计值%来评价气流受限的严重程度^[9, 52]。气流受限导致的肺过度充气,使肺总量(TLC)、残气容积(RV)、功能残气量(FRC)、残气容积与肺总量比值(RV/TLC)增高,肺活量(VC)减低。深吸气量(IC)是潮气量与补吸气量之和。在慢阻肺中,IC的下降与呼气末肺容量增加有关,可作为肺容量变化的简易评估指标。深吸气量与肺总量之比(IC/TLC)可以反映慢阻肺呼吸困难程度^[53-54],预测死亡风险^[55]。肺泡间隔破坏及肺毛细

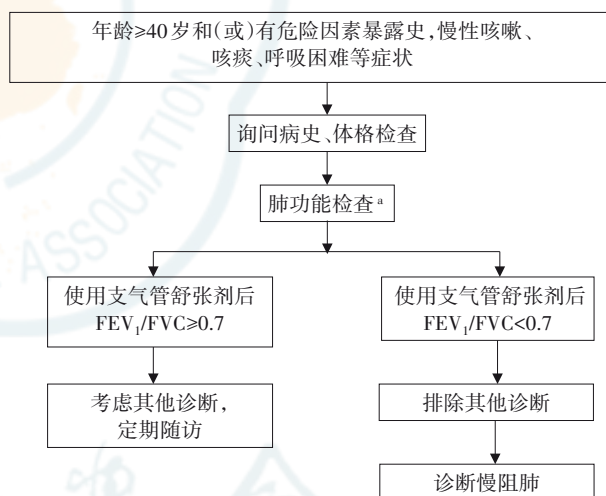
血管床丧失可使弥散功能受损,一氧化碳弥散量(D_LCO)降低^[56]。(2)胸部影像学检查:①胸部X线检查。慢阻肺早期X线胸片可无明显变化,随后可出现肺纹理增多和紊乱等非特征性改变。主要X线征象为肺过度充气,表现为肺野透亮度增高,双肺外周纹理纤细稀少,胸腔前后径增大,肋骨走向变平,横膈位置低平,心脏悬垂狭长,严重者常合并有肺大疱的影像学改变。X线胸片对确定肺部并发症及与其他疾病(如肺间质纤维化、肺结核等)鉴别具有重要意义。慢阻肺并发肺动脉高压和肺源性心脏病时,X线胸片表现为:右下肺动脉干扩张,其横径 ≥ 15 mm或右下肺动脉横径与气管横径比值 ≥ 1.07 ,或动态观察右下肺动脉干增宽 > 2 mm;肺动脉段明显突出或其高度 ≥ 3 mm;中心肺动脉扩张和外周分支纤细,形成“残根”征;圆锥部显著凸出(右前斜位 45°)或其高度 ≥ 7 mm;右心室增大^[57-58]。②胸部CT检查:高分辨率CT对辨别小叶中心型和全小叶型肺气肿以及确定肺大疱的大小和数量^[59],有较高的敏感度和特异度,多用于鉴别诊断和非药物治疗前评估^[60]。对预测肺大疱切除或外科减容手术等的效果有一定价值^[61]。利用高分辨率CT计算肺气肿指数、气道壁厚度、功能性小气道病变等指标,有助于慢阻肺的早期诊断和表型评估^[62-65]。(3)脉搏氧饱和度(SpO_2)监测和动脉血气分析:当患者临床症状提示有呼吸衰竭或右心衰竭时应监测 SpO_2 。如果 $SpO_2 < 92\%$,应该进行动脉血气分析检查^[66]。呼吸衰竭的动脉血气分析诊断标准为静息状态下海平面呼吸空气时 $PaO_2 < 60$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),伴或不伴有 $PaCO_2 > 50$ mmHg^[67]。(4)心电图和超声心动图检查:对于晚期慢阻肺以及慢阻肺急性加重的鉴别诊断、并发肺源性心脏病以及慢阻肺合并心血管系统疾病的诊断、评估和治疗具有一定的临床意义与实用价值。慢阻肺合并慢性肺动脉高压或慢性肺心病心电图可表现为:额面平均电轴 $\geq +90^\circ$;V1导联R/S ≥ 1 ;重度顺钟向转位(V5导联R/S ≤ 1);RV1+SV5 ≥ 1.05 mV;aVR导联R/S或R/Q ≥ 1 ;V1-V3导联呈QS、Qr或qr(酷似心肌梗死,应注意鉴别);肺型P波^[57]。慢阻肺合并慢性肺源性心脏病超声心动图可出现以下改变:右心室流出道内径 ≥ 30 mm;右室内径 ≥ 20 mm;右心室前壁厚度 ≥ 5 mm或前壁搏动幅度增强;左、右室内径比值 < 2 ;右肺动脉内径 ≥ 18 mm或肺动脉干 ≥ 20 mm;右心室流出道/左心房内径 > 1.4 ;肺动脉瓣曲线出现肺动脉高压征象者(a波低

平或 < 2 mm,或有收缩中期关闭征等)^[57]。(5)血常规检查:稳定期外周血嗜酸粒细胞(EOS)计数对慢阻肺药物治疗方案是否联合ICS有一定的指导意义^[5],部分患者由于长期低氧血症,其外周血血红蛋白、红细胞和红细胞压积可明显增高,部分患者可表现为贫血^[68]。

(二)诊断与鉴别诊断

对有慢性咳嗽或咳痰、呼吸困难、反复下呼吸道感染史和(或)有慢阻肺危险因素暴露史的患者,临床上应该考虑慢阻肺诊断的可能性。

1. 诊断标准:慢阻肺的诊断主要依据危险因素暴露史、症状、体征及肺功能检查等临床资料,并排除可引起类似症状和持续气流受限的其他疾病,综合分析确定。肺功能检查表现为持续气流受限是确诊慢阻肺的必备条件,吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 70\%$ 即明确存在持续的气流受限。临床医生可使用图1的诊断流程进行慢阻肺诊断。



注:^a当基层医院不具备肺功能检查条件时,可通过筛查问卷发现慢阻肺高危个体(表1)^[69],疑诊患者应向上级医院转诊,进一步明确诊断;非高危个体建议定期随访

图1 慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)诊断流程

2. 鉴别诊断:慢阻肺应与哮喘、支气管扩张症、充血性心力衰竭、肺结核和弥漫性泛细支气管炎等疾病进行鉴别(表2)。应注意当哮喘发生气道重塑时,可导致气流受限的可逆性减少,需全面分析患者的临床资料才能作出正确的判断。此外还要明确,慢阻肺和哮喘这两种疾病亦可同时存在于同一患者^[70-71]。

(三)慢阻肺的综合评估

慢阻肺病情评估应根据患者的临床症状、肺功能受损程度、急性加重风险以及合并症/并发症等

表 1 中国慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)筛查问卷^[69]

问题	选项	评分标准	得分
您的年龄	40~49 岁	0	
	50~59 岁	3	
	60~69 岁	7	
	70 岁以上	10	
您的吸烟量(包年) =每天吸烟__包×吸烟__年	0~14 包年	0	
	15~30 包年	1	
	≥30 包年	2	
您的体重指数(kg/m ²) =体重__公斤/身高 ² __米 ²	<18.5	7	
	18.5~23.9	4	
如果不会计算,您的体重属于哪一类:很瘦(7),一般(4),稍胖(1),很胖(0)	24.0~27.9	1	
	≥28.0	0	
没有感冒时您是否经常咳嗽	是	3	
	否	0	
您平时是否感觉有气促	没有气促	0	
	在平地急行或爬小坡时感觉气促	2	
	平地正常行走时感觉气促	3	
您目前使用煤炉或柴草烹饪或取暖吗	是	1	
	否	0	
您父母、兄弟姐妹及子女中,是否有人患有支气管哮喘、慢性支气管炎、肺气肿或慢阻肺	是	2	
	否	0	
			总分

注:总分≥16分需要进一步检查明确是否患有慢阻肺

表 2 慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)与其他疾病的鉴别诊断要点

疾病	鉴别诊断要点
慢阻肺	中年发病,症状缓慢进展,长期吸烟史或其他烟雾接触史
支气管哮喘	早年发病(通常在儿童期),每日症状变异大,夜间和清晨症状明显,常有过敏史、鼻炎和(或)湿疹,有支气管哮喘家族史,可伴有肥胖
充血性心力衰竭	X线胸片示心脏扩大、肺水肿,肺功能检查提示有限制性通气障碍而非气流受限
支气管扩张症	反复咳嗽大量脓痰或咯血,常伴有细菌感染,粗湿啰音,杵状指,X线胸片或胸部CT示支气管扩张、管壁增厚
肺结核	所有年龄均可发病,X线胸片示肺浸润性病灶或结节状、空洞样改变,微生物检查可确诊,流行地区高发
闭塞性细支气管炎	发病年龄较轻,无吸烟史,可有类风湿关节炎病史或急性烟雾暴露史,呼气相CT可见低密度区
弥漫性泛细支气管炎	主要发生在亚洲人群,几乎均有慢性鼻窦炎,X线胸片和肺高分辨率CT示弥漫性小叶中央结节影和过度充气征

注:以上疾病大多具有其典型的临床特征,但并非所有的患者都有以上临床表现,例如支气管哮喘也可在成年,甚至老年起病

情况进行综合分析,其目的在于确定疾病的严重程度,包括气流受限的严重程度、患者健康状况及未来不良事件的发生风险(如急性加重、住院或者死亡等),以最终指导治疗。

1. 症状评估:可采用改良版英国医学研究委员会(modified British medical research council, mMRC)呼吸困难问卷^[72](表3)对呼吸困难严重程度进行评估,或采用慢阻肺患者自我评估测试(COPD Assessment test, CAT)进行综合症状评估^[73](表4)。

2. 肺功能评估:可使用GOLD分级,按照气流受限严重程度进行肺功能评估,即以FEV₁占预计值%为分级标准。慢阻肺患者根据气流受限程度分为1~4级(表5)。

3. 急性加重风险评估:慢阻肺急性加重可分为轻度(仅需要短效支气管舒张剂治疗)、中度[使用短效支气管舒张剂并加用抗生素和(或)口服糖皮质激素治疗]和重度(需要住院或急诊、ICU治疗)。慢阻肺急性加重的严重程度评估及临床分级详见第六章。

表3 改良版英国医学研究委员会(mMRC)呼吸困难问卷

呼吸困难评价等级	呼吸困难严重程度
0级	只有在剧烈活动时才感到呼吸困难
1级	在平地快步行走或步行爬小坡时出现气短
2级	由于气短,平地行走时比同龄慢或需要停下来休息
3级	在平地行走 100 m 左右或数分钟后需要停下来喘气
4级	因严重呼吸困难以至于不能离开家,或在穿衣服、脱衣服时出现呼吸困难

表4 慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)患者自我评估测试(CAT)

序号	症状	评分	症状
1	我从不咳嗽	0 1 2 3 4 5	我总是咳嗽
2	我肺里一点痰都没有	0 1 2 3 4 5	我有很多痰
3	我一点也没有胸闷的感觉	0 1 2 3 4 5	我有很严重的胸闷感觉
4	当我在爬坡或爬一层楼梯时没有喘不过气的感觉	0 1 2 3 4 5	当我上坡或爬1层楼时,会感觉严重喘不上气
5	我在家里的任何活动都不受到慢阻肺的影响	0 1 2 3 4 5	我在家里的任何活动都很受慢阻肺的影响
6	尽管有肺病我仍有信心外出	0 1 2 3 4 5	因为我有肺病,我没有信心外出
7	我睡得好	0 1 2 3 4 5	因为有肺病我睡得不好
8	我精力旺盛	0 1 2 3 4 5	我一点精力都没有

注:数字0~5表现严重程度,请标记最能反映您当时情况的选项,并在数字上打√,每个问题只能标记1个选项

表5 慢性阻塞性肺疾病患者气流受限严重程度的肺功能分级

分级	严重程度	肺功能(基于使用支气管舒张剂后 FEV ₁)
GOLD 1级	轻度	FEV ₁ 占预计值%≥80%
GOLD 2级	中度	50%≤FEV ₁ 占预计值%<80%
GOLD 3级	重度	30%≤FEV ₁ 占预计值%<50%
GOLD 4级	极重度	FEV ₁ 占预计值%<30%

注:基本条件为使用支气管舒张剂后 FEV₁/FVC<70%

急性加重风险评估是依据前一年的急性加重次数,若上一年发生2次及以上中/重度急性加重,或者1次及以上因急性加重住院,评估为急性加重的高风险人群。未来急性加重风险的预测因素主要为既往急性加重史,其他可参考症状、肺功能、嗜酸粒细胞计数等。近年有研究提示,部分慢阻肺患者存在误吸因素导致的急性加重风险增加,需要注

意甄别^[74-75]。

4. 稳定期慢阻肺综合评估与分组:依据上述肺功能分级和对症状及急性加重风险的评估,即可对稳定期慢阻肺患者的病情严重程度进行综合性评估(图2),并依据该评估结果选择稳定期的治疗方案。综合评估系统中,根据患者气流受限程度分为 GOLD 1~4级;根据症状水平和过去1年的中/重度急性加重史将患者分为 A、B、C、D 4个组。

当患者的肺功能损害与症状之间存在明显的不一致时,应进一步评价患者的合并症、肺功能(肺容积及弥散功能)、肺部影像学、血氧和运动耐力等指标。对呼吸困难重,但肺功能损害不严重的慢阻肺患者,需排查心血管疾病、胃食管反流、肺血管疾病、焦虑/抑郁等其他导致呼吸困难的常见疾病;对存在严重气流受限,但临床症状却轻微的慢阻肺患者,需注意因运动减少等因素导致的呼吸困难症状

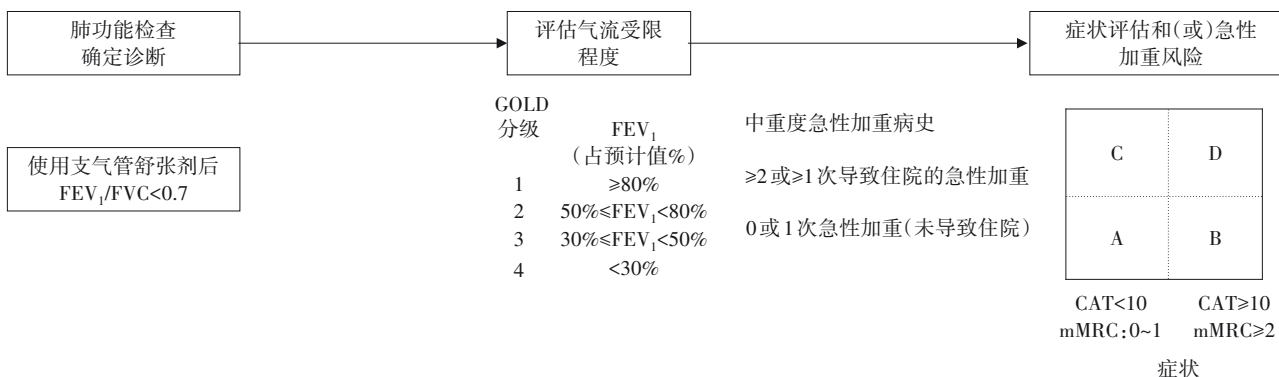


图2 慢性阻塞性肺疾病综合评估示意图

被低估,可行 6 min 步行试验等运动耐力测试,以反映患者的症状严重程度,进一步判断其与初始评估是否一致,是否需要加强治疗。

5. 慢阻肺合并症的评估:在对慢阻肺患者进行病情严重程度的综合评估时,还应注意患者的各种全身合并症,如心血管疾病(包括外周性血管疾病)、骨骼肌功能障碍、骨质疏松症、焦虑/抑郁、睡眠呼吸暂停综合征、恶性肿瘤、代谢综合征、糖尿病、胃食管反流等慢性合并症,治疗时应予以兼顾,详见第七章。

五、稳定期管理

(一)管理目标

管理目标主要基于症状和未来急性加重风险:

(1)减轻当前症状:包括缓解呼吸系统症状、改善运动耐量和健康状况;(2)降低未来风险:包括防止疾病进展、防治急性加重及减少病死率^[5]。

(二)教育与危险因素管理

1. 教育:通过医务人员的教育和患者的自我教育,可以提高患者和有关人员对于慢阻肺的认识及自身处理疾病的能力,更好地配合管理,加强疾病预防,减少急性加重,提高生活质量,维持病情稳定。教育的主要内容包括:(1)戒烟宣教;(2)慢阻肺的病理生理与临床基础知识;(3)长期规律使用药物的重要性;(4)吸入药物和吸入装置的正确使用;(5)缓解呼吸困难的技巧;(6)了解需到医院就诊的时机;(7)呼吸康复相关知识;(8)急性加重的处理方式;(9)终末期慢阻肺的伦理问题^[5]。

2. 危险因素的管理:(1)戒烟及烟草依赖的治疗。戒烟是所有吸烟慢阻肺患者的关键干预措施,应该强烈鼓励和支持所有吸烟者戒烟。医务人员应掌握控烟知识、方法和技巧,将戒烟与日常临床工作结合,首诊询问吸烟史、及时进行戒烟劝诫、合理使用戒烟药物、推广戒烟热线,积极推动戒烟门诊建设及临床戒烟工作的开展。对所有就医的吸烟者应进行简短戒烟干预,对烟草依赖患者进行诊治。对于愿意戒烟的吸烟者采取“5A”戒烟干预方案,“5A”包括:①询问(Ask)并记录所有就医者的吸烟情况。②建议(Advise)所有吸烟者必须戒烟。③评估(Assess)吸烟者的戒烟意愿。④提供戒烟帮助(Assist),向吸烟者提供实用的戒烟咨询,向吸烟者提供戒烟资料,介绍戒烟热线(全国专业戒烟热线 400-808-5531,卫生热线 12320),推荐有戒烟意愿的吸烟者使用戒烟药物。⑤安排(Arrange)随访:吸烟者开始戒烟后,应安排随访至少 6 个月,

