

慢性阻塞性肺疾病急性加重

概要

急症处理

- 慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）稳定期患者在疾病急性加重期会出现呼吸系统症状的迅速加重；患者可能出现严重的呼吸困难和/或意识状态改变，同时可能因急性呼吸衰竭需要进行有创机械通气治疗，或因血流动力学不稳定需要应用血管活性药物治疗（相关疾病：成人急性呼吸窘迫综合征）

要点

- 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者会间断出现原有呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽及喘息）的急性加重，超出日常变异量，并且导致需要改变药物治疗，称为慢性阻塞性肺疾病急性加重（acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD）^{1 2}
 - AECOPD 通常由细菌或病毒感染以及环境污染物诱发，导致气道炎症水平增高、痰液生成增多和气体潴留
 - AECOPD 最大的风险因素是既往、特别是在前一年内急性加重的次数
 - 当慢性阻塞性肺疾病患者频繁出现急性加重时（每年 2 次及以上），会导致肺功能的逐渐恶化
- 病史及体格检查可以提示诊断；实验室检查和影像学检查有助于进一步评估急性加重的严重程度并指导治疗^{1 2 3}
- 所有 AECOPD 患者均应予以控制氧疗，使血氧饱和度达到 88% ~ 92%^{1 2}
 - 对于单靠吸氧无法控制病情的患者（例如，低氧血症、严重的呼吸性酸中毒等），应予以无创或有创机械通气治疗
- AECOPD 初始药物治疗主要予以短效支气管扩张剂（短效 β_2 受体激动剂或抗胆碱能药物）治疗，可以在原有长期治疗方案基础上加用短效支气管扩张剂^{1 2}
 - 短期全身应用糖皮质激素联合支气管扩张剂治疗可以更早地改善病情、缩短住院时间和减少未来的再次加重；对非危重患者更有效⁴
 - 抗生素的使用尚存在争议，但一般推荐符合以下三个标准的患者使用抗生素：脓痰、痰量增加和呼吸困难加重¹

- 肺部康复，可在病情稳定后 3~4 周内开始，能够改善生活质量，并减少后续急性加重¹²⁵⁶
- 预防急性加重的其他措施包括定期采用最合适的吸入性维持治疗方案、戒烟以及进行流感和肺炎球菌感染的免疫接种²⁷

易犯错误

- 反复使用抗生素治疗急性发作可能会增加出现耐药菌株的风险，增加未来急性加重治疗的困难¹²
- 在无机械通气支持的前提下、高浓度吸氧可能会抑制呼吸兴奋，导致 CO₂潴留、高碳酸血症及呼吸骤停
- 有些慢阻肺的患者可能有对自己疾病加重时治疗的意愿选择；在不能明确患者意愿的前提下进行救治，可能导致违背患者意愿的急诊救治和住院

临床定义及分类

临床定义

- 慢性阻塞性肺疾病（COPD）简称慢阻肺，是一种以持续气流受限为特征的可预防 and 治疗的常见疾病。气流受限多呈进行性发展，与气道和肺对有毒颗粒或气体的慢性炎症反应增强有关¹²
- 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者会间断出现原有呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽及喘息）的急性加重，超出日常变异量，并且导致需要改变药物治疗，称为慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）（相关疾病：稳定期慢性阻塞性肺疾病）¹²
 - AECOPD 通常由细菌或病毒感染和环境污染物诱发，导致气道炎症水平增高、痰液生成增多和气体潴留
 - 当慢性阻塞性肺疾病患者频繁出现急性加重时（每年 2 次及以上），可能会导致肺功能逐渐恶化

临床分类

- 可以根据严重程度对 AECOPD 进行分类¹²
 - 轻度，单独使用短效支气管扩张剂治疗
 - 中度，使用短效支气管扩张剂和抗生素治疗,加用或不加用口服糖皮质激素
 - 重度，患者需要住院或急诊、ICU 治疗。重度急性加重可能并发急性呼吸衰竭

- 住院 AECOPD 患者的急性加重严重程度根据其临床表现推荐以下临床分级方法：
 - 无呼吸衰竭：呼吸频率 20 ~ 30 次/分；未应用辅助呼吸肌群；无精神意识状态改变；低氧血症可以通过鼻导管吸氧或文丘里（Venturi）面罩 28% ~ 35% 浓度吸氧而改善；无 PaCO₂ 升高。为 AECOPDI 级
 - 急性呼吸衰竭-无生命危险：呼吸频率 > 30 次/min；应用辅助呼吸肌群；无精神意识状态改变；低氧血症可以通过文丘里面罩 25% ~ 30% 吸氧浓度而改善；高碳酸血症即 PaCO₂ 较基础值升高或升高至 50 ~ 60 mmHg。为 AECOPD II 级，可在普通病房治疗
 - 急性呼吸衰竭-有生命危险：呼吸频率 > 30 次/min；应用辅助呼吸肌；精神意识状态急剧改变；低氧血症不能通过文丘里面罩吸氧或 > 40% 吸氧浓度而改善；高碳酸血症即 PaCO₂ 较基础值升高或 > 60 mmHg 或存在酸中毒（pH ≤ 7.25）。为 AECOPD III 级，需收入 ICU 治疗

诊断

临床表现

- 症状
 - AECOPD 的主要症状是气促加重，常伴有喘息、胸闷、咳嗽加剧、痰量增加、痰液颜色和/或粘度改变以及发热等
 - 发热和/或痰量增加及出现脓性痰常提示细菌感染
 - 可出现心动过速、呼吸急促、全身不适、失眠、嗜睡、疲乏、抑郁和精神紊乱等非特异性症状
 - 可能有接触环境诱发症状加重的病史（例如，恶劣的室外空气质量、热浪）
- 体格检查
 - 急性发作的体征包括：
 - 焦虑，有时伴出汗
 - 新发或加重的紫绀
 - 呼吸急促

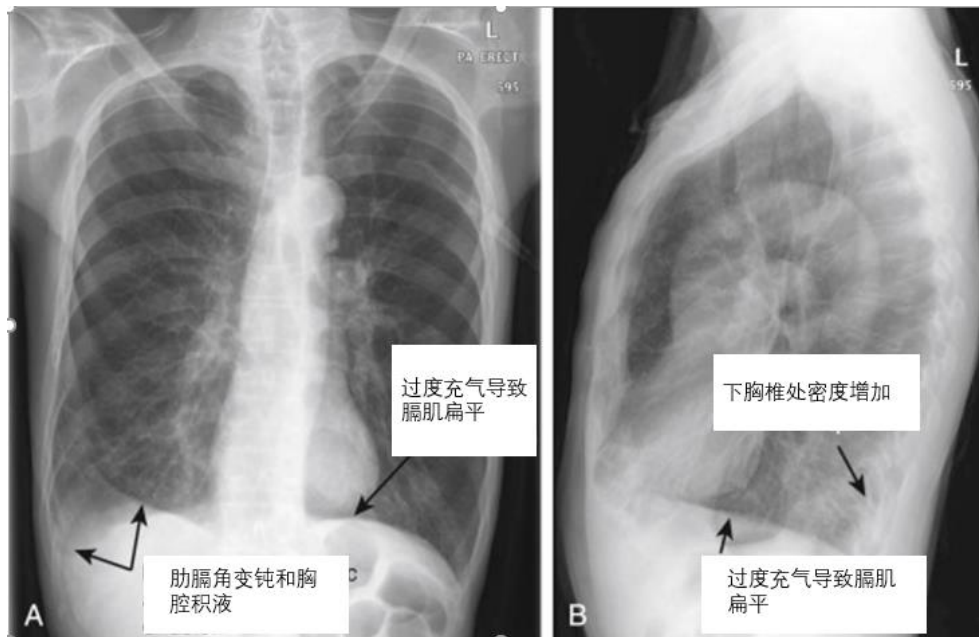
- 呼吸费力、鼻孔张开，使用辅助呼吸肌群呼吸
- 呼吸时出现胸廓矛盾运动
- 焦虑、低氧血症和/或呼吸困难可导致心动过速
- 低氧血症和/或高碳酸血症导致的神志变化（例如，意识错乱、嗜睡等）
- 血流动力学不稳定
- 呼吸无力提示呼吸肌疲劳和即将发生呼吸衰竭
- 听诊可能发现：
 - 双肺呼吸音减弱
 - 双肺呼吸音呼气相延长伴喘鸣音
 - 双肺广泛或局限性湿啰音
 - 两肺干啰音

病因和危险因素

- 病因
 - AECOPD 最常见诱因是呼吸道感染，其他诱发因素包括吸烟、空气污染、吸入过敏原、外科手术、应用镇静药物、停用慢阻肺吸入药物治疗、气胸、胸腔积液、充血性心力衰竭、心律不齐以及肺栓塞等¹²。
 - 诱发 AECOPD 常见病毒为鼻病毒属、呼吸道合胞病毒和流感病毒
 - 病毒感染导致的 AECOPD 往往比其他诱因导致的急性加重更严重、更持久
 - 非典型病原体也是 AECOPD 不容忽视的因素,目前认为肺炎衣原体是慢阻肺患者发生急性加重的一个重要诱因
 - 研究发现 PM 2.5 暴露与 AECOPD 密切相关
- 危险因素和/或相关因素
 - 性别
 - 近年来，可能反映病情恶化的住院率男女相当⁸
 - 其他风险因素/相关因素