6 个月内随访次数不宜少于 6 次。随访的形式可以是要求戒烟者到戒烟门诊复诊或通过电话联系其戒烟情况。对于暂时没有戒烟意愿的吸烟者采取“5R”干预措施增强其戒烟动机,“5R”包括:①相关(Relevance):使吸烟者认识到戒烟与其自身和家人的健康密切相关。②危害(Risk):使吸烟者认识到吸烟的严重健康危害。③益处(Rewards):使吸烟者充分认识到戒烟的健康益处。④障碍(Roadblocks):使吸烟者知晓和预估戒烟过程中可能会遇到的问题和障碍,并让他们了解现有的戒烟干预方法(如咨询和药物)可以帮助他们克服这些障碍。⑤反复(Repetition):反复对吸烟者进行上述戒烟动机干预。目前我国临床戒烟指南推荐的一线戒烟药物包括尼古丁替代疗法(简称 NRT)、盐酸安非他酮缓释片及酒石酸伐尼克兰。NRT 类药物可以非处方购买(包括贴片和咀嚼胶),盐酸安非他酮缓释片及酒石酸伐尼克兰为处方药,应该在戒烟医生的指导下使用。药物治疗和行为支持相结合可以提高戒烟成功率^[76]。(2)控制职业性或环境污染。针对职业暴露,建议患者在条件许可时避免持续暴露于潜在的刺激物中。有效的通风、无污染炉灶和类似的干预措施有助于减少燃料烟雾暴露。减少室内外空气污染的暴露需要公共政策支持、地方和国家资源投入、生活习惯改变和患者个人防护等^[5]。

(三)药物治疗

1. 支气管舒张剂:支气管舒张剂是慢阻肺的基础一线治疗药物,通过松弛气道平滑肌扩张支气管,改善气流受限,从而减轻慢阻肺的症状,包括缓解气促、增加运动耐力、改善肺功能和降低急性加重风险。与口服药物相比,吸入制剂的疗效和安全性更优,因此多首选吸入治疗。主要的支气管舒张剂有 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物及甲基黄嘌呤类药物,可根据药物作用及患者的治疗反应选用。联合应用不同作用机制及作用时间的药物可以增强支气管舒张作用,更好改善患者的肺功能与健康状况,通常不增加不良反应^[77-79]。(1) β_2 受体激动剂: β_2 受体激动剂分为短效和长效两种类型。短效 β_2 受体激动剂(short-acting beta2-agonist, SABA)主要有特布他林、沙丁胺醇及左旋沙丁胺醇等,常见剂型为加压定量吸入剂^[80-81]。主要用于按需缓解症状,长期规律应用维持治疗的效果不如长效支气管舒张剂。长效 β_2 受体激动剂(long-acting beta2-agonist, LABA)作用时间持续 12 h 以上,较

SABA 更好的持续扩张小气道,改善肺功能和呼吸困难症状,可作为有明显气流受限患者的长期维持治疗药物^[79, 82-84]。早期应用于临床的药物包括沙美特罗(salmeterol)和福莫特罗(formoterol),其中福莫特罗属于速效和长效 β_2 受体激动剂^[85-86]。近年来新型 LABA 起效更快、作用时间更长,包括茈达特罗(indacaterol)^[87]、奥达特罗(oladaterol)和维兰特罗(vilanterol)等^[88-89]。不良反应和注意事项:总体来说,吸入 β_2 受体激动剂的不良反应远低于口服剂型。相对常见的不良反应有窦性心动过速、肌肉震颤(通常表现为手颤)、头晕和头疼。不常见的有口咽部刺激。罕见的不良反应有心律失常、异常支气管痉挛以及心力衰竭人群的氧耗增加^[90-91],与噻嗪类利尿剂联用可能出现低钾血症^[92]。文献报道 LABA 在合并心血管疾患的慢阻肺患者中仍有较好的安全性^[93],合并心血管疾患的稳定期慢阻肺患者无需更改吸入剂类型^[94]。(2)抗胆碱能药物:抗胆碱能药物通过阻断 M_1 和 M_3 胆碱受体,扩张气道平滑肌,改善气流受限和慢阻肺的症状,可分为短效和长效两种类型。短效抗胆碱能药物(short-acting antimuscarinic, SAMA)主要品种有异丙托溴铵(ipratropium)。长效抗胆碱能药物(long-acting antimuscarinic antagonist, LAMA)能够持久的结合 M_3 受体,快速与 M_2 受体分离,从而延长支气管扩张作用时间超过 12 h,新型 LAMA 作用时间超过 24 h,常用 LAMA 包括噻托溴铵(tiotropium)^[95]、格隆溴铵(glycopyrronium)^[96-98]、乌美溴铵(umeclidinium)^[99]和阿地溴铵(acclidinium bromide)^[100]等。LAMA 在减少急性加重及住院频率方面优于 LABA^[101-102],长期使用可以改善患者症状及健康状态,也可减少急性加重及住院频率^[77, 103-105]。一项在我国开展的临床研究结果显示,对于没有症状或仅有轻微症状的早期慢阻肺患者,使用噻托溴铵可显著改善肺功能及生活质量^[95]。不良反应和注意事项:总体来说,吸入抗胆碱能药物的不良反应比较少见,报道的不良反应中常见的有口干、咳嗽、局部刺激、吸入相关的支气管痉挛、

头痛、头晕。少见的有荨麻疹、闭角型青光眼、心率加快。罕见的有过敏反应(舌、唇和面部的血管性水肿)、眼痛、瞳孔散大、心悸、心动过速、喉痉挛、恶心及尿潴留。(3)茶碱类药物:茶碱类药物可解除气道平滑肌痉挛,在我国慢阻肺治疗中使用较为广泛。缓释型或控释型茶碱口服 1~2 次/d 可以达到稳定的血浆药物浓度,对治疗稳定期慢阻肺有一定效果^[106]。低剂量茶碱在减少急性加重方面尚存在争议^[107-109]。茶碱联合 LABA 对肺功能及呼吸困难症状的改善效果优于单独使用 LABA^[110-111]。但对于接受 ICS 治疗的慢阻肺急性加重高危患者,与安慰剂相比,加用低剂量茶碱不能减少患者 1 年内急性加重次数^[107]。不良反应和注意事项:不良反应与个体差异和剂量相关,常见的有恶心、呕吐、腹痛、头痛、胸痛、失眠、兴奋、心动过速、呼吸急促。过量使用可出现心律失常,严重者可引起呼吸、心跳骤停。由于茶碱的有效治疗窗小^[106, 112],必要时需要监测茶碱的血药浓度,当血液中茶碱浓度 $> 5 \text{ mg/L}$ 即有治疗作用; $> 15 \text{ mg/L}$ 时不良反应明显增加。茶碱与多种药物联用时警惕药物相互作用。

2.吸入糖皮质激素:慢阻肺稳定期长期单一应用 ICS 治疗并不能阻止 FEV_1 的降低趋势,对病死率亦无明显改善^[113];因此不推荐对稳定期慢阻肺患者使用单一 ICS 治疗^[4]。在使用 1 种或 2 种长效支气管舒张剂的基础上可以考虑联合 ICS 治疗。慢阻肺对 ICS 复合制剂长期吸入治疗的反应存在异质性,外周血嗜酸粒细胞计数可用于指导 ICS 的选择,但目前尚缺乏外周血嗜酸粒细胞计数指导中国慢阻肺人群 ICS 治疗的研究。对于稳定期患者在使用支气管舒张剂基础上是否加用 ICS,要根据症状和临床特征、急性加重风险、外周血嗜酸粒细胞数值和合并症及并发症等综合考虑,详见表 6。

不良反应和注意事项:尽管总体而言 ICS 的不良反应发生率低,但 ICS 有增加肺炎发病率的风险^[114-116],发生肺炎的高危因素如下^[115-116]:①吸烟;②年龄 ≥ 55 岁;③有急性加重史或肺炎史;④体重指数 $< 25 \text{ kg/m}^2$;⑤mMRC > 2 分或存在严重的气流受

表 6 稳定期慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)患者吸入性糖皮质激素(ICS)使用建议

推荐使用(存在下列因素之一)	考虑使用(存在下列因素之一)	不推荐使用(存在下列因素之一)
1. 有慢阻肺急性加重住院史和(或) ≥ 2 次/年中度急性加重	1. 有每年 1 次中度急性加重	1. 反复发生肺炎
2. 外周血嗜酸粒细胞计数 ≥ 300 个/ μl	2. 外周血嗜酸粒细胞计数为 100~300 个/ μl	2. 外周血嗜酸粒细胞计数 < 100 个/ μl
3. 合并支气管哮喘或具备哮喘特征		3. 合并分枝杆菌感染

注:在 1 种或 2 种长效支气管舒张剂使用的基础上考虑联合 ICS 治疗

限。其他常见的不良反应有口腔念珠菌感染,喉部刺激、咳嗽、声嘶及皮肤挫伤^[113]。罕见的不良反应有过敏反应(皮疹、荨麻疹、血管性水肿和支气管痉挛)。非常罕见的有白内障^[117]、高血糖症^[118]、分枝杆菌感染(包括结核分枝杆菌)^[119-121]、库欣综合征、消化不良及关节痛。

3. 联合治疗:不同作用机制的支气管舒张剂联合治疗优于单一支气管舒张剂治疗^[122]。SABA 联合 SAMA 对肺功能和症状的改善优于单药治疗^[123]。LABA 和 LAMA 联合治疗也可更好改善肺功能和症状,降低疾病进展风险等。目前已有多种 LABA 和 LAMA 联合制剂,如福莫特罗/格隆溴铵、奥达特罗/噻托溴铵、维兰特罗/乌美溴铵、茆达特罗/格隆溴铵。研究结果显示,与单药治疗比较,联合治疗能显著改善患者肺功能^[99, 124-126],减少急性加重^[127-130],也能改善呼吸困难症状及健康状态^[131-133],提高生活质量^[125, 132-135]。文献报道,茆达特罗/格隆溴铵(LABA+LAMA)能够显著减少慢阻肺患者的肺过度充气,同时改善左心室舒张末期充盈容积和心功能,证实可能存在心功能获益^[136]。不同的支气管舒张剂联用对急性加重的影响不同,可能与不同的研究设计入选人群标准、研究药物的种类、装置、研究观察时间等因素不同有关^[127, 129]。

ICS 和 LABA 联合较单用 ICS 或单用 LABA 在肺功能、临床症状和健康状态改善以及降低急性加重风险方面获益更佳^[137-139]。目前已有布地奈德/福莫特罗、氟替卡松/沙美特罗、倍氯米松/福莫特罗、糠酸氟替卡松/维兰特罗等多种联合制剂。一项真实世界的观察性研究表明,对于嗜酸粒细胞计数 ≥ 300 个/ μl 的急性加重高风险患者,使用 ICS+LABA 治疗相较于 LAMA 治疗获益更佳^[140]。

在 ICS+LABA 治疗后仍然有症状的患者中,增加 LAMA 的三联治疗能显著改善肺功能及健康状态,减轻症状,并能减少急性加重^[141-146];且与单独使用 LAMA^[147]或 LABA+LAMA 联合治疗^[148-150]比较,使用三联治疗的患者能获得更好的疗效。若患者嗜酸粒细胞计数 ≥ 300 个/ μl 同时症状较为严重(CAT >20 分),可考虑使用 ICS+LABA+LAMA 治疗,其较 ICS+LABA 有更好的临床疗效。此外,与 LAMA 单药治疗或 LABA+LAMA、ICS+LABA 联合治疗比较,三联治疗能显著降低患者病死率^[148, 151]。目前国内有布地奈德/富马酸福莫特罗/格隆溴铵和糠酸氟替卡松/维兰特罗/乌美溴铵 2 种三联制剂。

4. 给药途径和吸入装置选择和吸入前准备

(图 3,表 7):慢阻肺吸入装置的个体化选择需要综合考虑患者的健康状态、使用装置的能力、最大吸气流速、手口协调操作能力、可及性、价格等各方面因素,其中以患者使用装置的能力、吸气流速和手口协调操作能力为最重要的影响因素。对于有足夠的吸气流速(吸气峰流速 ≥ 30 L/min),且手口协调好的患者可选择 DPI、pMDI(包括传统 pMDI 和共悬浮 pMDI)或 SMI 中任一种装置;手口协调不佳的患者吸入装置推荐次序依次为 DPI、pMDI+储物罐、SMI。对于吸气流速不足(吸气峰流速 <30 L/min),手口协调好的患者吸入装置推荐次序依次为 SMI、pMDI;手口协调不佳患者吸入装置推荐次序依次为 pMDI+储物罐、SMI、雾化器;需机械通气的患者吸入装置推荐次序依次为雾化器、pMDI 或 SMI^[152]。

应用吸入药物治疗时,考虑到慢阻肺患者存在黏液过度分泌,可能阻塞小气道,影响药物颗粒进入小气道效应部位^[153]。因此在吸入治疗前,可酌情进行气道廓清,有利于药物进入效应部位。这种情况下,建议吸入药物前主动咳嗽,如有痰声,需要清除痰液后再吸入药物、避免吸入药物被痰液带出无法发挥药效。

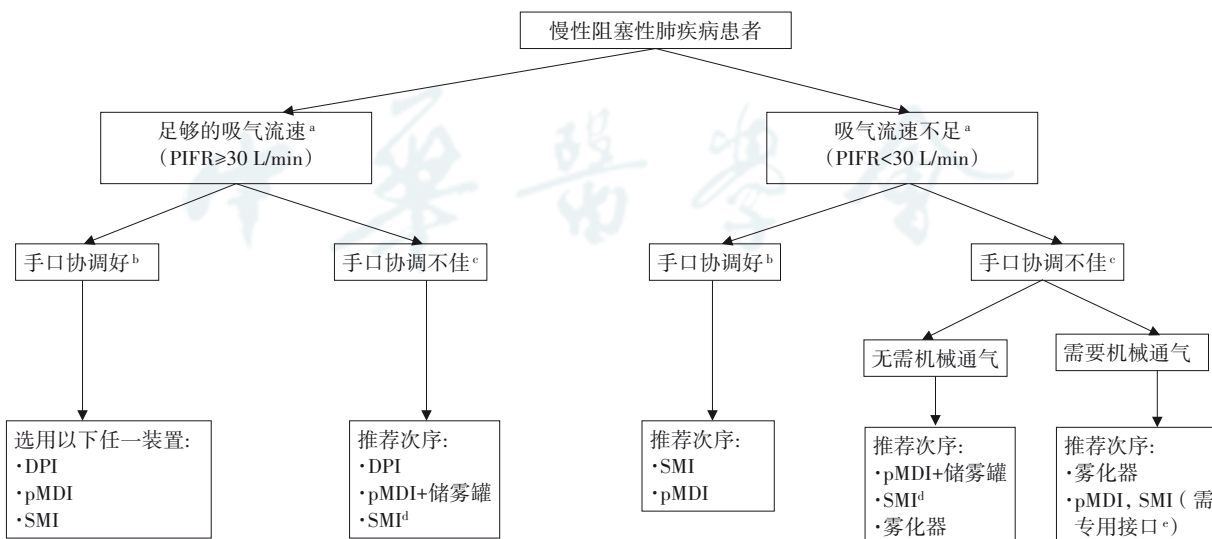
5. 初始治疗方案推荐:稳定期慢阻肺患者初始治疗方案见图 4。A 组:1 种支气管舒张剂(短效或长效);B 组:1 种长效支气管舒张剂;若患者 CAT >20 分,可考虑使用 LAMA+LABA 联合治疗;C 组:LAMA 或 ICS+LABA;D 组:根据患者的情况选择 LAMA 或 LAMA+LABA 或 ICS+LABA 或 ICS+LAMA+LABA。若 CAT >20 分,推荐首选双支气管舒张剂联合治疗。对于嗜酸粒细胞计数 ≥ 300 个/ μl 或合并哮喘的患者首先推荐含 ICS 的联合治疗。

6. 慢阻肺稳定期药物治疗的随访及流程:对所有慢阻肺患者,都应建立“评估-回顾-调整”长期随访的管理流程。给予初始治疗后,应注意观察患者对治疗的反应,重点评估呼吸困难和急性加重发生情况是否改善,然后根据情况调整治疗方案(图 5)。在调整药物治疗前,需要评估患者的吸入技术、用药依从性和其他非药物治疗方法(包括肺康复和自我管理教育),识别任何可能影响治疗效果的因素并加以调整,考虑或升级、或降级、或更换吸入装置及药物,然后重复以上“回顾-评估-调整”管理流程。如果起始治疗的效果较好,则维持原治疗方案。如果起始治疗的疗效不佳,则先考虑其疗效不佳是呼吸困难没有改善还是急性加重发生率仍较高,然后针对性调整治疗方案(图 5)。

表 7 国内慢性阻塞性肺疾病稳定期常用吸入治疗药物汇总

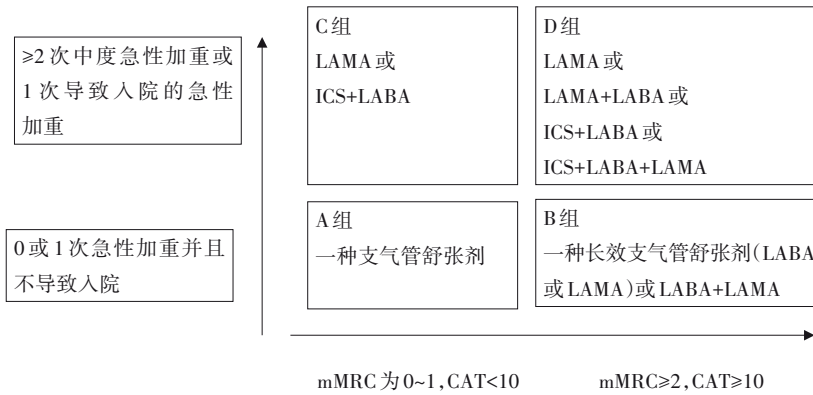
药物名称	吸入剂类型	起效时间(min)	维持时间(h)	雾化制剂
β₂受体激动剂				
短效 β ₂ 受体激动剂(SABA)				
左旋沙丁胺醇	pMDI	1~3	6~8	√
沙丁胺醇	pMDI	1~3	4~6	√
特布他林	pMDI	1~3	4~6	√
长效 β ₂ 受体激动剂(LABA)				
茚达特罗	DPI	<5	24	
抗胆碱能药物				
短效抗胆碱能药物(SAMA)				
异丙托溴铵	pMDI	5	6~8	√
长效抗胆碱能药物(LAMA)				
噻托溴铵	DPI, SMI	<30	24	
格隆溴铵	DPI	<5	24	
LABA+LAMA				
福莫特罗/格隆溴铵	pMDI	<5	12	
茚达特罗/格隆溴铵	DPI	<5	24	
维兰特罗/乌镁溴铵	DPI	5~15	24	
奥达特罗/噻托溴铵	SMI	<5	24	
LABA+吸入性糖皮质激素(ICS)				
福莫特罗/布地奈德	DPI	1~3	12	
福莫特罗/倍氯米松	pMDI	1~3	12	
沙美特罗/氟替卡松	pMDI, DPI	15~30	12	
维兰特罗/糠酸氟替卡松	DPI	16~17	24	
ICS+LABA+LAMA				
布地奈德/富马酸福莫特罗/格隆溴铵	pMDI	<5	12	
糠酸氟替卡松/维兰特罗/乌镁溴铵	DPI	6~10	24	

注:pMDI为压力定量气雾剂;DPI为干粉吸入剂;SMI为软雾吸入剂



注:^a可使用吸气流速测定器,一种模拟不同吸入装置内部阻力的手持设备检测患者的吸气峰流速(PIFR);^b经适当培训后判断;^c如患者经过培训后仍无法正确手口配合,可考虑添加储雾罐;^d优选有加温加湿功能的雾化器;^e如呼吸机管路无储雾罐结构,pMDI和SMI需通过储雾罐与呼吸机连接;PIFR:吸气峰流速;pMDI:压力定量气雾剂(包括传统pMDI及共悬浮pMDI);SMI:软雾吸入剂;DPI:干粉吸入剂

图 3 吸入装置的个体化选择路径^[152]



注:A组患者,条件允许可推荐使用LAMA;B组患者,若CAT>20分,推荐起始使用LAMA+LABA联合治疗;D组患者,若CAT>20分和血EOS≥300个/μl,可考虑ICS+LABA+LAMA三联治疗,尤其是重度或以上气流受限者

图4 慢性阻塞性肺疾病稳定期初始治疗推荐

在以改善呼吸困难为治疗目标的随访路径中,应注意以下方面:(1)对于使用LAMA或LABA单药治疗仍存在呼吸困难或运动受限的患者,推荐升级至LABA+LAMA^[154];如果升级后呼吸困难或运动受限未改善,可考虑更换吸入装置或药物。(2)对于使用ICS+LABA治疗仍存在呼吸困难或运动受限的患者,推荐升级至三联疗法(ICS+LABA+LAMA)。(3)在任何情况下,均应考虑其他原因导致的疗效不佳,如非慢阻肺引起的呼吸困难、吸入器使用不当或依从性差,同时应注意慢阻肺治疗具有“天花板效应”。

在以减少急性加重为治疗目标的随访路径中,

应注意以下方面:(1)对于使用LABA或LAMA单药治疗后仍发生急性加重的患者,推荐升级至LABA+LAMA或ICS+LABA。合并哮喘的患者和近1年发生过1次急性加重且血EOS≥300个/μl的患者建议升级到ICS+LABA治疗^[155-156];对于近1年内发生≥2次中度急性加重或≥1次重度急性加重的患者,血EOS≥100个/μl时可考虑使用ICS+LABA治疗^[157]。(2)对于接受LABA+LABA治疗后发生急性加重的患者,根据血EOS水平推荐以下2种方案:若血EOS<100个/μl,不推荐使用ICS治疗,可添加罗氟司特;若血EOS≥100个/μl时推荐升级至三联疗法(ICS+LABA+LAMA)。(3)对于接受ICS+LABA治疗后发生急性加重的患者,推荐升级至三联疗法^[157]。(4)对于接受三联疗法治疗后发生急性加重的患者,可考虑①添加罗氟司特(针对FEV₁占预计值%<50%^[158]、慢性支气管炎且近1年来至少出现1次急性加重住院的患者)^[159-160];②加用大环内酯类抗生素(阿奇霉素的证据较充足,尤其是对于既往吸烟的患者^[161-162],但需注意其不良反应包括耐药、QTc间期延长和耳毒性等)。

无论是以改善呼吸困难还是控制急性加重为

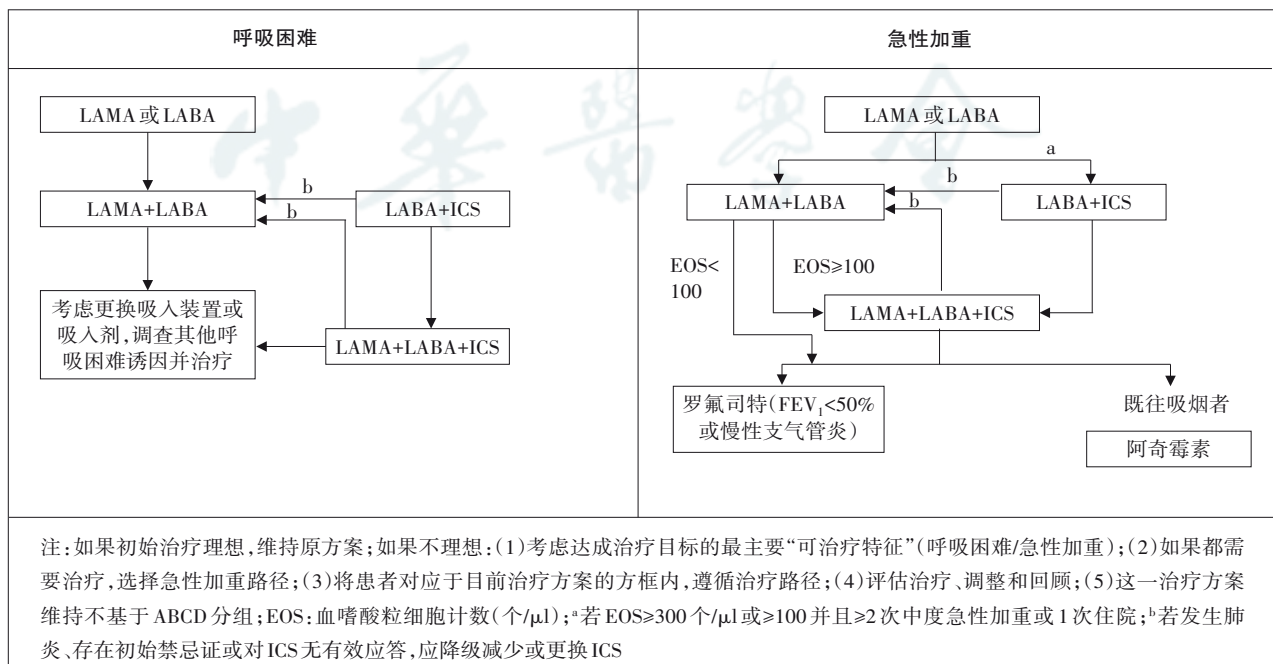


图5 慢性阻塞性肺疾病稳定期药物治疗的随访及流程

治疗目标的随访过程中,对于已经使用 ICS+LABA+LAMA 患者,如发现有 ICS 使用不恰当的指征(如无急性加重史的患者使用 ICS、对 ICS 无应答或出现 ICS 相关不良反应如反复发生肺炎或合并分枝杆菌感染)需要考虑撤除 ICS,换用 LABA+LAMA。撤离 ICS 前要再次评估使用 ICS 的风险和获益,撤除 ICS 时建议逐渐减量,同时密切随访肺功能、症状以及急性加重频次。

7. 磷酸二酯酶 4(PDE-4)抑制剂:其主要作用是通过抑制细胞内环腺苷酸降解来减轻炎症,目前应用临床的选择性 PDE-4 抑制剂罗氟司特(roflumilast)在亚洲人群中耐受性良好,口服罗氟司特 1 次/d 可改善应用沙美特罗或噻托溴铵治疗患者的 FEV₁,同时对于固定剂量 ICS+LABA 控制不佳的患者,加用罗氟司特对肺功能也有改善。对于存在慢性支气管炎、重度至极重度慢阻肺、既往有急性加重病史的患者,罗氟司特可使需用激素治疗的中重度急性加重发生率下降约 17%^[163]。目前,尚未见关于罗氟司特和 ICS 的对照或联合治疗研究。不良反应:最常见的有恶心、食欲下降、体重减轻、腹痛、腹泻、睡眠障碍和头痛,通常发生在治疗早期,可能具有可逆性,并随着治疗时间的延长而消失。对照研究结果显示,在罗氟司特治疗期间会出现不明原因的体重下降,因此建议在治疗期间监测体重,低体重患者避免使用。对有抑郁症状的患者也应谨慎使用,罗氟司特与茶碱不应同时应用。

8. 其他药物:(1)祛痰药及抗氧化剂:祛痰药及抗氧化剂的应用可促进黏液溶解,有利于气道引流通畅,改善通气功能。黏液活性药物种类较多,但并非所有的黏液活性药物都同时具有祛痰和氧化的特性^[164]。临床常用祛痰抗氧化药物主要有 N-乙酰半胱氨酸(NAC)、羧甲司坦、厄多司坦、福多司坦和氨溴索等。研究结果显示,长期使用 NAC(1 200 mg/d)可以减少慢阻肺急性加重风险^[165]。对于有气道黏液高分泌的慢阻肺患者,无论稳定期评估分组如何,均可在起始治疗中加用祛痰剂。(2)免疫调节剂:采用常见呼吸道感染病原菌裂解成分生产的免疫调节药物,两项 RCT 研究均显示,该类药物降低了慢阻肺急性加重的严重程度和频率,在有反复呼吸道感染的慢阻肺患者中建议使用^[166-167]。(3)中医治疗:对慢阻肺患者也应根据辨证施治的中医治疗原则,某些中药具有祛痰、支气管舒张和免疫调节等作用,可有效缓解临床症状,改善肺功能和免疫功能,提高生活质量。目前关于

慢阻肺中药治疗的研究并不少见,但仍需开展大规模随机对照研究,为其临床应用提供更好的证据^[168]。(4) α -1 抗胰蛋白酶强化治疗:有研究表明, α -1 抗胰蛋白酶强化治疗可减缓慢阻肺患者肺功能的进展,但仍缺乏足够的获益证据^[5]。考虑到治疗花费等问题,目前未能形成推荐意见,临床上需要个体化选择应用。

(四)非药物干预

非药物干预是稳定期慢阻肺治疗的重要组成部分,与药物治疗起到协同作用,包括:患者管理、呼吸康复治疗、家庭氧疗、家庭无创通气、疫苗、气道内介入、外科治疗等。

1. 呼吸康复治疗:呼吸康复的定义是,“在全面评估基础上,为患者提供个体化的综合干预措施,包括但不限于运动锻炼、教育和行为改变,目的是改善慢性呼吸疾病患者的生理及心理状况,并促进健康行为的长期保持。”呼吸康复可减轻患者呼吸困难症状、提高运动耐力、改善生活质量、减轻焦虑和抑郁症状、减少急性加重后 4 周内的再住院风险。对于有呼吸困难症状的患者,呼吸康复应作为常规推荐^[5]。相对禁忌证包括:不稳定心绞痛、严重的心律失常、心功能不全、未经控制的高血压等,或存在影响运动的神经肌肉疾病、关节病变、周围血管疾病等,或严重的认知功能或精神障碍等^[5]。

规律的运动训练是呼吸康复的核心内容^[5]。每个慢阻肺患者的运动训练计划应根据全面评估结果、康复目标、康复场所以及可提供的仪器设备来决定。运动训练处方包括运动方式、频率、持续时间、运动强度和注意事项^[169]。运动方式分为有氧训练、阻抗训练、平衡柔韧性训练、呼吸肌训练等。有氧训练又称耐力训练,指机体动用全身大肌群按照一定的负荷、维持长时间运动能力,常见的有氧运动包括快走、慢跑、游泳、打球等;阻抗训练又称力量训练,是指通过克服一定量的负荷来训练局部肌肉群的一种运动方式,阻抗训练方式通常包括器械训练和徒手训练,器械训练主要包括哑铃、弹力带、各种阻抗训练器械,徒手训练采用抗自身重力方式如深蹲、俯卧撑等;平衡柔韧训练可以提高患者柔韧性,对于预防运动损伤、扩大关节活动范围有重要作用,常见的柔韧训练包括太极拳、八段锦、瑜伽等;呼吸肌功能下降是导致慢阻肺患者肺通气功能不足、气促的常见原因之一,呼吸训练主要包括缩唇呼吸、腹式呼吸及呼吸肌耐力训练。

呼吸康复可以在医院、社区和居家等场所开

展,如果康复的频次和强度一致,可以得到等效的结果。然而,考虑到实际情况,仍然推荐传统的医务人员监管的康复方案为首选。稳定期患者康复疗程至少 6~8 周,医务人员监督下至少每周 2 次。急性加重住院期间何时开始康复尚有争议,有研究发现出院后 2 周内开始康复可以减少患者再住院和死亡^[5]。

慢阻肺患者常存在营养不良及心理障碍。通过营养干预可改善患者营养状况、总体重、运动能力和一般健康状况^[170];心理干预可显著改善慢阻肺患者焦虑抑郁症状,增加患者治疗依从性^[171];健康教育可提高患者自我管理能力和改善预后。

部分慢阻肺患者在行走、穿鞋、穿衣、洗漱等日常活动中会感觉气短、呼吸费力,无法完成日常生活,通过居家康复节能指导如:借助鞋拔子穿鞋、助行器行走,步行时控制吸呼比等可减少氧耗,减轻呼吸困难,可以减少患者日常生活对他人的依赖,提高生活质量。

2. 氧疗:慢性呼吸衰竭的患者进行长期氧疗(long-term oxygen therapy, LTOT)可以提高静息状态下严重低氧血症患者的生存率,对血流动力学、血液学特征、运动能力、肺生理和精神状态都会产生有益的影响。LTOT 一般经鼻导管吸入,流量 1.0~2.0 L/min, >15 h/d。接受 LTOT 的稳定期患者应有如下之一特征:(1) $\text{PaO}_2 \leq 7.3 \text{ kPa}$ (55 mmHg), 或 $\text{SaO}_2 \leq 88\%$, 伴或不伴有 3 周发生 2 次高碳酸血症的情况^[5]。(2) PaO_2 为 7.3~8.0 kPa (55~60 mmHg), 患者出现肺动脉高压, 外周水肿(有充血性心力衰竭迹象), 或红细胞增多症(红细胞压积 >55%)。开始 LTOT 后, 在 60~90 d 期间内, 应对患者的疗效进行重新评估, 以判断氧疗是否有效以及是否需要继续治疗。长期氧疗的目的是使患者在海平面水平, 静息状态下, 达到 $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ 和(或)使 SaO_2 达到 90%, 以维持重要器官的功能, 保证周围组织的氧气供应。同时也有新的研究证实, 患者从运动训练中获益并不需要补充氧气来纠正 SaO_2 降低。因此, 对于慢阻肺患者, 他们在休息时 SaO_2 正常, 但在运动过程中出现 SaO_2 下降, 可以在没有补充氧气的地方提供运动训练计划, 便于在社区开展肺康复计划^[172]。

3. 家庭无创通气:家庭无创正压通气(hNPPV)治疗稳定期慢阻肺患者经历过一段时间的争论^[173-176], 近期大样本临床对照研究证实, 对于存在严重二氧化碳潴留($\text{PaCO}_2 \geq 52 \text{ mmHg}$, pH 值 >7.30)

的重度或极重度慢阻肺患者, hNPPV 可以改善症状、降低住院需求和病死率^[177-180]; 尤其适合于合并阻塞性睡眠障碍的患者^[181]。合理设置 hNPPV 的参数对疗效有显著的影响。采用降低二氧化碳水平(如 PaCO_2 降低基础水平的 20%, 或者 PaCO_2 降低至 48 mmHg)的参数设置标准, 或采用“高强度(high-intensity)”通气策略(吸气压滴定到 20~30 cmH_2O , 1 $\text{cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$)^[182-185], 可以提高疗效。

4. 疫苗接种:疫苗接种是预防相应病原体感染的有效治疗手段。流行性感冒(流感)疫苗接种可降低慢阻肺患者的严重程度和病死率。23 价肺炎球菌多糖疫苗(PPSV23)接种可降低 65 岁以下的慢阻肺患者(FEV_1 占预计值 % <40% 或存在合并症)社区获得性肺炎的发病率^[186]。在慢阻肺中, 尤其是年龄 >65 岁的患者, 推荐每年接种流感疫苗和每 5 年接种肺炎球菌疫苗。(1) 流感疫苗:研究已证实流感疫苗接种可降低慢阻肺患者全因病死率^[187], 减少慢阻肺急性加重^[188]。推荐慢性呼吸系统疾病患者优先接种^[189-190], 尤其是老年和重度慢阻肺患者。(2) 肺炎球菌疫苗:多项 RCT 研究显示, 慢阻肺患者接种肺炎球菌疫苗可以减少社区获得性肺炎的发病率, 并且可以降低慢阻肺急性加重^[191]。肺炎球菌疫苗包括 PPSV23 和 13 价肺炎球菌多糖疫苗(PCV13), 美国 ACIP 推荐所有年龄 >65 岁或合并有明显慢性心肺疾病的慢阻肺患者接种 PPSV23^[192]。我国相关指南也推荐 60 岁及以上或存在有包括慢阻肺在内的肺炎链球菌感染高危因素的人群接种 PPSV23^[193-194]。(3) 百白破疫苗:对于从未接种百白破疫苗(Tdap 疫苗)的慢阻肺患者, 建议补接种, 以预防百日咳、白喉和破伤风的发生^[10, 195-196]。