- 急性发作的发生风险和严重程度增加与下列因素有关¹：
- 在 CT 扫描上测量的肺动脉直径与主动脉直径的比值 $>1:1$
- 存在慢性支气管炎
- CT 扫描显示更大比例的肺气肿或气道壁增厚
- FEV₁ 下降
- 既往，特别是在前一年内急性加重及次数,是 AECOPD 最大的风险因素^{1,2}

实验室及辅助检查



慢性阻塞性肺疾病。(A) 后前站立位胸部正位片。(B) 站立位胸部侧位片。患者男性 63 岁, 有慢性阻塞性肺疾病病史, 咳嗽加重 2 周, 伴有黄痰和呼吸困难。急诊血氧饱和度监测为 87%。胸部正位片显示右膈角变钝、双下肺密度增高影, 渗出性病变 (A)。侧位胸片显示下胸椎处密度增高影。

- 主要诊断工具
 - 病史和体格检查结果提示诊断¹
 - 实验室和影像学检查有助于进一步评估急性发作的严重程度, 指导治疗
 - 急性加重患者需测量指脉氧饱和度, 必要时检测动脉血气分析³

- 如果脉搏血氧饱和度低于 92%，有高碳酸血症病史，出现精神错乱或嗜睡，推荐测量动脉血气^{1 2 3}
 - 静脉血足以检测高碳酸血症；动脉血气检测可提供患者精确的氧合及酸碱平衡信息
- AECOPD I 级患者根据情况选用血常规及肝肾功能、电解质检查，对于 II 级及 III 级加重患者应进行全面的血常规及血电解质、肝肾功能检测^{2 3}
- AECOPD I 级患者不推荐常规进行痰液培养和药敏试验，II 级及 III 级加重患者应进行痰液细菌学检测，出现脓痰且经验性抗生素治疗无效的患者亦应进行痰液细菌学检测^{1 2 3}
- 对于所有需要住院治疗的患者，推荐进行胸部 X 线检查^{1 2 3}
- 当存在重大合并症或诊断不明确时，可以进行其他检测（例如，B 型利钠肽水平、ECG、血清肌钙蛋白水平、D-二聚体水平、胸部 CT）辅助进行鉴别诊断³
- 实验室检查
 - 动脉血气分析
 - 可以对氧合水平和 PCO_2 进行精确测量，并确定体内酸碱状态¹
 - 如果需要机械通气，则需要评估酸碱状态
 - 明显的缺氧和高碳酸血症可能会加速呼吸衰竭的发生¹：
 - 呼吸空气时， PaO_2 低于 8 kPa（60 mmHg）诊断为 I 型呼吸衰竭，同时出现 $PaCO_2$ 高于 6.7 kPa（50 mmHg）诊断为 II 型呼吸衰竭
 - 基础代谢检查
 - AECOPD 时可能伴随出现高血糖及电解质紊乱
 - 血常规
 - 红细胞增多（红细胞压积 > 55%）提示与慢性低氧血症相关
 - 嗜酸性粒细胞增多与急性加重的风险增加相关，并可以预测吸入性糖皮质激素预防急性发作的疗效¹
 - B 型脑钠肽水平（BNP）

- 急性心力衰竭发作同样可导致呼吸困难，此项测试有助于进行鉴别诊断
- 如果 BNP 水平低于 100 pg/ml，则左室心力衰竭的发生率低于 10%⁹
- 痰培养和药敏试验
 - 经验性抗生素治疗无效、抗生素耐药风险较高（例如，频繁使用抗生素或近期急性加重有使用抗生素治疗史）或预后不良的患者（例如，严重急性加重）痰培养结果对抗生素治疗方案的调整有指导意义¹²
- 影像学检查
 - 胸部 X 线检查
 - 中度或重度 AECOPD 时推荐此项检查以排除其他诊断²³
 - 慢性阻塞性肺疾病的特征性表现包括¹:
 - 在胸部侧位片上，因为肺过度通气显示膈肌扁平
 - 因为肺过度通气，导致胸骨后气体增加
 - 肺部透亮度增加
 - 因为血管减少或消失，肺纹理变稀疏
- 功能检查
 - 血氧饱和度
 - 所有 AECOPD 患者均应进行指脉氧饱和度检查（评估血氧饱和度并指导吸氧治疗）¹²³
 - 如有近期稳定期氧饱和度指标，可以将加重期与稳定期指标进行比较
 - 如果指脉氧饱和度低于 92%，推荐进行动脉血气分析检测