5. 内科介入治疗:慢阻肺的内科介入治疗是基于外科肺减容术的原理和患者获益分析, 为减少外科肺减容术相关并发症及病死率, 而开展经支气管镜肺减容术(bronchoscopic lung volume reduction, BLVR)^[197-199]。尽管各种 BLVR 技术在形式上存在差别, 但其目标均为减少肺容积, 改善肺、胸壁和呼吸肌力学特征^[200]。目前在国际上应用最广且我国批准临床应用的是支气管内活瓣(endobronchial valve, EBV)植入肺减容术。EBV 为一种单向活瓣, 允许靶肺叶残存气体单向排出体外, 从而造成肺不张, 实现肺减容。多项随机对照研究显示:与标准内科治疗相比, EBV 植入肺减容术能改善肺功能、呼吸困难、运动能力和生活质量^[197, 201]。该治疗

成功的先决条件是靶肺叶无叶间旁路通气。异质性肺气肿患者较均质性肺气肿患者能获得更大的受益。该技术常见并发症包括气胸、瓣膜移位、慢阻肺急性加重等,针对气胸并发症应积极规范处理^[202]。其他 BLVR 技术有待更多循证医学证据的积累。探索不同 BLVR 技术的最佳适应人群,评价长期有效性及对预后影响因素,是未来关注的重点问题。

6. 外科干预:(1)肺移植。在过去的 20 年里,慢阻肺是位于肺移植首位的原发病,占全球肺移植总数的 31%^[203-204]。慢阻肺患者经过积极充分的内科治疗(包括戒烟、充分的支气管舒张剂及激素吸入、康复锻炼、长期氧疗等)无法阻止疾病进展,不适合肺减容术或肺减容术后疾病进展时,可考虑行肺移植手术。慢阻肺肺移植 3 个月围手术期病死率 8%~9%,平均生存时间 7.1 年^[203]。尽管不同的研究建议的肺移植标准有一定的差异^[205],目前常用的病例入选标准如下:① BODE (body mass index, airway obstruction, dyspnoea, exercise capacity) 指数 ≥ 7 ;② FEV₁ 占预计值 $< (15\% \sim 20\%)$;③ 每年病情加重 3 次或 3 次以上;④ 1 次严重的急性呼吸衰竭伴高碳酸血症;⑤ 中至重度的肺动脉高压。(2)外科肺减容术(lung volume reduction surgery, LVRS),是指通过手术切除部分气肿的肺组织来治疗慢阻肺的手段。LVRS 手术的适应征包括:年龄 < 75 岁,戒烟超过 6 个月,经过最佳的内科药物治疗和康复治疗仍有严重的呼吸困难,肺功能检查提示有明显的阻塞性通气功能障碍(FEV₁ 占预计值 $< 45\%$),肺弥散功能 D_LCO $> 20\%$,肺容量检查有气体潴留的证据(包括 RV 占预计值 $> 150\%$, TLC 占预计值 $> 120\%$ ^[206], RV/TLC $> 60\%$ ^[207]),胸部 CT 提示存在过度通气的区域和相对正常的肺组织,经过康复锻炼后 6 min 步行距离 > 140 m^[208-209]。远期效果来看,合理选择的患者,经过 LVRS 可以改善患者氧合及呼吸困难症状,提高生活质量。以上叶病变为主和术前活动耐量差的患者获益更加明显^[210]。LVRS 的禁忌证包括:FEV₁ 占预计值 $< 20\%$; D_LCO 占预计值 $< 20\%$; 均质性肺气肿等^[207-208]。

7. 双向转诊及分级管理:分级诊疗是我国医疗管理的发展方向。不同级别医疗机构在慢阻肺的分级诊疗中承担不同任务。基层医疗卫生机构主要进行慢阻肺预防、高危及疑似患者的识别和筛查、患者教育、康复治疗 and 长期随访等。二级及以上医院主要进行慢阻肺确诊、患者综合评估、戒烟干预、稳定期规范管理和治疗方案制定、急性加重

期诊治、疑难危重症诊治等。终末期患者可以在社区医院、医养结合的家庭病床治疗。基层医疗机构在初次筛查疑诊患者、需要调整药物治疗方案、需要评估诊治合并症和并发症、出现急性加重或其他需要上级医院处理的情况时,应转诊至二级及以上医院。二级及以上医院在明确诊断、病情稳定、确定治疗和管理方案后,应将患者转诊至基层医疗机构进行长期管理。合理利用医疗资源,在临床实践中充分发挥不同级别医院的优势,开展双向转诊,最大程度地为慢阻肺患者提供适当的诊治照护。

8. 姑息治疗及终末期管理:疾病终末期状态是指预计生存期少于 6 个月的患者。姑息治疗和终末期管理是慢阻肺终末期治疗的基本要素,涵盖了症状控制、疾病终末期临终前关怀和临床关怀。然而,目前仍缺乏有效工具以精准判断慢阻肺终末期及姑息治疗的最佳时机。慢阻肺急性加重显著增加慢阻肺终末期患者死亡风险。需与慢阻肺终末期患者和家属充分沟通可能发生的各种危急情况、治疗措施及经济负担,讨论复苏、预先指示和死亡地点等事宜^[211],使患者和家属有足够时间选择符合其价值观的治疗方案。姑息治疗需对慢阻肺患者身体、心理和精神状况等综合评估,选择康复训练^[212]、营养支持^[171]、氧疗^[213]、无创通气^[214]或其他药物^[215]等治疗,从而改善患者呼吸困难、疲劳、抑郁或焦虑等症状,减轻患者和家属痛苦。

六、慢阻肺急性加重管理

(一)慢阻肺急性加重的诱因、诊断与评估

慢阻肺急性加重是指患者呼吸道症状急性恶化,导致需要额外治疗。多数的文献报道慢阻肺患者每年发生 0.5~3.5 次的急性加重^[211, 216-217],但实际的年急性加重次数受到多种因素的影响,存在较大的个体差异。慢阻肺急性加重是慢阻肺病程的重要组成部分,预防、早期发现和及时治疗急性加重对于减轻疾病负担至关重要。

1. 慢阻肺急性加重的病因和诱发因素:慢阻肺急性加重可由多种因素引起,常见的是上呼吸道和气管、支气管感染。吸烟、空气污染、吸入变应原、气温变化等理化因素以及稳定期治疗不规范或中断均可导致急性加重。误吸是部分患者反复急性加重的原因,应注意甄别。气道黏液高分泌和痰液清除障碍增加急性加重风险。急性加重可以是多种因素共同作用的结果,部分患者原因不明。

2. 慢阻肺急性加重的诊断与评估:诊断主要依靠患者急性起病的临床过程,即呼吸系统症状突然

恶化超出日常变异。主要症状为呼吸困难加重,常伴有喘息、胸闷、咳嗽加剧、痰量增加、痰液颜色和(或)黏度改变以及发热等,也可出现心悸、全身不适、失眠、嗜睡、疲乏、抑郁和意识不清等状况^[10, 211]。慢阻肺急性加重可导致并发症和合并症加重,包括急性肺源性心脏病和肺性脑病等,应全面评估。肺炎、急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭、心律失常、气胸、胸腔积液和肺血栓栓塞症等疾病的症状和慢阻肺急性加重类似,需加以鉴别(表8)。

表8 临床怀疑为慢性阻塞性肺疾病急性加重时的鉴别诊断

急性疾病	相应检查手段
肺炎	X线胸片和(或)胸部CT、C反应蛋白和(或)降钙素原
气胸	X线胸片或超声
胸腔积液	X线胸片或超声
肺栓塞	D-二聚体和(或)下肢静脉彩超、CT肺动脉造影
心源性肺水肿	心电图和超声心动图、心肌酶谱
心律失常:心房颤动/心房扑动	心电图

慢阻肺急性加重的严重程度受到基础疾病严重程度、合并症等众多因素影响,目前尚缺乏理想的分级标准。通常分为:(1)轻度:单独使用短效支气管舒张剂治疗;(2)中度:使用短效支气管舒张剂和抗菌药物,加用或不加用口服糖皮质激素;(3)重度:需要住院或急诊、重症监护病房(ICU)治疗。重度急性加重可能并发急性呼吸衰竭。

慢阻肺急性加重住院患者的严重度评估应基于患者体征和血气分析分为3级^[10, 211]。I级无呼吸衰竭:(1)呼吸频率20~30次/min;(2)未应用辅助呼吸肌群;(3)无精神意识状态改变;(4)无PaCO₂升高。其处理方法可参考门诊治疗原则。II级急性呼吸衰竭但不危及生命:(1)呼吸频率>30次/min;(2)应用辅助呼吸肌群;(3)无精神意识状态改变;(4)通过24%~35%实际吸入氧浓度可改善低氧血症;(5)高碳酸血症,PaCO₂较基础值升高或升高至50~60 mmHg。其处理方法参照普通住院治疗原则(表9)。III级急性呼吸衰竭并危及生命:(1)呼吸频率>30次/min;(2)应用辅助呼吸肌群;(3)精神意识状态的急剧改变;(4)低氧血症不能通过>40%浓度的吸氧改善;(5)高碳酸血症即PaCO₂较基础值升高或>60 mmHg或出现酸中毒(pH值<7.25)。其处理方法参照ICU处理原则(表9)。

(二)慢阻肺急性加重的治疗

慢阻肺急性加重的治疗目标是 minimized 本次急性加重的影响,预防再次急性加重的发生^[10]。

1. 治疗的场所选择和分级治疗原则:根据慢阻肺急性加重和合并症的严重程度,可选择在门诊或住院治疗(表8)。多数急性加重患者可在门诊接受支气管舒张剂、糖皮质激素及抗菌药物等治疗;病情较重者,应住院治疗;若病情危及生命需尽快收住ICU^[5, 211],相应处置原则见表9^[218]。急诊处理时,应首先治疗低氧血症,并尽快评估本次加重是否危及生命而决定后续治疗场所(表9)。

2. 药物治疗。

支气管舒张剂:是慢阻肺急性加重的一线基础治疗,用于改善临床症状和肺功能;推荐优先选择单用SABA或联合SAMA吸入治疗。住院患者首选雾化吸入给药,而门诊家庭治疗可采用经储雾罐吸入定量气雾剂的方法或家庭雾化治疗。需要使用机械通气^[219-220]的患者可以通过专用的接头连接定量气雾剂吸入药物,或者根据呼吸机的说明书使用雾化治疗。对于存在明显高碳酸血症的患者,需要注意压缩纯氧气体驱动的雾化吸入治疗时对CO₂潴留的影响,必要时可以在常规控制性氧疗前提下采用压缩空气驱动雾化治疗^[221-222]。近年来,快速起效的长效支气管舒张剂逐渐应用于临床,但其用于治疗慢阻肺急性加重尚缺乏证据,目前建议在病情趋向稳定时恢复长效支气管舒张剂维持治疗。

茶碱类药物不推荐作为一线的支气管舒张剂,但在β₂受体激动剂、抗胆碱能药物治疗12~24 h后,病情改善不佳时可考虑联合应用^[211, 223-225],但需要监测和避免不良反应。

抗感染治疗:(1)抗菌治疗指征:下呼吸道感染是慢阻肺急性加重最常见的原因,占1/3~1/2^[226]。因此,对于所有慢阻肺急性加重患者,均应评估感染相关的指标和是否有抗菌治疗的指征^[227-228]。对于具备抗菌药物应用指征的患者,抗菌治疗可以缩短恢复时间、降低早期复发风险、减少治疗失败风险和缩短住院时间^[5]。慢阻肺急性加重抗菌治疗的临床指征为:①同时具备呼吸困难加重、痰量增加和脓性痰这3个主要症状(Anthonisen I型);②具备脓性痰和另1个主要症状(Anthonisen II型);③需要有创或无创机械通气治疗^[5, 211, 229]。脓性痰是判断下呼吸道感染细菌负荷升高最敏感的指标^[230],相应地,咳白痰或清痰的患者为细菌性急性加重的可能性较小。此外,是否需要住院治疗、既

表9 慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗场所及处置原则^[10, 211]

治疗场所	处置原则
门诊	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在维持治疗的基础上, 根据病情适当增加短效支气管舒张剂[SABA和(或)SAMA]的剂量和频次^[218], 检查吸入技术, 必要时考虑使用储雾罐或雾化治疗, 病情趋向稳定者可加用长效支气管舒张剂 2. 有抗菌治疗指征者, 在评估病原体后应用抗菌药物 3. 治疗后 2~3 d 评估病情, 若改善明显, 总疗程 5~7 d 后, 病情趋于稳定者可考虑转换为稳定期治疗方案; 若继续恶化需考虑住院治疗
符合以下任意 1 条, 考虑住院治疗 ^a : (1) 出现严重的症状, 如突发或加重的静息呼吸困难、呼吸频率增快、氧合下降、意识改变、嗜睡; (2) 出现急性呼吸衰竭; (3) 新出现体征或原有体征加重, 如发绀、外周水肿; (4) 初始治疗失败; (5) 存在严重并发症, 如心力衰竭、新发心率失常等; (6) 重度慢阻肺; (7) 频繁急性加重史; (8) 高龄; (9) 家庭或社区支持不足	<ol style="list-style-type: none"> 1. 观察症状和体征, 连续监测氧饱和度, 间歇检测动脉血气分析, 控制性氧疗 2. 增加短效支气管舒张剂的剂量和(或)次数, 联合使用 SABA 和 SAMA, 出院前转换为长效支气管舒张剂维持治疗 3. 雾化或口服糖皮质激素 4. 有抗菌治疗指征者, 在评估病原体、采样后应用抗菌药物 5. 有指征者, 建议使用无创通气 6. 动态监测液体、电解质和酸碱平衡 7. 预防深静脉栓塞症 8. 评估和处理合并症(如心力衰竭、心律失常、肺栓塞等)
符合以下任意 1 条, 考虑入 ICU 治疗 ^a : (1) 严重呼吸困难且对初始治疗反应不佳; (2) 意识障碍(如昏迷等); (3) 经氧疗和无创机械通气治疗后低氧血症($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$)仍持续或进行性恶化, 和(或)严重/进行性加重的呼吸性酸中毒($\text{pH} < 7.25$); (4) 需要有创机械通气; (5) 血流动力学不稳定需要使用血管活性药物	<ol style="list-style-type: none"> 1. 密切监护生命体征; 需要氧疗或机械通气支持 2. 应用储雾罐或雾化吸入短效 β_2 受体激动剂联合异丙托溴铵, 增加使用频率 3. 口服或静脉应用糖皮质激素, 考虑联合雾化吸入 4. 评估病原体并采样后, 针对性应用抗菌治疗 5. 根据指征进行机械通气呼吸支持, 首选无创通气; 无创通气失败或有紧急气管插管指征时使用有创机械通气 6. 动态监测液体、电解质和酸碱平衡 7. 预防深静脉栓塞症 8. 评估和处理合并症(如心力衰竭、心律失常、肺栓塞等)

注: ICU 为重症监护病房; SABA 为短效 β_2 受体激动剂; SAMA 为短效胆碱能拮抗剂; ^a需结合当地医疗资源决定; $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$

往急性加重和住院史以及发生并发症的风险也是评估抗菌治疗必要性的重要依据^[227]。无论门诊还是住院患者, C 反应蛋白均有助于安全地降低抗菌药物的使用率^[231-232], 可作为是否启动抗菌治疗的参考。降钙素原对于疑似细菌感染或并发脓毒症的患者具有辅助诊断价值, 用于辅助判断是否启动慢阻肺急性加重的抗菌治疗尚需更多研究^[233]。(2) 病原学检测: 适于门诊治疗的轻症患者不建议常规进行痰培养。对于反复急性加重、初始抗菌治疗疗效欠佳、伴有脓性痰的重度急性加重以及有铜绿假单胞菌(PA)感染危险因素的患者, 应进行痰涂片镜检和培养。PA 感染的危险因素包括: ①既往痰培养 PA 阳性; ②90 d 内住院并有抗菌药物静脉应用史; ③极重度慢阻肺(FEV_1 占预计值% < 30%); ④近 2 周全身性应用糖皮质激素(泼尼松 > 10 mg/d)^[234]。应尽可能在启动抗菌药物治疗或改变治疗方案之前, 送检合格标本。在流行性感冒(简称“流感”)流行季节, 对于伴有发热或住院的慢阻肺急性加重患者, 应尽早进行流感病毒核酸检测^[235]。(3) 抗菌治疗的药物选择: 慢阻肺急性加重的常见致病菌包括流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌、PA 和肠杆菌科细菌; 相对少见的病原体包括肺炎衣原体、肺炎支原体、军团菌、金黄色葡萄球菌

等^[226, 236-239]。然而, 不同的病程、肺功能损害严重程度、特定病原体感染的危险因素、既往抗菌药物应用史、稳定期痰细菌定植种类等因素均可影响病原谱。初始经验性抗菌治疗应对患者进行分组和覆盖常见的致病原, 存在 PA 危险因素和预后不良危险因素的患者推荐使用更广谱的抗菌药物方案(表 10)^[240]。慢阻肺急性加重合并肺炎的抗菌治疗参考中国成人肺炎指南^[241-242]; 住院继发感染的治疗参考“中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)”^[242]。需要根据病情严重程度选择抗菌药物的给药途径。病情较轻和可以接受口服药物治疗的患者, 推荐口服抗菌药物作为一线治疗。静脉使用抗菌药物病情好转后, 应考虑转换为口服治疗。(4) 抗菌药物治疗后评估及抗菌疗程: 抗菌药物治疗 2~3 d 后需要评估疗效。若呼吸困难改善和脓性痰减少则提示治疗反应好, 推荐抗菌疗程为 5~7 d^[5]; 若初始治疗反应不佳, 在调整抗感染药物治疗前, 应评估: ①抗菌方案是否覆盖了潜在致病原。②是否存在痰液清除障碍等影响感染控制的因素。③反复检查感染的病原学, 注意耐药菌或特殊病原体感染, 尤其是已经较长时间使用广谱抗菌药物和(或)近期反复全身应用糖皮质激素治疗的患者, 应注意真菌感染可