鉴别诊断

- 最常见
 - 充血性心力衰竭（相关疾病：心力衰竭）

- 心室功能障碍导致外周灌注不足
- 右心功能不全（慢性肺源性心脏病）是晚期慢性阻塞性肺疾病的一个并发症
- 慢性阻塞性肺疾病和充血性心力衰竭急性加重均可出现呼吸困难和疲劳的症状
- 外周水肿是心力衰竭的特有症状；听诊可闻及第三心音和肺部湿啰音
- 心脏扩大、肺静脉充血、及胸腔积液是充血性心力衰竭的典型胸部X线表现；多普勒超声心动图可发现心室射血分数降低
- 肺炎（相关疾病：成人社区获得性肺炎）
 - 肺炎是肺实质的感染
 - 咳嗽咳痰及呼吸困难与慢性阻塞性肺疾病急性加重症状相似，鉴别特征为急性起病，多无慢性病程
 - 发热在肺炎患者中更常见，同时可能出现胸膜炎性疼痛
 - 根据胸部影像学检查进行鉴别
- 肺栓塞
 - 肺动脉主干或分支发生阻塞，通常由下肢或盆腔血栓脱落导致
 - 可以出现呼吸困难和低氧血症，与慢性阻塞性肺疾病急性发作相似，肺栓塞特征是症状急性发作，还可能会出现呼吸急促、心动过速和低血压
 - 发病通常比 AECOPD 更加突然；可能会出现胸痛
 - 血清 D-二聚体水平升高可作为筛查诊断指标，肺动脉血管造影 CT 或肺通气灌注扫描可作为确诊的检查方法
- 气胸
 - 肺泡因受损破裂或发生自发性破裂，导致空气逸出到胸膜腔所致
 - 症状为突发性呼吸困难，通常伴有胸膜炎性胸痛
 - 发病通常比 AECOPD 更加突然

- 可以通过直立位胸部 X 线检查或 CT 扫描确诊，CT 扫描显示胸膜腔有气体，有时存在肺实质萎陷

治疗

治疗目标

- 缓解 AECOPD 症状
- 减少急性加重持续的时间和影响
- 预防将来再次发生急性加重

住院及转诊

- 入院标准²
 - 有些慢阻肺的患者可能有对自己疾病加重时治疗的意愿和选择；在不能明确患者意愿的前提下进行救治可能会出现违背患者意愿的急诊救治和住院治疗
 - 普通病房住院治疗指征：
 - 症状显著加剧,如突然出现的静息状况下呼吸困难
 - 重度慢阻肺
 - 出现新的体征或原有体征加重(如发绀、神志改变、外周水肿);
 - 有严重的合并症(如心力衰竭或新出现的心律失常)
 - 初始药物治疗急性加重失败
 - 高龄患者
 - 诊断不明确
 - 院外治疗无效或医疗条件差
 - ICU 收治标准
 - 严重呼吸困难且对初始治疗反应差
 - 意识状态改变(如意识模糊、昏睡、昏迷等)
 - 经氧疗和无创机械通气 (noninvasive mechanical ventilation, NIV) 治疗后, 低氧血症仍持续或呈进行性恶化,和/或严重进行性加重的呼吸性酸中毒 (pH<7.25)

- 需要有创机械通气
- 血流动力学不稳定，需要使用血管活性药物
- 推荐转诊专科医生
 - 需要咨询呼吸科医生或重症监护医生，以指导使用机械通气治疗
 - 需要咨询呼吸科医生，帮助治疗急性发作并指导后续门诊治疗

治疗方法

- AECOPD 初始药物治疗主要是予以短效支气管扩张剂（短效 β_2 受体激动剂或短效抗胆碱能药物）治疗，可以在原有长期治疗方案基础上加用短效支气管扩张剂^{1,2}
 - 推荐的初始治疗药物是短效 β_2 受体激动剂
 - 对于定期使用这些药物的患者，可以增加剂量和/或给药频率
 - 如果需要，添加短效抗胆碱能药物
 - 可以通过带有储雾罐的定量气雾吸入器或雾化器给药（两种方法同样有效）
- 对于急性加重的门诊⁵和住院^{1,2}治疗，推荐全身应用糖皮质激素（口服或静脉给药）
 - 可以获得更早的改善、更短的住院时间和更低的复发率；对非危重患者更有效^{4,10}
 - 对于能够口服的患者，首选口服用药^{2,5}
- AECOPD 时使用抗生素治疗尚存在争议，在经验性使用抗生素方面尚未达成共识
 - GOLD 指南推荐在下列情况下使用抗生素^{1,2}：
 - 同时出现以下三种症状：呼吸困难加重，痰量增加和痰液变脓
 - 患者仅出现以上三种症状中的两种但包括痰液变脓这一症状
 - 严重的急性加重，需要有创或无创机械通气
 - 欧洲呼吸学会/美国胸科学会联合指南推荐根据当地细菌耐药情况经验性选择抗生素治疗急性加重的门诊患者；指南指出，脓痰患者更有可能获益^{2,5}
- 所有患者都应该接受控制性氧疗，必要时还应该接受无创或有创机械通气支持，以达到满意的氧和水平：氧饱和度 88% ~ 92 %