能^[211, 234]。④评估是否存在未控制的合并症和(或)并发症。(5)抗病毒治疗:需住院治疗的患者如果有流感的流行病学、临床和实验室依据,推荐使用抗流感病毒药物奥司他韦、帕拉米韦或扎那米韦等^[32]。对于鼻病毒等其他呼吸道病毒感染,目前缺乏应用抗病毒药物治疗的依据。

3. 糖皮质激素治疗:在中重度慢阻肺急性加重患者中,全身使用糖皮质激素可改善 FEV₁、氧合状态和缩短康复及住院时间,推荐剂量为甲泼尼龙 40 mg/d,治疗 5 d^[5],静脉应用与口服疗效相当。长时间使用糖皮质激素可导致患者罹患肺炎及死亡的风险增加。血和痰的白细胞分类对于慢阻肺急性加重的分型有一定意义,糖皮质激素对于嗜酸粒细胞较低($\leq 2\%$ 或 $0.3 \times 10^9/L$)的急性加重患者治疗效果可能欠佳^[5]。

与全身糖皮质激素相比,雾化 ICS 不良反应较小,可以替代或部分替代全身糖皮质激素。文献报道雾化吸入布地奈德(4~8 mg/d)与静脉应用甲泼尼龙(40 mg/d)在治疗慢阻肺急性加重中的疗效相当^[243-245],可作为慢阻肺急性加重住院患者的起始治疗^[246-247]。因此,推荐在非危重患者中应用雾化 ICS,建议在应用短效支气管舒张剂雾化治疗的基础上联合雾化 ICS 治疗。

4. 其他治疗、并发症和合并症的防治处理:慢阻肺急性加重病情反复与痰液分泌增多有关^[248],可通过全身或雾化吸入药物、吸痰、物理排痰等方式辅助气道痰液清除。并发呼吸衰竭时,一般不推荐使用呼吸兴奋剂,只有在无条件或不适合使用机械通气时选用^[5]。防治合并症:慢阻肺急性加重与急性心血管事件和肺栓塞等风险增高相关,识别并治疗各种并发症可改善预后^[249-251]。(1)心力衰竭和

心律失常:并发右心功能衰竭时,针对慢阻肺本身的治疗、改善低氧血症与高碳酸血症、控制下呼吸道感染是重要的治疗措施。必要时可以适当应用利尿剂减轻右心负荷和下肢水肿。对于单用利尿剂不能满意地控制心力衰竭时或患者合并左心室功能不全时,可考虑使用小剂量强心剂。出现心律失常时,应及时识别和治疗引起心律失常的诱因以及治疗原发病。当诱因不能去除或在纠正上述诱因之后仍有心律失常时,可考虑应用抗心律失常药物。(2)肺栓塞:慢阻肺急性加重是肺栓塞发生的独立危险因素^[251-253],高危患者应采取预防性抗凝措施^[253]。并发肺栓塞时按照肺血栓栓塞症诊断与治疗指南采取抗凝或溶栓等措施。(3)肺动脉高压:轻中度肺动脉高压的治疗主要是慢阻肺急性加重本身的治疗和改善低氧血症与高碳酸血症,目前不推荐血管扩张剂或靶向药物治疗^[254]。

(三)呼吸支持

1. 控制性氧疗:氧疗是慢阻肺急性加重伴呼吸衰竭患者的基础治疗,氧流量调节应以改善患者的低氧血症、保证 SpO₂ 88%~92% 为目标^[255]。SpO₂ 达到目标范围后,应及时进行动脉血气分析,以确定氧合满意且未引起 CO₂ 潴留和(或)呼吸性酸中毒进一步加重。若氧疗后患者 SpO₂ 未能上升至目标范围,应当积极寻找原因并进行相应处理。文丘里面罩较鼻导管更能精确且恒定地调节吸入氧浓度,且基本无 CO₂ 的重复吸入^[256]。

2. 经鼻高流量湿化氧疗(HFNC):HFNC 是一种通过高流量鼻塞持续为患者提供可以调控并以相对恒定吸氧浓度(21%~100%)、温度(31~37 ℃)和湿度的高流量(8~80 L)吸入气体的治疗方式^[257]。与传统氧疗相比,HFNC 供氧浓度更精确,

表 10 慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)急性加重的初始经验性抗菌治疗

无预后不良危险因素	病情适于门诊治疗		病情适于住院治疗	
	有预后不良危险因素		无 PA 感染风险	有 PA 感染风险
	无 PA 感染风险	有 PA 感染风险		
无抗 PA 活性的口服 β 内酰胺类(如阿莫西林/克拉维酸) 口服四环素类(如多西环素) 口服大环内酯类(如克拉霉素、阿奇霉素) 口服二代(如头孢呋辛、头孢克洛)或三代头孢菌素(如头孢地尼、头孢泊肟)	无抗 PA 活性的口服 β 内酰胺类(如阿莫西林/克拉维酸) 口服喹诺酮类(如莫西沙星、左氧氟沙星、奈诺沙星)	口服喹诺酮类(如环丙沙星、左氧氟沙星)	无抗 PA 活性的 β 内酰胺类(如阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、头孢曲松、头孢噻肟、头孢洛林) 喹诺酮类(如左氧氟沙星、莫西沙星)	β-内酰胺类(如头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦) 喹诺酮类(如环丙沙星、左氧氟沙星)

注:预后不良危险因素包括年龄>65岁、有合并症(特别是心脏病)、重度慢阻肺、急性加重≥2次/年或3个月内接受过抗菌治疗;PA:铜绿假单胞菌

加温湿化效果更好^[5];初步的研究结果显示,高的气流对上气道由“冲洗效应”而减少解剖死腔,同时可以产生一定水平的呼气末正压(平均为 3 cmH₂O),对慢阻肺急性加重患者的呼吸困难有一定的改善作用,舒适性及耐受性优于常规的无创通气^[258]。由于研究的样本量较低,目前未能对 HFNC 在慢阻肺急性加重治疗中的地位给出有循证医学证据的建议。在临床实践中主要应用于合并轻度呼吸衰竭的患者。禁忌证包括心跳呼吸骤停,需紧急气管插管有创机械通气;自主呼吸微弱、昏迷;严重的氧合功能异常(PaO₂/FiO₂<100 mmHg);中重度呼吸性酸中毒高碳酸血症(pH 值<7.30)^[257]。

3. 无创机械通气(NPPV):NPPV 是目前慢阻肺急性加重合并 II 型呼吸衰竭患者首选的呼吸支持方式^[5, 259],可改善患者呼吸性酸中毒,降低 PaCO₂、呼吸频率、呼吸困难程度,缩短住院时间,减少病死率和气管插管率等;同时也能避免气管插管相关的附加损害,包括气道损伤、减低呼吸机相关性肺炎的发生及镇静剂的使用等^[258]。合理的操作是保证 NPPV 疗效、提高患者耐受性及依从性的重要因素,包括接口的合理选择,呼吸机与患者连接的舒适性、密封性和稳定性、操作流程和参数设置与调节等^[211]。NPPV 的压力应从低水平逐渐升高,其具体压力设置应该参考患者难受程度、治疗后 CO₂分压下降情况、患者的呼吸努力和人机同步等。NPPV 具体应用指征见表 11。

表 11 无创通气在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用指征

适应证(具有下列至少 1 项)
呼吸性酸中毒(动脉血 pH 值≤7.35 和 PaCO ₂ ≥45 mmHg)
严重呼吸困难且具有呼吸肌疲劳和(或)呼吸功增加的临床征象,如使用辅助呼吸肌、胸腹部矛盾运动或肋间隙凹陷
常规氧疗或 HFNC 治疗不能纠正的低氧血症
相对禁忌证(符合下列 1 项)
呼吸抑制或停止
心血管系统功能不稳定(低血压、心律失常和心肌梗死)
嗜睡、意识障碍或患者不合作
易发生误吸(吞咽反射异常、严重上消化道出血)
痰液黏稠或有大量气道分泌物
近期面部或胃食管手术
头面部外伤
固有的鼻咽部异常
极度肥胖
严重胃肠胀气

注:1 mmHg=0.133 kPa; HFNC:经鼻高流量湿化氧疗

4. 有创通气:随着 NPPV 疗效的肯定,慢阻肺急性加重患者对有创通气的需求越来越少^[260]。在积极的药物和无创通气治疗后,若患者的呼吸衰竭仍进行性恶化,出现危及生命的酸碱失衡和(或)意识改变时,宜启动有创机械通气治疗,具体应用指征见表 12^[5, 211, 259, 261]。在决定终末期慢阻肺患者是否使用机械通气时,还需充分考虑到病情好转的可能性、患者本人及家属的意愿,以及是否具备重症监护设施。常用的通气模式包括辅助控制模式(A/C)、同步间歇指令通气(SIMV)、压力支持通气(PSV)和 SIMV 与 PSV 联合模式。由于慢阻肺患者广泛存在内源性 PEEP,导致吸气功耗增加和人机不协调,因此,可常规加用适度的外源性 PEEP,压力一般不超过内源性 PEEP 的 80%^[258]。慢阻肺患者的撤机过程可能会遇到困难,有创与无创序贯性机械通气策略有助于早日撤机^[258, 262]。

(四)出院、访视及预防

1. 出院标准^[10]:慢阻肺急性加重患者治疗后出院的标准受基础疾病严重程度、诱发因素、并发症和医疗资源等众多因素影响,缺乏统一标准^[5],可参考的指标包括:(1)导致急性加重的诱发因素达到有效控制;(2)急性加重相关的病情明显改善,临床稳定 12~24 h;(3)临床评估适合家庭医疗,吸入短效 β₂受体激动剂应少于 1 次/4 h;(4)治疗方案转变为长期维持治疗方案。

2. 出院前的处理:慢阻肺急性加重患者出院时,需要全面评估临床表现和实验室指标;安排出院后的治疗,如是否需要长期氧疗、急性加重时所用的抗菌药物和糖皮质激素的撤停;制定稳定期药物治疗方案,并进行吸入技术等宣教;评价并发症并优化治疗;制定随访计划等^[263-265]。

3. 出院后访视原则:患者出院后 1~4 周随访时,应评价患者对家庭日常生活环境的适应能力,评估患者对治疗方案的理解程度,再次评价药物吸入技术及是否需要长期家庭氧疗,考查患者体力活动和日常活动的的能力,了解患者的症状(如 mMRC 或 CAT 问卷)以及合并症的情况。12~16 周应进行再次随访,除上述情况外,应进行肺功能(如 FEV₁)测定,有条件的医疗单位可通过 BODE(body mass index, obstruction dyspnea, exercise)指数评估预后;此时再次评估血氧饱和度和血气分析有助于更准确地判断是否需要长期氧疗。对反复发生的急性加重需要经胸部 CT 判断是否存在支气管扩张或肺气肿,再次评价患者是否存在合并症,并给予相应

治疗^[5]。

表 12 有创机械通气在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用指征

不能耐受无创通气,或无创通气失败或存在使用无创通气的禁忌证
呼吸或心跳骤停
意识状态下陷、普通镇静药物无法控制的躁动
明显的误吸或反复呕吐
持续性气道分泌物排出困难
严重的室性心律失常
严重的血流动力学不稳定,补液和血管活性药物均无效
危及生命的低氧血症,且患者不能耐受无创通气 ^[10]

4. 慢阻肺急性加重的预防:减少急性加重频率的干预措施见表 13,包括戒烟、流感疫苗接种和肺炎球菌疫苗接种、长效支气管舒张剂吸入^[129, 266]或长效支气管舒张剂和糖皮质激素联合吸入^[146]、抗氧化剂和黏液溶解剂(N-乙酰半胱氨酸、厄多司坦、羧甲司坦)^[267-268]。在吸入药物治疗的基础上,有研究表明 PDE-4 抑制剂(罗氟司特)^[269]、大环内酯类抗生素^[270]及对维生素 D 重度缺乏患者给予补充维生素 D^[271]能有效预防慢阻肺急性加重,但仍需更多循证医学证据验证。

表 13 减少慢性阻塞性肺疾病急性加重发生频率和住院次数的预防措施

支气管舒张剂	LABA LAMA LABA+LAMA
包含 ICS 的复合制剂	ICS+LABA ICS+LABA+LAMA
PDE-4 抑制剂	罗氟司特
抗氧化剂和黏液溶解剂	N-乙酰半胱氨酸 羧甲司坦 厄多司坦
抗感染制剂	大环内酯类药物
疫苗	流感疫苗、肺炎球菌疫苗
其他	戒烟 肺减容术 肺康复 补充维生素 D

七、慢阻肺与合并症

慢阻肺常合并其他疾病(合并症),可发生在不同程度气流受限的患者中,对疾病进展、就诊、住院和病死率有显著影响^[5, 43, 61, 272-278]。有些合并症的症状与慢阻肺类似,可能被忽视,例如心力衰竭导致的呼吸困难,抑郁症导致的乏力及体能下降等。慢阻肺本身也是对其他疾病预后产生不良影响的重

要合并症^[273, 279]。充血性心力衰竭的住院患者或行冠脉搭桥术等心脏手术的患者,合并慢阻肺者较未合并者病死率更高^[280-281]。因此,临床上应注意发现患者的合并症并给予恰当的治疗。总体而言,合并症的治疗应依据各种疾病指南,治疗原则与未合并慢阻肺者相同;同时也不要因为患有合并症而改变慢阻肺的治疗策略。

慢阻肺合并症的评估方法因病而异,不同级别的医院可根据条件选择相应的检查方法和检查频率对慢阻肺合并症进行评估^[43, 272-274, 282-283]。

(一)心血管疾病

心血管疾病是慢阻肺常见和重要的合并症^[282, 277, 284],主要包括缺血性心脏病、心力衰竭、心律失常、高血压和外周血管疾病。

1. 缺血性心脏病:慢阻肺患者常合并缺血性心脏病,但临床上漏诊很常见。心血管危险因素可通过综合风险量表来评估^[285]。慢阻肺急性加重期间及急性加重后至少 90 d 内,合并缺血性心脏病的高风险患者发生心血管事件(死亡、心肌梗死、卒中、不稳定心绞痛、短暂性脑缺血发作)的风险增加^[250]。慢阻肺急性加重住院治疗与急性心肌梗死、缺血性卒中和颅内出血 90 d 病死率相关^[286]。单纯肌钙蛋白异常的患者短期(约 30 d)和长期死亡风险增加^[287-288]。慢阻肺患者缺血性心脏病的治疗,应按照缺血性心脏病指南进行,无论是治疗心绞痛或是心肌梗死,应用高选择性 β_1 受体阻滞剂治疗是安全的,如有应用指证,则获益多于潜在风险^[289],同时亦应遵循慢阻肺的治疗常规。合并不稳定心绞痛时应避免使用高剂量的 β_2 受体激动剂。

2. 心力衰竭:慢阻肺患者收缩性或舒张性心力衰竭的患病率为 20%~70%,年发病率为 3%~4%^[290]。心力衰竭加重需与慢阻肺急性加重进行鉴别,合并慢阻肺常是导致急性心力衰竭患者住院的原因。对于接受长效支气管舒张剂治疗的慢阻肺患者,如呼吸困难无明显好转,应注意心力衰竭。慢阻肺患者心力衰竭的治疗应按照心力衰竭指南进行,选择性 β_1 受体阻断剂用于有明确的心血管适应症的慢阻肺患者,不推荐仅用于慢阻肺急性加重的预防^[291],同时亦应遵循慢阻肺的治疗常规。有证据表明 LABA+LAMA 双支扩剂可改善心脏结构和功能^[292]。在常规治疗基础上加用无创通气,可改善因慢阻肺急性加重所致高碳酸血症患者和心力衰竭所致急性肺水肿患者的预后^[293]。

3. 心房颤动:心房颤动与慢阻肺急性加重相互

影响^[294]。尽管支气管舒张剂为潜在的致心律失常药物^[295-296],但现有证据显示 LABA 和 LAMA 等^[297-304]总体安全性良好。在使用 SABA 和茶碱时仍需谨慎,因可能诱发心房颤动,不利于控制心室率^[94, 305-307]。慢阻肺患者心房颤动的治疗应按照国家指南进行,如应用 β 受体阻滞剂,应优先应用高选择性 β_1 受体阻滞剂,同时亦应遵循慢阻肺的治疗常规。但起始应用大剂量的 β_2 受体激动剂治疗时应监测心室率等心脏指标。

4. 高血压:是慢阻肺患者最常见的合并症,对疾病进展有较大影响^[277, 308]。慢阻肺患者高血压的治疗,应按照国家指南进行,可选用高选择性 β_1 受体阻滞剂,不会改变 LABA 疗效或增加心血管疾病风险^[309],同时亦应遵循慢阻肺指南的治疗常规。

5. 外周血管疾病(PAD):是指因动脉粥样硬化导致的双下肢动脉闭塞;常伴发冠状动脉粥样硬化心脏病,并且可能对慢阻肺患者日常活动和生活质量有显著影响^[310]。在包含各种严重程度慢阻肺患者的大规模队列研究中,8.8%被诊断患有 PAD,患病率高于无慢阻肺的对照组(1.8%)^[310]。合并 PAD 的慢阻肺患者日常活动和健康状况更差。对于有血管疾病风险的慢阻肺患者,临床医生应考虑 PAD 诊断,从而全面了解其功能受损情况。

(二)骨质疏松

骨质疏松是慢阻肺的主要合并症之一^[282, 277],与健康状况和预后差相关,但临床上常存在诊断不足^[311]。骨质疏松症与肺气肿、低体重指数相关^[312-314]。