- 对于因 AECOPD 而导致呼吸衰竭合并高碳酸血症性的住院患者，推荐使用无创通气治疗；可能避免有创通气治疗并改善预后⁵
- 对于住院治疗的 AECOPD 患者，推荐进行肺部康复治疗⁵
- 应该鼓励所有吸烟患者戒烟，并且帮助愿意尝试戒烟的患者制定戒烟计划¹²⁷
- 药物治疗
 - 短效 β_2 受体激动剂
 - 沙丁胺醇
 - 吸入用硫酸沙丁胺醇溶液；成人：根据需要，2.5 mg ~ 5mg（5 ~ 1ml），每 6 ~ 8 小时给药一次，在 5 ~ 15 分钟内给药。FDA 批准的标签推荐不超过 4 次/天。根据临床症状或不良反应调整剂量。曾经使用过每 4 小时给予一次 5 mg 沙丁胺醇雾化吸入，以及每 20 分钟给予一次 2.5 mg 沙丁胺醇吸入，持续 2 小时的治疗方案。研究表明使用定量吸入气雾剂（有或无储雾罐）和雾化器治疗，对 FEV1 改善无明显差异；病情严重的患者可能使用雾化器更方便。
 - 沙丁胺醇气雾剂；成人：轻度、稳定期疾病患者，每次 1 ~ 2 喷（每喷 100 μ g），每 4 ~ 6 小时给药一次。FDA 批准的最大剂量：12 喷/天。在急性发作期可增加给药剂量和/或频率并可使用储雾罐。急性发作期的最佳剂量尚不清楚，需根据患者的疗效和出现的不良反应调整剂量。
 - 特布他林
 - 硫酸特布他林雾化吸入用溶液；只能通过雾化器给药。成人：经雾化器吸入 1 个小瓶即 5mg（2ml）的药液，可以每日给药 3 次。
 - 短效抗胆碱能药物
 - 异丙托溴铵
 - 吸入用异丙托溴铵溶液；成人：500 μ g，每天 3 ~ 4 次，间隔 6 ~ 8 小时经口雾化。在急性发作期间增加给药剂量和/或频率。尚不明确急性发作期间的最佳剂量。需根据患者的疗效和出现的不良反应调整剂量。

- 异丙托溴铵气雾剂；成人：每次 1~2 喷（20 μ g/喷），每天 3~4 次，给药频率不超过每 4 小时一次。最大剂量：12 喷/天。在急性发作期间增加给药剂量和/或频率并可使用储雾罐。尚不明确急性发作期间的最佳剂量。需根据患者的疗效和出现的不良反应调整剂量
- 甲基黄嘌呤类药物(茶碱或氨茶碱):
 - 该类药物为二线用药，适用于对短效支气管扩张剂疗效不佳的患者以及某些较为严重的 AECOPD
 - 如果在 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物治疗 12~24h 后,病情改善不理想则可加用茶碱类药物。
 - 由于茶碱类药物的血浓度个体差异较大，治疗窗较窄，监测血清茶碱浓度对于评估疗效和避免不良反应的发生均有一定意义。临床上开始应用茶碱 24h 后，就需要监测茶碱的血浓度；并根据茶碱血浓度调整剂量
 - 茶碱过量时会产生严重的心血管、神经毒性,并显著增加病死率，因此需注意避免茶碱中毒。临床上可以应用低剂量茶碱治疗
 - 氨茶碱
 - 氨茶碱片；成人常用量口服，一次 0.1~0.2g，一日 3 次；最大量：一次 0.5g，每日 < 1g
 - 氨茶碱注射液；成人常用量：静脉注射，一次 0.125~0.25g，一日 0.5~1g，每次 0.125~0.25g 用 50% 葡萄糖注射液稀释至 20~40ml，注射时间不得短于 10 分钟。静脉滴注，一次 0.25~0.5g，一日 0.5~1g，以 5%~10% 葡萄糖注射液稀释后缓慢滴注。注射给药，最大量一次 0.5g，一日 1g。
- 全身皮质类固醇
 - 仅适用于急性加重期治疗，以减轻炎症，改善肺功能并缩短恢复时间¹²
 - 由于可增加发生不良事件的风险，不推荐在急性加重期以外的情况下长期使用全身糖皮质激素
 - 泼尼松