全身应用激素治疗显著增加骨质疏松的风险,应尽量避免在慢阻肺急性加重时反复使用全身激素治疗。但即使存在骨质疏松,仍应遵循慢阻肺的治疗常规。同样,骨质疏松的治疗应按照国家指南进行。

(三)焦虑和抑郁

焦虑和抑郁是慢阻肺重要合并症,常发生于年轻女性、吸烟、FEV₁较低、咳嗽、圣乔治呼吸问卷评分较高及合并心血管疾病的患者^[315-316]。抑郁与较差的健康状况、急性加重风险增加和急诊入院相关^[317]。应分别按照焦虑和抑郁及慢阻肺指南进行常规治疗,肺康复可以改善患者焦虑和抑郁,而抑郁情绪是肺康复计划中断的一个危险因素^[318-320]。

(四)肺癌

肺气肿和肺癌的相关性高于气流受限和肺癌的相关性^[321-323],同时具有肺气肿和气流受限者肺癌风险最大,而高龄和大量吸烟史进一步增大风险^[324]。肺癌发生的常见危险因素包括^[10]:(1)年

龄>55岁;(2)吸烟史>30年包;(3)胸部CT检查发现肺气肿;(4)存在气流限制FEV₁/FVC<0.7;(5)体重指数<25 kg/m²;(6)有肺癌家族史。低剂量胸部CT(LDCT)筛查可及时发现早期肺癌,可作为改善肺癌长期生存率的潜在措施^[325]。肺癌是轻度慢阻肺患者死亡的最常见原因,合并慢阻肺使肺癌患者预后更差,增加术后并发症,例如支气管胸膜瘘、肺炎、长时间漏气、长时间机械通气等。对于慢阻肺患者,预防肺癌最好的措施是戒烟。慢阻肺患者合并肺癌的治疗应按照国家指南进行,但由于慢阻肺患者的肺功能明显降低,肺癌的外科手术常受到一定限制。肺癌患者合并慢阻肺的治疗与慢阻肺常规治疗相同。

(五)代谢综合征和糖尿病

慢阻肺患者常合并代谢综合征和糖尿病,而后者可能影响慢阻肺预后。糖尿病和慢阻肺的治疗,应按照国家各自相应的指南常规进行。

(六)胃食管反流病(GRED)

GERD是慢阻肺急性加重的独立危险因素,其机制仍未阐明^[216, 326]。质子泵抑制剂常用于GERD的治疗。一项小规模单盲研究显示质子泵抑制剂可以降低急性加重的风险^[327],但它们预防急性加重的价值仍存在争议。慢阻肺合并GERD最有效的治疗方法仍有待明确^[328-329]。

(七)支气管扩张

慢阻肺患者进行胸部CT检查常显示以往未发现的支气管扩张^[330],多为轻度的柱状支气管扩张,囊状支气管扩张不常见。这种所谓的“影像性支气管扩张”与主要诊断为支气管扩张症者相比,其临床意义是否相同,目前还不清楚^[331-332]。慢阻肺患者合并影像性支气管扩张的患病率报道不一,介于4%~69%^[333]。研究发现,合并支气管扩张与慢阻肺急性加重病程延长、气道铜绿假单胞菌定植、病死率升高相关^[334-336]。

慢阻肺患者支气管扩张的治疗,应按照国家指南常规。对于慢阻肺的治疗,有些患者可能需要更积极的、疗程更长的抗生素治疗。对于存在细菌定植或反复下呼吸道感染的患者,需要关注ICS治疗与肺炎的关系,权衡利弊来决策是否应用。

(八)阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)

慢阻肺患者合并OSA的患病率为20%~55%^[337-339],中重度慢阻肺患者OSA患病率可高达65.9%,当两者并存时称为重叠综合征(Overlap Syndrome, OS)^[340-341]。OS患者较单纯慢阻肺或单纯

OSA 患者睡眠时的血氧下降更频繁,出现低氧血症和高碳酸血症的睡眠时间比例更长^[342],心律失常更频繁,更易发展为肺动脉高压^[343],并发慢性呼吸衰竭和心功能不全。OSA 作为慢阻肺的合并症之一,对慢阻肺的病理变化、气道炎症和全身炎症、慢阻肺急性加重发生频率、治疗选择和预后均有影响^[341]。应常规进行睡眠问卷筛查如 STOP-bang 问卷、睡眠监测仪评估夜间低氧和低通气。对于 OS 患者,治疗慢阻肺或者 OSA 中的一种疾病,对另一种疾病的影响尚无明确结论。对于以慢阻肺为主的 OS 患者,建议在慢阻肺治疗基础上给予无创正压通气治疗。氧疗是慢阻肺患者日间严重低氧血症(静息 $\text{SaO}_2 \leq 88\%$)的主要治疗手段,与生存率改善相关。目前不建议对 OS 患者单独使用氧疗。对于以 OSA 为主的 OS 患者,持续正压通气(CPAP)是首选方案。对伴有日间高碳酸血症的 OS 患者进行双水平正压通气(BiPAP)治疗,可改善日间二氧化碳分压水平,提高生活质量,降低病死率。

(九)慢阻肺作为其他疾病的合并症

越来越多的老年人同时存在多种慢性疾病,而且大多数慢性疾病患者合并慢阻肺。尚无证据表明慢阻肺作为其他慢性疾病的合并症,其治疗需有所不同。值得注意的是,大多数研究证据都是来自以慢阻肺为唯一主要疾病的临床试验。对于有多种合并症的慢阻肺患者,常需服用多种药物,慢阻肺的治疗方案应尽量简化。

八、慢性阻塞性肺疾病指南更新:未能满足的需求和展望

我国慢阻肺诊治指南的修订,主要目的是整合近年来相关领域的研究进展,为一线医务人员提供最新的学术资讯和有循证医学证据的指引。在撰写过程中,力求邀请在相关领域中有研究专长的专家学者作为执笔人。然而,在深入到每一个细节编写时,总是感觉仍然有不少“不清楚”和“缺乏足够证据”的问题。

(一)我国慢阻肺患病率不断攀升的相关因素

2018 年流行病学调查结果显示,我国 40 岁以上慢阻肺人群的患病率已经高达 13.7%^[7],与 2007 年的调查结果(8.2%)^[6]相比增加了 67%,高于全球报道的患病率的平均水平(7.8%~19.7%)^[10]。患病率的增加可能存在多种因素,只有通过针对特定因素的干预研究,才能判断其因果关系。期盼有慢阻肺患病危险因素的干预研究,从源头上防控慢阻肺。

(二)早防早治的关键问题和策略

我国流行病学调查数据显示,通过流行病学调查发现慢阻肺多数属于轻-中度气流受限和无症状或症状隐匿的患者,多数患者未得到及时的诊断和治疗。冉丕鑫和钟南山等的干预性研究也发现,早期慢阻肺患者规律使用长效支气管舒张剂可以改善肺功能和减缓疾病进展^[95]。然而,如何在临床实践中提高慢阻肺患者的检出率和落实早期干预?早期慢阻肺患者是否存在不同表型?干预措施是否需要个体化?落实早期干预措施的主要障碍是什么?其临床疗效与经济学意义如何?诸多问题,目前缺乏循证医学证据,期盼更多的深入研究。

(三)积极与保守的起始药物治疗之间的平衡

起始药物治疗建议无疑是指南中最吸引临床医师注意的问题。目前, GOLD 2021 的策略文件中,仍然是“相对保守和多样化”的推荐意见。然而,无论慢阻肺的病情多严重,都没有起始采用 LAMA+LABA+ICS 三联治疗的建议。尽管目前缺乏依据以识别起始应用三联治疗获益的人群,但在中国的临床实践中,频繁急性加重、症状严重和肺功能严重损害,同时没有接受过长期维持治疗的患者并不少见。对于此类患者,是否可以考虑起始采用三联治疗方案,更好地改善症状和肺功能,是特别值得探讨的问题。在本次中国慢阻肺指南修改过程中,也有不少争论。因此在本指南中,对于 D 组患者,起始治疗方案中把三联治疗作为可选的方案之一,但未能明确提出起始采用三联疗法的具体指征。期望未来有针对这一问题的循证医学研究证据。

(四)三联治疗降低慢阻肺总体病死率的研究结果的提示

近年来,多项国际多中心大型随机前瞻双盲对照临床试验证实,三联治疗可以进一步改善症状和肺功能、延缓疾病进展、减少急性加重,甚至可以降低全因病死率^[148, 151],提示更加“积极”的治疗策略对患者的潜在获益。然而,由于慢阻肺的异质性,需要深入研究三联治疗的获益人群和不适合使用 ICS 的人群,最终实现最优化治疗慢阻肺和最小化治疗药物相关不良反应的目的。要做到这一点,需要有更加完善的慢阻肺的评估体系,有效指导个体化治疗策略。

(五)指征或标志物导向的个体化起始治疗和治疗方案调整

对稳定期慢阻肺存在异质性和需要个体化治疗的观点,似乎学界已经有共识,但落实到临床实

践中,需要首先有简单易行的个体化评估方法。A、B、C、D 分组符合“简单易行”的特点,但“相对粗糙”,只是考虑了急性加重频率和症状严重程度。探索更加详细的评估方法是重要的研究方向。目前文献报道比较多的是外周血嗜酸细胞计数指导 ICS 的使用。然而,血嗜酸粒细胞受到众多因素影响,不同时间检测的结果存在波动,与气道嗜酸粒细胞炎症存在不一致^[344]。有一些初步的探索显示,气道与血液的炎症标志物存在明显的^[345-347],提示气道的生物标志物有可能更准确地反映气道炎症内因型,其在指导治疗药物选择方面的意义,值得深入探讨。期盼将来有更多慢阻肺内因型相关的标志物研究,更好地指导起始和调整药物治疗方案的个体化选择。

(六)慢阻肺急性加重表型与应对策略

近年来,慢阻肺急性加重的异质性逐步得到重视和初步探索。急性加重有可能是“细菌感染、病毒感染、嗜酸粒细胞增高或寡细胞”的内因型^[348],推测其防治策略也应该有所不同。然而,目前的指南中,以是否频繁急性加重指导 ICS 应用的原则,实质上是把急性加重视作“同质性事件”。展望未来,有可能首先对急性加重进行早期识别及分型,然后制定不同的应对策略,进一步优化急性加重的治疗与针对性预防。

(七)慢阻肺需要多方位的探索

看似简单的慢阻肺,深入探究却发现有很多的相关和未知的因素。不同病因、不同易感基因、不同“损伤-炎症-修复”的慢性过程、不同病理和病理生理学变化特点、不同的疾病演变规律、不同的急性加重频率与内型、不同的合并症等,认识慢阻肺个体化的特征,需要全身与局部的多方位的评估。随着新的研究技术不断进步,可以从基因组学、暴露组学、转录组学、炎症免疫调控相关机制、微生物群、代谢组学、影像学特征与影像组学、肺与全身器官的交互作用等的角度深入探索慢阻肺疾病发生、发展的规律,最终形成优化的防治策略。在深入研究探索的基础上,最终形成可以满足临床需求的慢阻肺评估体系。理想的综合评估指标体系应具有以下特征:(1)临床相对容易获得;(2)可以动态监测,能较好反映疾病特定方面的病理生理学状态和病情进展;(3)用于疾病分层/分型,区分具有不同诊疗需求的患者亚组;(4)预测作用,包括治疗反应、预后(肺功能下降速度、急性加重风险、病死等)的预测。然而,目前对慢阻肺的认识水平,远未达

到这个理想的标准。

(八)指南发布后的普及推广和针对性探索研究

指南更新版的发布,一方面希望通过系列学术活动,进行普及和推广;另一方面,指南也总是存在不足和未能解决的问题,期盼能够激发更多的关注、研究与探索。针对指南中缺乏证据的观点,进行针对性研究,应是慢阻肺领域重要的研究方向。

修订专家组(排名不分先后)

钟南山(广州医科大学附属第一医院国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);王辰(中国医学科学院北京协和医学院);冉丕鑫(广州医科大学附属第一医院);周玉氏(广州医科大学附属第一医院);文富强(四川大学华西医院);李雯(浙江大学医学院附属第二医院);陈志华(浙江大学医学院附属第二医院);何志义(广西医科大学第一附属医院);康健(中国医科大学附属第一医院);肖伟(山东大学齐鲁医院);尹燕(中国医科大学附属第一医院);赵建平(华中科技大学同济医学院附属同济医院);徐永健(华中科技大学同济医学院附属同济医院);杨汀(中日友好医院);谢俊刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院);陈燕(中南大学湘雅二医院);肖丹(中日友好医院);夏金根(中日友好医院);黄克武(首都医科大学附属北京朝阳医院);陈静瑜(中日友好医院/无锡市人民医院);梁朝阳(中日友好医院);陈文慧(中日友好医院);侯刚(中日友好医院);李亚清[中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)];陈荣昌(深圳市人民医院 深圳市呼吸疾病研究所;广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);刘晓菊(兰州大学第一医院);王关嵩(陆军军医大学新桥医院);郑则广(广州医科大学附属第一医院);马千里(重庆北部宽仁医院);张静(复旦大学附属中山医院);张国俊(郑州大学第一附属医院);陈平(中南大学湘雅二医院);朱惠莉(复旦大学附属华东医院);郭岩斐(北京医院);孙永昌(北京大学第三医院);陈亚红(北京大学第三医院);梁振宇(广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);王凤燕(广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);蔡柏菁(中国医学科学院北京协和医院);曹洁(天津医科大学总医院);孙德俊(内蒙古自治区人民医院临床医学研究中心);姚婉贞(北京大学第三医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(4):199-203.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(9): 640-646.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. 中华结核和呼吸

- 杂志, 2007, 30(1):8-17.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
- [5] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 REPORT)[EB/OL]. [2019-12-20]. <https://goldcopd.org/goldreports/>.
- [6] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8): 753-760. DOI: 10.1164/rccm.200612-17490C.
- [7] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- [8] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1151-1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
- [9] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 94(10204):1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [10] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 REPORT)[EB/OL]. [2020-11-18]. <https://goldcopd.org/goldreports/>.
- [11] Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency [J]. *Lancet*, 2005, 365(9478):2225-2236. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66781-5.
- [12] Ding Z, Wang K, Li J, et al. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis[J]. *Clin Genet*, 2019, 95(1): 53-62. DOI: 10.1111/cge.13373.
- [13] Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(27): 2599-2608. DOI: 10.1056/NEJMoa0904006.
- [14] Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(3): e1000421. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000421.
- [15] Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, et al. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 494-505. DOI: 10.1038/s41588-018-0342-2.
- [16] Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(6):2152-2158. DOI: 10.1164/ajrccm.162.6.2003112.
- [17] Fang L, Gao P, Bao H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6): 421-430. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30103-6.
- [18] Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease[J]. *BMJ*, 1991, 303(6804):671-675. DOI: 10.1136/bmj.303.6804.671.
- [19] Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study[J]. *Lancet*, 2007, 370(9589): 758-764. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61379-8.
- [20] Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study[J]. *Chest*, 2004, 126(1):59-65. DOI: 10.1378/chest.126.1.59.
- [21] de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(7): 891-897. DOI: 10.1164/rccm.201007-11250C.
- [22] 冉丕鑫, 王辰, 姚婉贞, 等. 体重指数与慢性阻塞性肺疾病及生活质量的关系[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 18-22. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2007.01.005.
- [23] 冉丕鑫. 慢性阻塞性肺疾病的患病危险因素及其预防[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(2): 141-143. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2007.02.027.
- [24] Li J, Qin C, Lv J, et al. Solid Fuel Use and Incident COPD in Chinese Adults: Findings from the China Kadoorie Biobank[J]. *Environ Health Perspect*, 2019, 127(5):57008. DOI: 10.1289/EHP2856.
- [25] Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(3): e1001621. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001621.
- [26] Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China[J]. *Thorax*, 2017, 72(9):788-795. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208910.
- [27] Zhou Y, Hu G, Wang D, et al. Community based integrated intervention for prevention and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Guangdong, China: cluster randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2010, 341:c6387. DOI: 10.1136/bmj.c6387.
- [28] Liang L, Cai Y, Barratt B, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis [J]. *Lancet Planet Health*, 2019, 3(6): e270-e279. DOI: 10.1016/S2542-5196(19)30085-3.
- [29] Guerra S, Sherrill DL, Venker C, et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk[J]. *Thorax*, 2009, 64(10):894-900. DOI: 10.1136/thx.2008.110619.
- [30] Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study [J]. *Chest*, 2011, 140(3): 626-633. DOI: 10.1378/chest.