- 泼尼松片；成人：目前推荐使用泼尼松 30~40mg/d，疗程 9~14 天。与静脉给药相比，口服泼尼松应该作为优先的推荐
- 注射用甲泼尼龙
 - 仅在患者无法口服药物时推荐
 - 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠；成人：初始剂量，30~40 mg 静脉注射。根据疗效和疾病状况确定后续的治疗剂量。
- 抗生素¹²
 - AECOPD 时使用抗生素治疗尚存在争议
 - AECOPD 患者接受抗菌药物治疗的指征
 - AECOPD 时，同时出现以下三种症状：呼吸困难加重，痰量增加和痰液变脓
 - 患者仅出现以上三种症状中的两种但包括痰液变脓这一症状
 - 严重的急性加重，需要有创或无创机械通气
 - 三种临床表现出现两种加重但无痰液脓或者只有一种临床表现加重的 AECOPD，一般不建议应用抗菌药物
 - 住院的 AECOPD 患者，痰培养或气管吸取物(机械通气患者)可用于评价细菌负荷和潜在的致病微生物
 - 门诊 AECOPD 患者不推荐痰培养
 - AECOPD 患者的气道感染生物标记物可以提供更好的诊断价值。但 C 反应蛋白 (CRP) 在细菌感染和病毒感染时均会升高，所以不推荐为支持细菌感染的证据。降钙素原是细菌感染比较特异的标记物，可能有助于决定是否使用抗菌药物
 - 抗生素的选择
 - 临床上应用抗菌药物的类型应根据当地细菌耐药情况进行选择
 - 对于反复发生急性加重的患者、严重气流受限和/或需要机械通气的患者,应该作痰液培养, 因为此时可能存在革兰阴

性杆菌(例如:铜绿假单胞菌属或其他耐药菌株)感染,并可能出现抗菌药物耐药

- 初始抗菌治疗的建议
 - AECOPD 患者通常可分成 2 组。A 组:无铜绿假单胞菌感染危险因素; B 组:有铜绿假单胞菌感染危险因素
 - 如出现以下数项中的一项,应考虑可能铜绿假单胞菌感染:
 - 近期住院史
 - 经常(>4 次/年)或近期(近 3 个月内)抗菌药物应用史
 - 病情严重($FEV_1 > 30\%$)
 - 全身应用糖皮质激素(近 2 周服用泼尼松 $> 10\text{mg}/\text{天}$)
 - 如患者无铜绿假单胞菌危险因素,抗生素选择主要依据急性加重的严重程度,当地耐药状况,费用和患者的依从性。推荐使用阿莫西林/克拉维酸,也可选用左氧氟沙星或莫西沙星。
 - 对于有铜绿假单胞菌危险因素的患者,如能口服则可选用环丙沙星或左氧氟沙星。需要静脉用药时,可选择环丙沙星或/和抗铜绿假单胞菌的 β 内酰胺类,同时也可加用氨基糖苷类抗菌药物。
- 抗菌药物的应用途径和时间
 - 药物治疗的途径(口服或静脉),取决于患者的进食能力和抗菌药物的药代动力学,最好予以口服治疗
 - 呼吸困难改善和脓痰减少提示治疗有效。抗菌药物的推荐治疗疗程为 5-7 天,特殊情况可以适当延长抗菌药物的应用时间
 - 住院 3 天以上,如病情稳定可更改用药途径(静脉改为口服)

- 抗菌治疗既要关注患者的短期疗效，如迅速改善患者症状，改善肺功能，缩短康复时间；又要尽量减少慢阻肺患者未来急性加重的风险，减少 AECOPD 的频度，延长两次发作的间期，将细菌负荷降低到最低水平
- 长期应用广谱抗菌药物和糖皮质激素易继发深部真菌感染，应密切观察真菌感染的临床征象并采用防治真菌感染措施
- 推荐用于经验性治疗的药物包括：
 - β 内酰胺类抗生素
 - 氨苄西林
 - 氨苄西林胶囊；成人：250 mg 口服，每天 4 次。使用氨苄西林前需进行青霉素皮试
 - 阿莫西林克拉维酸钾缓释片（每片 0.625g，含有阿莫西林 0.5g 和克拉维酸 0.125g；尚未在中国境内上市）；成人：每次 1 片口服，每 12 小时给药 1 次。使用阿莫西林前需进行青霉素皮试
 - 头孢菌素类药物
 - 头孢克洛胶囊：成人常用量一次 0.25g 口服，一日 3 次。严重感染患者剂量可加倍，但每日总量不超过 4.0g
 - 头孢丙烯
 - 头孢丙烯片；成人：500 mg 口服，每 12 小时给药一次，持续 10 天
 - 头孢呋辛
 - 头孢呋辛酯片；成人：500 mg 口服，每天 2 次，联合大环内酯类药物或多西环素，持续至少 5 天，作为阿莫西林或阿莫西林克拉维酸的替代疗法。
 - 头孢他定

- 注射用头孢他定；成人：2g 静脉注射，每 8 ~ 12 小时给药 1 次，肾功能不全患者应根据肌酐清除率调整剂量
- 头孢哌酮/舒巴坦钠
 - 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠；成人：2 ~ 3g 静脉注射，每 8 ~ 12 小时给药 1 次，肾功能不全患者应根据肌酐清除率调整剂量
- 大环内酯类药物
 - 阿奇霉素
 - 阿奇霉素胶囊；成人：每天 500 mg 口服，持续 3 天或第 1 天 500 mg 口服，然后每天 250 mg 口服，持续 4 天。
 - 克拉霉素
 - 克拉霉素片；成人：250 ~ 500 mg 口服，每 12 小时给药 1 次，持续 7 ~ 14 天；根据感染微生物的不同调整药物剂量。对于卡他莫拉氏菌和肺炎链球菌，250 mg 口服，每 12 小时给药一次，持续 7 ~ 14 天。对于流感嗜血杆菌，500 mg 口服，每 12 小时给药 1 次，持续 7 ~ 14 天；对于副流感嗜血杆菌，500 mg 口服，每 12 小时给药 1 次，持续 7 天。
- 四环素类药物
 - 多西环素
 - 盐酸多西环素胶囊；成人：第 1 天 100 mg 口服，每 12 小时给药 1 次，然后每天 100 mg 口服，或者对于重度感染，每 12 小时给药 1 次。
- 氟喹诺酮类药物
 - 环丙沙星

- 环丙沙星片；成人 500 ~ 750mg 口服，每日 2 次
- 环丙沙星注射液；成人 200 ~ 400mg 静脉注射，每 12 小时 1 次；肾功能不全患者应根据肌酐清除率调整用药剂量
- 左氧氟沙星
 - 左氧氟沙星片；成人：500 mg 口服，每日 1 次，持续 7 日。
 - 左氧氟沙星注射液；成人：500 ~ 750mg 静脉注射，每日 1 次
- 莫西沙星
 - 盐酸莫西沙星片；成人：400 mg 口服，每日 1 次，持续 5 天。
 - 莫西沙星注射液；成人 400mg 静脉注射，每日 1 次。
- 非药物和支持性治疗
 - 吸氧²
 - 氧疗是 AECOPD 住院患者的基础治疗
 - AECOPD 患者氧疗后应达到满意的氧合水平($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ 或 $\text{SaO}_2 > 90\%$)，无严重合并症的 AECOPD 患者容易达到
 - 吸入氧浓度不宜过高，需注意可能发生潜在的 CO_2 潴留及呼吸性酸中毒
 - 给氧途径包括鼻导管或文丘里面罩，其中文丘里面罩更能精确地调节吸入氧浓度
 - 氧疗 30 分钟后应复查动脉血气，以确认氧合满意，且未引起 CO_2 潴留和/或呼吸性酸中毒
 - 机械通气治疗¹²
 - 无创机械通气 (NIV)

- AECOPD 无创机械通气治疗适应证(至少符合以下 1 个条件): 呼吸性酸中毒(动脉血 $\text{pH} \leq 7.35$ 和/或 $\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa}$ 或 45 mmHg)
- 严重呼吸困难合并临床症状, 提示呼吸肌疲劳; 呼吸功增加; 例如应用辅助呼吸肌呼吸, 出现胸腹矛盾运动; 或者肋间隙肌群收缩
- 虽然持续氧疗, 但仍然有低氧血症
- 无创机械通气模式的选择与参数调节
 - 常用无创机械通气模式包括: 持续气道正压(CPAP)、压力/容量控制通气(PCV/VCV)、比例辅助通气(PAV)、压力支持通气+ 呼气末正压(PSV+PEEP, 通常所称双水平正压通气即主要为此种通气模式), 其中以双水平正压通气模式最为常用
 - 参数调节采取适应性调节方式: 呼气相压力(EPAP)从 $2 \sim 4 \text{ cmH}_2\text{O}$ 开始, 逐渐上调压力水平, 以尽量保证患者每一次吸气动作都能触发呼吸机送气; 吸气相压力(IPAP)从 $4 \sim 8 \text{ cmH}_2\text{O}$ 开始, 待患者耐受后再逐渐上调, 直至达到满意的通气水平, 或患者可能耐受的最高通气支持水平(但一般不超过 $25 \sim 30 \text{ cmH}_2\text{O}$)
 - 无创通气可以减少有创机械通气的几率
- 有创机械通气
 - AECOPD 有创机械通气治疗适应证
 - 不能耐受 NIV 或 NIV 治疗失败(或不适合 NIV)
 - 呼吸或心脏骤停
 - 精神状态受损, 严重的精神障碍需要镇静剂控制
 - 大量吸入或持续呕吐
 - 长期不能排出呼吸道的分泌物
 - 严重的血流动力学不稳定, 对液体疗法和血管活性药物无反应