- 10-2948.
- [31] Barnes PJ. COPD 2020: new directions needed[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(5): L884-884L886. DOI: 10.1152/ajplung.00473.2020.
- [32] Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4:435-459. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145.
- [33] Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, et al. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(8):668-672. DOI: 10.1513/pats.200907-079DP.
- [34] Koo HK, Vasilescu DM, Booth S, et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(8): 591-602. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30196-6.
- [35] Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(9): 1351-1361. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-1740C.
- [36] 朱贵卿. 呼吸内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984.
- [37] Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(6): 662-672. DOI: 10.1164/rccm.201511-2210C.
- [38] Smith M, Li L, Augustyn M, et al. Prevalence and correlates of airflow obstruction in ~ 317, 000 never-smokers in China[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(1):66-77. DOI: 10.1183/09031936.00152413.
- [39] Perret JL, Matheson MC, Gurrin LC, et al. Childhood measles contributes to post-bronchodilator airflow obstruction in middle-aged adults: A cohort study[J]. *Respirology*, 2018, 23(8): 780-787. DOI: 10.1111/resp.13297.
- [40] Jenkins VA, Savic M, Kandeil W. Pertussis in high-risk groups: an overview of the past quarter-century[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(11): 2609-2617. DOI: 10.1080/21645515.2020.1738168.
- [41] McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, et al. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(8 Pt 1):1419-1424. DOI: 10.1164/ajrccm.164.8.2105002.
- [42] Donaldson GC, Goldring JJ, Wedzicha JA. Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD[J]. *Chest*, 2012, 141(1): 94-100. DOI: 10.1378/chest.11-0281.
- [43] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(5): 1165-1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
- [44] 钟南山. 呼吸病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [45] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略 (2017 GOLD 报告) 解读 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(1): 6-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.01.002.
- [46] 蔡柏蔷, 李龙芸. 协和呼吸病学 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005.
- [47] Grönberg AM, Slinde F, Engström CP, et al. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2005, 18(6): 445-452. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2005.00649.x.
- [48] Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD[J]. *Chest*, 2019, 156(6):1111-1119. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.035.
- [49] Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(3): 616-625. DOI: 10.1183/09031936.00146012.
- [50] Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(3):418-424. DOI: 10.1164/rccm.200203-1830C.
- [51] Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative Accuracy of FEV1: FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality[J]. *JAMA*, 2019, 321(24): 2438-2447. DOI: 10.1001/jama.2019.7233.
- [52] 朱蕾. 临床肺功能 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [53] 张红斌, 鲍洁, 赵敏. 深吸气量与肺总量的比值对慢性阻塞性肺病患者预后的分析 [J]. *临床荟萃*, 2007, 22(18): 1327-1328. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2007.18.015.
- [54] Albuquerque AL, Nery LE, Villaça DS, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(5):939-944. DOI: 10.1183/09031936.06.00040506.
- [55] Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(6): 591-597. DOI: 10.1164/rccm.200407-8670C.
- [56] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南——肺弥散功能检查 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(3): 164-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.03.003.
- [57] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南 (2018 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(12):959-965. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.12.002.
- [58] 呼吸系统疾病. // 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社.
- [59] Kim SS, Seo JB, Lee HY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: lobe-based visual assessment of volumetric CT by Using standard images--comparison with quantitative CT and pulmonary function test in the COPD Gene study[J]. *Radiology*, 2013, 266(2): 626-635. DOI: 10.1148/radiol.12120385.
- [60] Labaki WW, Martinez CH, Martinez FJ, et al. The Role of Chest Computed Tomography in the Evaluation and Management of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(11):1372-1379. DOI: 10.1164/rccm.201703-0451PP.
- [61] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (2018 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11):856-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.11.002.
- [62] Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression[J]. *Nat Med*, 2012, 18(11): 1711-1715. DOI: 10.1038/nm.2971.
- [63] Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic

- obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes[J]. *Radiology*, 2011, 261(1): 274-282. DOI: 10.1148/radiol.11110173.
- [64] Subramanian DR, Gupta S, Burggraf D, et al. Emphysema and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(1): 92-103. DOI: 10.1183/13993003.01878-2015.
- [65] 夏艺, 管宇, 范丽, 等. 高分辨率 CT 容积定量技术在慢性阻塞性肺疾病中的应用研究[J]. *医学影像学杂志*, 2013, 23(8): 1219-1222. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2013.08.023.
- [66] Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? [J]. *Respir Med*, 2001, 95(5): 336-340. DOI: 10.1053/rmed.2001.1046.
- [67] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(6): 532-555. DOI: 10.1164/rccm.200703-456SO.
- [68] Johannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality[J]. *Respir Care*, 2011, 56(5): 644-652. DOI: 10.4187/respcare.01002.
- [69] Zhou YM, Chen SY, Tian J, et al. Development and validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire in China[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(12): 1645-1651. DOI: 10.5588/ijtld.12.0995.
- [70] Kang J, Zheng J, Cai B, et al. Current situation of asthma-COPD overlap in Chinese patients older than 40 years with airflow limitation: a multicenter, cross-sectional, non-interventional study[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2020, 14: 1753466620961699. DOI: 10.1177/1753466620961699.
- [71] Zhou A, Luo L, Liu N, et al. Prospective development of practical screening strategies for diagnosis of asthma-COPD overlap[J]. *Respirology*, 2020, 25(7): 735-742. DOI: 10.1111/resp.13743.
- [72] Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score)[J]. *BMJ*, 1960, 2: 1662.
- [73] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(3): 648-654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
- [74] Zheng Z, Wu Z, Liu N, et al. Silent aspiration in patients with exacerbation of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(2): 570-573. DOI: 10.1183/13993003.00007-2016.
- [75] Liu N, Li Y, Chen P, et al. Effects of exercise-induced dyspnoea on the aspiration rate among patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Respir J*, 2019, 13(7): 446-452. DOI: 10.1111/crj.13030.
- [76] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国临床戒烟指南: 2015 年版 [M]. 人民卫生出版社, 2015.
- [77] 陈萍, 赵海涛. 长效 β_2 受体激动剂和长效抗胆碱能药物治疗慢性阻塞性肺疾病机制与用药选择[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(5): 392-394. DOI: 10.7504/nk2015040105.
- [78] 董朝晖. 慢性阻塞性肺疾病维持治疗期吸入药物的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(5): 398-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.05.017.
- [79] 周露茜, 高永华, 陈荣昌. 长效支气管舒张剂——慢性阻塞性肺疾病稳定期治疗的一线基础药物[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(9): 715-717. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.09.025.
- [80] Higgins BG, Powell RM, Cooper S, et al. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis [J]. *Eur Respir J*, 1991, 4(4): 415-420.
- [81] Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, et al. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138(4): 850-855. DOI: 10.1164/ajrccm/138.4.850.
- [82] Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (10): CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
- [83] Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 26. DOI: 10.1186/1471-2466-13-26.
- [84] Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, et al. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1: CD010139. DOI: 10.1002/14651858.CD010139.pub2.
- [85] Seberová E, Andersson A. Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI[J]. *Respir Med*, 2000, 94(6): 607-611. DOI: 10.1053/rmed.2000.0788.
- [86] Cheer SM, Scott LJ. Formoterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Med*, 2002, 1(4): 285-300. DOI: 10.1007/BF03256622.
- [87] 张旻, 周新. 超长效 β_2 -受体激动剂茛达特罗在慢性阻塞性肺疾病中的临床疗效及安全性研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(8): 633-635. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.08.025.
- [88] Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 697-714. DOI: 10.2147/COPD.S62502.
- [89] Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(2): 256-264. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.12.001.
- [90] Uren NG, Davies SW, Jordan SL, et al. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure[J]. *Eur Heart J*, 1993, 14(6): 744-750. DOI: 10.1093/eurheartj/14.6.744.
- [91] Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing[J]. *Drugs Aging*, 2008, 25(5): 415-443. DOI: 10.2165/00002512-200825050-00005.

- [92] Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene[J]. *Chest*, 1990, 98(4): 811-815. DOI: 10.1378/chest.98.4.811.
- [93] Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, et al. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension[J]. *Thorax*, 2012, 67(11):977-984. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201945.
- [94] Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study[J]. *Chest*, 2012, 142(2): 298-304. DOI: 10.1378/chest.10-2499.
- [95] Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10):923-935. DOI: 10.1056/NEJMoa1700228.
- [96] Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD[J]. *Chest*, 2005, 127(3): 809-817. DOI: 10.1378/chest.127.3.809.
- [97] Marin JM, Beeh KM, Clemens A, et al. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and Pulmonary function in the moRnING) [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:1425-1434. DOI: 10.2147/COPD.S106127.
- [98] Ferguson GT, Goodin T, Tosiello R, et al. Long-term safety of glycopyrrolate/eFlow® CS in moderate-to-very-severe COPD: Results from the Glycopyrrolate for Obstructive Lung Disease via Electronic Nebulizer (GOLDEN) 5 randomized study[J]. *Respir Med*, 2017, 132: 251-260. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.020.
- [99] Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(6):472-486. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7.
- [100] Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study[J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14:178. DOI: 10.1186/1471-2466-14-178.
- [101] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(12):1093-1103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378.
- [102] Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(7): 524-533. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
- [103] Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, et al. Combination inhaled steroid and long-acting beta₂-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (6): CD008532. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub3.
- [104] 常春, 姚婉贞. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病十年回顾与展望[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(3):217-220. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.03.016.
- [105] 马锦芳, 周志敏, 汤彦, 等. 经 Respimat(R)吸入小剂量噻托溴铵溶液治疗慢性阻塞性肺疾病的有效性与安全性[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(12):964-968. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.12.010.
- [106] Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (4): CD003902. DOI: 10.1002/14651858.CD003902.
- [107] Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(15): 1548-1559. DOI: 10.1001/jama.2018.14432.
- [108] Cosío BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial[J]. *Chest*, 2016, 150(1): 123-130. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.011.
- [109] Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year[J]. *Respirology*, 2006, 11(5):603-610. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00897.x.
- [110] ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD[J]. *Chest*, 2001, 119(6):1661-1670. DOI: 10.1378/chest.119.6.1661.
- [111] Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta₂-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review[J]. *J Bras Pneumol*, 2007, 33(2): 152-160. DOI: 10.1590/s1806-37132007000200009.
- [112] McKay SE, Howie CA, Thomson AH, et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease[J]. *Thorax*, 1993, 48(3): 227-232. DOI: 10.1136/thx.48.3.227.
- [113] Yang IA, Clarke MS, Sim EH, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
- [114] Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
- [115] Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(1): 27-34. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201409-413OC.
- [116] Crim C, Calverley P, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial[J]. *Respir Med*, 2017, 131: 27-34. DOI: 10.1016/j.

- rmed.2017.07.060.
- [117] Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, et al. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(4): 652-657. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.001.
- [118] Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression[J]. *Am J Med*, 2010, 123(11): 1001-1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
- [119] Andr ejak C, Nielsen R, Thomsen V , et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis[J]. *Thorax*, 2013, 68(3): 256-262. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772.
- [120] 杨林瀛, 何权瀛. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者吸入糖皮质激素治疗会诱发肺结核吗[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(2): 150-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.02.027.
- [121] Kim JH, Park JS, Kim KH, et al. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD[J]. *Chest*, 2013, 143(4): 1018-1024. DOI: 10.1378/chest.12-1225.
- [122] Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(4): 257-267. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.
- [123] Gross N, Tashkin D, Miller R, et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group[J]. *Respiration*, 1998, 65(5): 354-362. DOI: 10.1159/000029295.
- [124] Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (10): CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub3.
- [125] 白春学, 汤彦, 辛建保, 等. 噻托溴铵/奥达特罗治疗中国慢性阻塞性肺疾病患者的有效性和安全性分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(11): 838-844. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.11.010.
- [126] Zheng J, Xu JF, Jenkins M, et al. Glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler for maintenance-naive patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of the randomized PINNACLE trials[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 69. DOI: 10.1186/s12931-020-1332-3.
- [127] Calverley P, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): 337-344. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30102-4.
- [128] Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, et al. Dual LABA/LAMA Therapy versus LABA or LAMA Monotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis in Support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17(9): 1133-1143. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201912-915OC.
- [129] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(3): 199-209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
- [130] Martinez FJ, Lipworth BJ, Rabe KF, et al. Benefits of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (GFF MDI) in improving lung function and reducing exacerbations in patients with moderate-to-very severe COPD: a pooled analysis of the PINNACLE studies [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 128. DOI: 10.1186/s12931-020-01388-y.
- [131] Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(9): 1068-1079. DOI: 10.1164/rccm.201505-1048OC.
- [132] Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis[J]. *Thorax*, 2016, 71(1): 15-25. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206732.
- [133] Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD[J]. *Chest*, 2017, 152(6): 1169-1178. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.007.
- [134] Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium+olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life[J]. *Respir Med*, 2015, 109(10): 1312-1319. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
- [135] Lipworth BJ, Collier DJ, Gon Y, et al. Improved lung function and patient-reported outcomes with co-suspension delivery technology glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a randomized Phase III study conducted in Asia, Europe, and the USA[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2969-2984. DOI: 10.2147/COPD.S171835.
- [136] Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): 368-378. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7.
- [137] Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (9): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
- [138] Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (8): CD006826. DOI: 10.1002/14651858.CD006826.pub2.
- [139] Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(13): 1253-1260. DOI:

- 10.1056/NEJMoa1608033.
- [140] Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(11): 855-862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.
- [141] Antoniu SA, Carone M, Sampablo I. Triple inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease: the earlier, the better? Evaluation of Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741-50[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(6): 1039-1042. DOI: 10.1517/14656561003652450.
- [142] Singh D, Brooks J, Hagan G, et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD[J]. *Thorax*, 2008, 63(7): 592-598. DOI: 10.1136/thx.2007.087213.
- [143] Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study[J]. *Respir Med*, 2012, 106(3): 382-389. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.09.004.
- [144] Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial[J]. *Thorax*, 2015, 70(6): 519-527. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206670.
- [145] Siler TM, Kerwin E, Singletary K, et al. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies[J]. *COPD*, 2016, 13(1): 1-10. DOI: 10.3109/15412555.2015.1034256.
- [146] Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(4): 438-446. DOI: 10.1164/rccm.201703-04490C.
- [147] Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1919-1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
- [148] Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(18): 1671-1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
- [149] Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1076-1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
- [150] Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(10): 747-758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
- [151] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(1): 35-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046.
- [152] 中国医学装备协会呼吸病学专委会吸入治疗与呼吸康复学组, 中国慢性阻塞性肺疾病联盟. 稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(4): 241-253. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2019.04.001.
- [153] 朱元珩, 陈文彬. 呼吸病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 8-9.
- [154] Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (4): CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub2.
- [155] Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(2): 117-126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18) 30006-7.
- [156] Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(4): 523-525. DOI: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
- [157] Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(9): 745-756. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0.
- [158] Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9971): 857-866. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62410-7.
- [159] Rabe KF, Calverley P, Martinez FJ, et al. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1). DOI: 10.1183/13993003.00158-2017.
- [160] Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(5): 559-567. DOI: 10.1164/rccm.201607-13490C.
- [161] Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(12): 1503-1508. DOI: 10.1164/rccm.201402-02070C.
- [162] Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 689-698. DOI: 10.1056/NEJMoa1104623.
- [163] Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in

- symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2009, 374(9691): 685-694. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1.
- [164] Yan X, Song Y, Shen C, et al. Mucoactive and antioxidant medicines for COPD: consensus of a group of Chinese pulmonary physicians[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:803-812. DOI: 10.2147/COPD.S114423.
- [165] 郑劲平, 文富强, 白春学, 等. N-乙酰半胱氨酸 600 mg 每日两次减少慢性阻塞性肺疾病急性加重[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(9): 715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.09.024.
- [166] Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(6): 1719-1724. DOI: 10.1164/ajrccm.156.6.9612096.
- [167] Li J, Zheng JP, Yuan JP, et al. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2004, 117(6): 828-834.
- [168] 李国栋, 牛洁, 吴志松, 等. 近 20 年中药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期组方用药规律文献研究[J]. *中医杂志*, 2019, 60(7):614-618. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.07.016.
- [169] Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines[J]. *Respirology*, 2017, 22(4): 800-819. DOI: 10.1111/resp.13025.
- [170] Gouzi F, Maury J, Héraud N, et al. Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5496346. DOI: 10.1155/2019/5496346.
- [171] Gordon CS, Waller JW, Cook RM, et al. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Chest*, 2019, 156(1):80-91. DOI: 10.1016/j.chest.2019.04.009.
- [172] Alison JA, McKeough ZJ, Leung R, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5). DOI: 10.1183/13993003.02429-2018.
- [173] Foucher P, Baudouin N, Merati M, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy[J]. *Chest*, 1998, 113(6): 1580-1587. DOI: 10.1378/chest.113.6.1580.
- [174] Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(4 Pt 1): 959-967. DOI: 10.1164/ajrccm.154.4.8887592.
- [175] Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3). DOI: 10.1183/13993003.01003-2019.
- [176] Murphy PB, Hart N. Home Non-Invasive Ventilation for COPD: How, Who and When? [J]. *Arch Bronconeumol*, 2018, 54(3):149-154. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.12.005.
- [177] Köhlein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(9): 698-705. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5.
- [178] Zhou L, Li X, Guan L, et al. Home noninvasive positive pressure ventilation with built-in software in stable hypercapnic COPD: a short-term prospective, multicenter, randomized, controlled trial[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1279-1286. DOI: 10.2147/COPD.S127540.
- [179] Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study[J]. *Thorax*, 2014, 69(9): 826-834. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205126.
- [180] Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(21): 2177-2186. DOI: 10.1001/jama.2017.4451.
- [181] Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(3): 325-331. DOI: 10.1164/rccm.200912-18690C.
- [182] Windisch W, Haenel M, Storre JH, et al. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD[J]. *Int J Med Sci*, 2009, 6(2): 72-76. DOI: 10.7150/ijms.6.72.
- [183] Lukácsovits J, Carlucci A, Hill N, et al. Physiological changes during low-and high-intensity noninvasive ventilation[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(4): 869-875. DOI: 10.1183/09031936.00056111.
- [184] Duiverman ML, Maagh P, Magnet FS, et al. Impact of High-Intensity-NIV on the heart in stable COPD: a randomised cross-over pilot study[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):76. DOI: 10.1186/s12931-017-0542-9.
- [185] Murphy PB, Brignall K, Moxham J, et al. High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 811-818. DOI: 10.2147/COPD.S36151.
- [186] 路明, 姚婉贞. 2019 年版慢性阻塞性肺疾病全球倡议主要更新内容解读(非药物治疗篇)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(3): 238-240, 192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.03.023.
- [187] Schembri S, Morant S, Winter JH, et al. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD[J]. *Thorax*, 2009, 64(7): 567-572. DOI: 10.1136/thx.2008.106286.
- [188] Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (4):

- CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.
- [189] Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2019–20 Influenza Season[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2019, 68(3): 1–21. DOI: 10.15585/mmwr.rr6803a1.
- [190] 中国流感疫苗预防接种技术指南(2019—2020)[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(1): 21–36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.01.007.
- [191] Walters JA, Tang JN, Poole P, et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1:CD001390. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
- [192] Matanock A, Lee G, Gierke R, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(46):1069–1075. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
- [193] 老年人流感和肺炎链球菌疫苗接种中国专家建议工作组, 中华医学会老年医学分会呼吸学组, 中华老年医学杂志编辑部. 老年人流感和肺炎链球菌疫苗接种中国专家建议[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(2):113–122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.02.001.
- [194] 中华预防医学会, 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2017版)[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(2): 111–138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.02.001.
- [195] Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Centers for Disease Control and Prevention Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019 [EB/OL]. [2020-01-24]. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm>.
- [196] Centers for Disease Control and Prevention. Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination, 2016, online information available [EB/OL]. [2020-09-28]. <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/lung-disease.html>.
- [197] Sciarba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(13): 1233–1244. DOI: 10.1056/NEJMoa0900928.
- [198] Emery MJ, Eveland RL, Eveland K, et al. Lung volume reduction by bronchoscopic administration of steam[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(10): 1282–1291. DOI: 10.1164/rccm.201001-0102OC.
- [199] Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(5):1084–1089. DOI: 10.1183/09031936.00071311.
- [200] Zhang JJ, Yin Y, Hou G. The bronchoscopic interventions for chronic obstructive pulmonary disease according to different phenotypes[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(5): 1361–1365. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.16.
- [201] Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(24): 2325–2335. DOI: 10.1056/NEJMoa1507807.
- [202] Valipour A, Slebos DJ, de Oliveira HG, et al. Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema—potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples[J]. *Respiration*, 2014, 87(6):513–521. DOI: 10.1159/000360642.
- [203] Yusef RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(10): 1170–1184. DOI: 10.1016/j.healun.2016.09.001.
- [204] Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(10):1047–1059. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.016.
- [205] Lahzami S, Bridevaux PO, Soccia PM, et al. Survival impact of lung transplantation for COPD[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(1):74–80. DOI: 10.1183/09031936.00087809.
- [206] Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(6): 2018–2027. DOI: 10.1164/ajrccm.160.6.9902117.
- [207] Kösek V, Thiel B, Nikolova K, et al. Lung volume reduction surgery: from National Emphysema Treatment Trial to non-intubated awake video-assisted thoracoscopic surgery[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1468. DOI: 10.21037/atm-20-6430.
- [208] Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(21):2059–2073. DOI: 10.1056/NEJMoa030287.
- [209] McKenna RJ, Brenner M, Fischel RJ, et al. Patient selection criteria for lung volume reduction surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 114(6): 957–964; discussion 964–967. DOI: 10.1016/S0022-5223(97)70010-2.
- [210] Ciccone AM, Meyers BF, Guthrie TJ, et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125(3): 513–525. DOI: 10.1067/mtc.2003.147.
- [211] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14): 1041–1057. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001.
- [212] Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, et al. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients[J]. *Respir Med*, 2014, 108(4): 609–620. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.12.013.
- [213] Uronis HE, Ekström MP, Currow DC, et al. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2015, 70(5): 492–494. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-

- 205720.
- [214] Shah NM, D'Cruz RF, Murphy PB. Update: non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 1):S71-71S79. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.44.
- [215] Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(7):1079-1092. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-0340C.
- [216] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12):1128-1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
- [217] Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8):619-626. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
- [218] 孙婉璐, 陈亚红. 慢性阻塞性肺疾病急性加重糖皮质激素应用现状与依据 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(5):446-450. DOI: 10.19538/j.nk2018050109.
- [219] van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, et al. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (8):CD011826. DOI: 10.1002/14651858.CD011826.pub2.
- [220] Kopsaftis ZA, Sulaiman NS, Mountain OD, et al. Short-acting bronchodilators for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the hospital setting: systematic review[J]. *Syst Rev*, 2018, 7(1):213. DOI: 10.1186/s13643-018-0860-0.
- [221] Edwards L, Perrin K, Williams M, et al. Randomised controlled crossover trial of the effect on PtCO₂ of oxygen-driven versus air-driven nebulisers in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Emerg Med J*, 2012, 29(11):894-898. DOI: 10.1136/emermed-2011-200443.
- [222] Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1):157. DOI: 10.1186/s12890-018-0720-7.
- [223] Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials[J]. *BMJ*, 2003, 327(7416):643. DOI: 10.1136/bmj.327.7416.643.
- [224] Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (2):CD002168. DOI: 10.1002/14651858.CD002168.
- [225] Duffy N, Walker P, Diamantea F, et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial[J]. *Thorax*, 2005, 60(9):713-717. DOI: 10.1136/thx.2004.036046.
- [226] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(22):2355-2365. DOI: 10.1056/NEJMra0800353.
- [227] Co-Chair WJAE, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3).DOI: 10.1183/13993003.00791-2016.
- [228] London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s_ diagnosis and management [EB/OL]. [2018-12-05].www.nice.org.uk/guidance/ng115.
- [229] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Intern Med*, 1987, 106(2):196-204. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
- [230] Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD[J]. *Chest*, 2000, 117(6):1638-1645. DOI: 10.1378/chest.117.6.1638.
- [231] Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2):111-120. DOI: 10.1056/NEJMoa1803185.
- [232] Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5). DOI: 10.1183/13993003.02014-2018.
- [233] Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective[J]. *Pulm Ther*, 2020, 6(2):201-214. DOI: 10.1007/s41030-020-00123-8.
- [234] 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识编写组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识 [J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(17):1281-1296. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.17.001.
- [235] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 流行性感冒诊疗方案(2019年版) [EB/OL]. [2019-11-13].www.gov.cn/zhengce.
- [236] Ye F, He LX, Cai BQ, et al. Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(12):2207-2214.
- [237] Ma X, Cui J, Wang J, et al. Multicentre investigation of pathogenic bacteria and antibiotic resistance genes in Chinese patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(5):699-710. DOI: 10.1177/0300060515587577.
- [238] Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, et al. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Respirology*, 2007, 12(1):81-87. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00999.x.
- [239] 江雁琼, 伍慧妍, 文艳琼. 慢阻肺急性加重期感染病原菌分布与机体免疫功能检测及其临床意义 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(2):213-216. DOI: 10.13350/j.cjpb.190219.
- [240] Wilson R, Jones P, Schaberg T, et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis[J]. *Thorax*, 2006, 61(4):337-342. DOI: 10.1136/thx.2005.045930.
- [241] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4):253-279. DOI: 10.3760/cma. j.

- issn.1001-0939.2016.04.005.
- [242] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- [243] Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2016, 121: 39-47. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.013.
- [244] Sun X, He Z, Zhang J, et al. Compare the efficacy of inhaled budesonide and systemic methylprednisolone on systemic inflammation of AECOPD[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 31: 111-116. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.09.004.
- [245] Pleasants RA, Wang T, Xu X, et al. Nebulized Corticosteroids in the Treatment of COPD Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective[J]. *Respir Care*, 2018, 63(10): 1302-1310. DOI: 10.4187/respcare.06384.
- [246] Zhang J, Zheng J, Huang K, et al. Use of glucocorticoids in patients with COPD exacerbations in China: a retrospective observational study[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12: 1753466618769514. DOI: 10.1177/1753466618769514.
- [247] Zheng JP, Zhang J, Ma LJ, et al. Clinical Outcomes Of Using Nebulized Budesonide As The Initial Treatment For Acute Exacerbations Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Post-Hoc Analysis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14:2725-2731. DOI: 10.2147/COPD.S196615.
- [248] Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(10): 1114-1121. DOI: 10.1164/rccm.200506-8590C.
- [249] Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, et al. Incidence of Acute Cardiovascular Event After Acute Exacerbation of COPD [J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(9): 1461-1468. DOI: 10.1007/s11606-018-4518-3.
- [250] Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(1): 51-57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
- [251] Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, et al. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Chest*, 2017, 151(3): 544-554. DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.034.
- [252] Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(6): 1243-1248. DOI: 10.1183/09031936.00120909.
- [253] Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry[J]. *Respir Res*, 2013, 14:75. DOI: 10.1186/1465-9921-14-75.
- [254] Simonneau G, Robbins IM, Begheti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *J Am Col* *Cardiol*, 2009, 54(1 Suppl): S43-S54. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.012.
- [255] Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2010, 341: c5462. DOI: 10.1136/bmj.c5462.
- [256] 急诊氧疗专家共识组. 急诊氧疗专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(4): 355-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.004.
- [257] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会. 成人经鼻高流量湿化氧疗临床规范应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(2): 83-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.003.
- [258] 陈平, 李柳村, 罗红, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼吸支持策略与方式选择[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(12): 887-890. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.12.003.
- [259] Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting[J]. *CMAJ*, 2011, 183(3): E195-214. DOI: 10.1503/cmaj.100071.
- [260] Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(2): 152-159. DOI: 10.1164/rccm.201106-1094OC.
- [261] 中华医学会重症医学分会. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者机械通气指南(2007)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(4): 350-357. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2007.04.003.
- [262] 王辰, 商鸣宇, 黄克武. 有创与无创序贯性机械通气治疗慢性阻塞性肺疾病所致严重呼吸衰竭的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23 (4): 212. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2000.04.008.
- [263] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(Update2014) [EB/OL]. [2020-12-29].<https://goldcopd.org/goldreports>.
- [264] Salem ARM, Hu H, Zhong H, et al. The health economic impact of optimizing post-hospitalization management for an exacerbation in copd patients in China [J]. 2018, 21(S2): S104. DOI:10.1016/j.jval.2018.07.786.
- [265] Wang F, Liang ZY, Zhou YM, et al. Medical quality control interventions for COPD patients in China: a cluster randomized, controlled trial [J]. *Eur Res Soci*, 2020, 56: 2422. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2422.
- [266] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(5): 1106-1114. DOI: 10.1183/09031936.00040712.
- [267] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3): 187-194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
- [268] Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled

- study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9629): 2013-2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60869-7.
- [269] Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD[J]. *BMJ*, 2014, 349: g5237. DOI: 10.1136/bmj.g5237.
- [270] Llor C, Moragas A, Hernández S, et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(8): 716-723. DOI: 10.1164/rccm.201206-0996OC.
- [271] Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials[J]. *Thorax*, 2019, 74(4): 337-345. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092.
- [272] Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(4): 962-969. DOI: 10.1183/09031936.00012408.
- [273] Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(6): 1245-1257. DOI: 10.1183/09031936.00133805.
- [274] Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(7): 685-691. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq050.
- [275] Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short-and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index[J]. *Chest*, 2014, 145(5):972-980. DOI: 10.1378/chest.13-1328.
- [276] Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort[J]. *Respir Med*, 2013, 107(9): 1376-1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
- [277] Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, et al. Complex chronic comorbidities of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(1): 204-212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
- [278] Agustí A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort[J]. *Respir Res*, 2010, 11:122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
- [279] Yi YS, Ban WH, Sohng KY. Effect of COPD on symptoms, quality of life and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1053. DOI: 10.1186/s12885-018-4976-3.
- [280] Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl):I430-434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000943.
- [281] Mascarenhas J, Lourenço P, Lopes R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(3): 521-525. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.10.040.
- [282] Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care[J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2099-2107. DOI: 10.1378/chest.128.4.2099.
- [283] 国家中医药管理局. 关于印发慢性阻塞性肺疾病分级诊疗技术方案的通知 [EB/OL]. [2017-02-10]. <http://www.satcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/2657.html>.
- [284] He Y, Liu S, Zhang Z, et al. Imbalance of Endogenous Hydrogen Sulfide and Homocysteine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Cardiovascular Disease[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:624. DOI: 10.3389/fphar.2017.00624.
- [285] Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack. external icon[EB/OL]. [2020-12-26]. <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp>.
- [286] Wang M, Lin EP, Huang LC, et al. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation[J]. *Chest*, 2020, 158(3): 973-985. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.046.
- [287] Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(10): 1126-1137. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.051.
- [288] Høiseeth AD, Neukamm A, Karlsson BD, et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2011, 66(9): 775-781. DOI: 10.1136/thx.2010.153122.
- [289] Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(3): 880-888. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015.
- [290] Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease[J]. *Transl Res*, 2013, 162(4):237-251. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.05.001.
- [291] Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24): 2304-2314. DOI: 10.1056/NEJMoa1908142.
- [292] Vogel-Claussen J, Schönfeld CO, Kaireit TF, et al. Effect of Indacaterol/Glycopyrronium on Pulmonary Perfusion and Ventilation in Hyperinflated Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CLAIM). A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(9): 1086-1096. DOI: 10.1164/rccm.201805-0995OC.
- [293] Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: Precision medicine in intermediate care units[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1): 97. DOI: 10.1186/s12890-016-0262-9.
- [294] Terzano C, Romani S, Conti V, et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(19):2908-2917.
- [295] Singh S, Loke YK, Enright P, et al. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications[J]. *Thorax*, 2013, 68(1): 114-116. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201275.
- [296] Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort[J]. *Chest*, 2012, 142(2): 305-311. DOI: 10.1378/chest.11-1597.
- [297] Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respirator inhaler and the risk of death in COPD[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(16): 1491-1501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342.

- [298] Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1543-1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
- [299] Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents[J]. *Respir Res*, 2010, 11: 149. DOI: 10.1186/1465-9921-11-149.
- [300] Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9356): 449-456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.
- [301] Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(1): 74-81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
- [302] Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(6): 912-919. DOI: 10.1183/09031936.03.00027003.
- [303] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results[J]. *Thorax*, 2010, 65(8): 719-725. DOI: 10.1136/thx.2010.136077.
- [304] Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1817-1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
- [305] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2014, 130(23): 2071-2104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040.
- [306] Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD[J]. *Respir Med*, 2004, 98(10): 1016-1024. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.02.020.
- [307] Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study[J]. *Chest*, 1990, 98(3): 672-678. DOI: 10.1378/chest.98.3.672.
- [308] Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(2): 155-161. DOI: 10.1164/rccm.201201-00340C.
- [309] Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al. β -Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(5): 608-614. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201708-6260C.
- [310] Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(2): 189-197. DOI: 10.1164/rccm.201602-03540C.
- [311] Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease—a population-based database study[J]. *Clin Respir J*, 2010, 4(1): 22-29. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2009.00138.x.
- [312] Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(7): 885-890. DOI: 10.1164/rccm.201004-06660C.
- [313] Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? [J]. *Respir Med*, 2008, 102(5): 651-657. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.12.027.
- [314] Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(12): 1286-1293. DOI: 10.1164/rccm.200406-7540C.
- [315] Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(5): 604-611. DOI: 10.1164/rccm.201003-04720C.
- [316] Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs[J]. *Chest*, 2008, 134(4 Suppl): 43S-56S. DOI: 10.1378/chest.08-0342.
- [317] Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1343-1353. DOI: 10.2147/COPD.S179109.
- [318] Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults[J]. *Thorax*, 2013, 68 Suppl 2: ii1-30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203808.
- [319] Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60532. DOI: 10.1371/journal.pone.0060532.
- [320] Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino ÍM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Med*, 2019, 151: 11-18. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.03.018.
- [321] de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest[J]. *Chest*, 2007, 132(6): 1932-1938. DOI: 10.1378/chest.07-1490.
- [322] Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, et al. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(7): 1200-1205. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318219aa93.
- [323] Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7): 738-744. DOI: 10.1164/rccm.200803-4350C.

- [324] de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(3): 285-291. DOI: 10.1164/rccm.201407-1210OC.
- [325] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5): 395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.
- [326] Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, et al. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2015, 20(1):101-107. DOI: 10.1111/resp.12420.
- [327] Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(8): 1453-1457. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02349.x.
- [328] Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD[J]. *Respirology*, 2016, 21(5):883-890. DOI: 10.1111/resp.12758.
- [329] Benson VS, Müllerová H, Vestbo J, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2015, 109(9):1147-1154. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.009.
- [330] O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care[J]. *Thorax*, 2000, 55(8): 635-642. DOI: 10.1136/thorax.55.8.635.
- [331] Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(4):400-407. DOI: 10.1164/rccm.200305-6480C.
- [332] Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(8): 823-831. DOI: 10.1164/rccm.201208-15180C.
- [333] Chen YH, Sun YC. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications and Future Research[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(17): 2017-2019. DOI: 10.4103/0366-6999.189071.
- [334] Jin J, Li S, Yu W, et al. Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 375-384. DOI: 10.2147/COPD.S152447.
- [335] Jin J, Yu W, Li S, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(29): e4219. DOI: 10.1097/MD.0000000000004219.
- [336] Du Q, Jin J, Liu X, et al. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150532. DOI: 10.1371/journal.pone.0150532.
- [337] Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, et al. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 32: 58-68. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.02.007.
- [338] Perimenis P, Karkoulas K, Konstantinopoulos A, et al. The impact of long-term conventional treatment for overlap syndrome (obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease) on concurrent erectile dysfunction[J]. *Respir Med*, 2007, 101(2):210-216. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.06.012.
- [339] Hang LW, Hsu JY, Chang CJ, et al. Predictive factors warrant screening for obstructive sleep apnea in COPD: a Taiwan National Survey[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:665-673. DOI: 10.2147/COPD.S96504.
- [340] 孙婉璐, 陈亚红. 慢性阻塞性肺疾病合并睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床表型与发生机制[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(1):15-19. DOI: 10.12037/YXQY.2019.01-02.
- [341] Soler X, Gaio E, Powell FL, et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(8): 1219-1225. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201407-3360C.
- [342] Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(1): 82-86. DOI: 10.1164/ajrccm.151.1.7812577.
- [343] Sun WL, Wang JL, Jia GH, et al. Impact of obstructive sleep apnea on pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(11): 1272-1282. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000247.
- [344] Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(12):956-967. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
- [345] Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(6): 662-672. DOI: 10.1164/rccm.201511-22100C.
- [346] Liang Z, Long F, Deng K, et al. Dissociation between airway and systemic autoantibody responses in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(15):918. DOI: 10.21037/atm-20-944.
- [347] Núñez B, Sauleda J, Garcia-Aymerich J, et al. Lack of Correlation Between Pulmonary and Systemic Inflammation Markers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Simultaneous, Two-Compartmental Analysis[J]. *Arch Bronconeumol*, 2016, 52(7):361-367. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.01.003.
- [348] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(6): 662-671. DOI: 10.1164/rccm.201104-05970C.