- 严重的室性心律失常
- 威胁生命的低氧血症,NIV 无效或不能耐受 NIV
- 有创机械通气治疗并发症包括:
 - 呼吸机相关性肺炎
 - 脱机困难
 - 无创机械通气可以帮助脱机
 - 气压伤
- 呼吸兴奋剂²
 - 目前 AECOPD 患者发生呼吸衰竭时不推荐使用呼吸兴奋剂。只有在无条件使用或不建议使用无创通气时，可使用呼吸兴奋剂
- 其他治疗措施
 - 在出入量和血电解质监测下适当补充液体和电解质；注意维持液体和电解质平衡
 - 注意营养治疗，对不能进食者需经胃肠补充要素饮食或予静脉高营养
 - 注意痰液引流，积极排痰治疗(如刺激咳嗽、叩击胸部、体位引流等方法)
- 肺部康复¹
 - 针对患者制定个体化的多学科康复计划，包括运动训练、教育、营养咨询和心理社会支持等
 - 可以提高 COPD 患者急性加重后的生活质量；
 - 推荐在急性加重后 3~4 周进行⁵；住院期间不推荐⁵
- 合并症
 - 心血管疾病
 - 缺血性心脏病（相关疾病：稳定期缺血性心脏病）
 - AECOPD 期间合并有缺血性心脏病的患者，发生急性心肌损害的风险会增加

- 不管是否伴有慢性阻塞性肺疾病，根据标准推荐治疗缺血性心脏病¹
- 心力衰竭
 - AECOPD 常见的合并症，发生于 20%~70%的慢性阻塞性肺疾病患者中¹
 - 心力衰竭失代偿可伴随 AECOPD 发生，或被误认为慢性阻塞性肺疾病急性发作
 - 对于慢性阻塞性肺疾病患者，推荐使用选择性 β_1 受体阻滞剂治疗心力衰竭
 - 无证据表明使用选择性 β_1 阻滞剂治疗心力衰竭对慢性阻塞性肺疾病患者有害，并且这种药物能够提高心力衰竭患者的生存率¹
- 房颤
 - AECOPD 常见的伴随疾病；可能诱发 AECOPD 或者可能由 AECOPD 导致
 - 应用长效 β_2 激动剂不会增加房颤的风险；使用短效 β_2 激动剂时需谨慎¹
- 高血压
 - 两种疾病都可以分别根据标准推荐进行治疗；无证据支持调整推荐的方案¹
- 骨质疏松症
 - 如有可能，避免反复使用全身糖皮质激素治疗急性加重，因为可能会加重骨质疏松症¹
- 胃食管反流（相关疾病：成人胃食管反流病）¹
 - 急性加重的一个独立风险因素
 - 质子泵抑制剂可减少急性加重的风险
- 支气管扩张¹
 - 与急性加重持续时间的延长和死亡率增加有关

- 当需要使用抗生素治疗急性加重时，需要使用更长时间及更积极的抗生素治疗
- 呼吸系统感染
 - 慢性阻塞性肺疾病多数急性加重由病毒性或细菌性呼吸系统感染诱发¹

监测

- 在 AECOPD 期间，使用指脉氧饱和度仪监测治疗反应；对于高碳酸血症和/或酸中毒的患者，推荐检测血气水平，直到稳定³
- 对于 AECOPD 后出院的患者，推荐在 4~8 周进行随访，进行临床评估和指脉氧饱和度检测³
- 推荐出院后随访进行的随访项目¹²³：
 - 评价患者对家庭日常生活环境的适应能力
 - 检测肺功能(FEV1)
 - 对患者的药物吸入技术进行再次评价以及评估患者对治疗方案的理解程度
 - 并对是否需要长期氧疗和/或家庭雾化治疗进行再评价
 - 考查患者体力活动和日常活动的的能力，可进行呼吸困难指数(mMRC)或 COPD 评估测试(CAT)的问卷调查

了解患者合并症的情况

- 如果社区医师能够进行家庭医疗，那么因急性加重而住院的慢阻肺患者可尽早出院，而再住院率也不会增加²
 - 制定合适的后续治疗方案，缩短急性加重的康复时间
 - 急性加重过程中存在低氧血症的患者，出院前和以后 3 个月均应检测动脉血气分析和/或脉氧饱和度。如患者仍存在低氧血症则需要长期氧疗

并发症和预后

并发症

- 咳嗽导致的肋骨骨折

- 疼痛导致的呼吸受限可能导致肺不张和肺炎
- 气胸
 - 咳嗽或机械通气可能导致肺大疱破裂
- 不可逆性呼吸功能的减退（即，无法返回基线）可能需要长期吸氧

预后

- 大多数急性发作在 7 ~ 10 天内缓解¹
- AECOPD 可导致运动能力丧失（例如，6 分钟步行距离）和全身功能下降¹⁴
- AECOPD 后可能出现肺功能进行性下降
 - 在一项大型随机对照试验中，与无急性加重的患者相比，每年出现 1 次中度至重度急性加重的患者在 3 年内肺功能下降速度加快 37%；在急性加重更加频繁的患者中，肺功能下降速度加快 65%¹⁴
- 急性加重后 5 年死亡率约为 50%¹
 - 急性加重的严重程度和既往因急性加重住院治疗史可以增加再发加重的风险
 - 与急性加重后死亡风险增高相关的其他因素包括高龄、BMI 较低、存在合并症以及晚期肺病的临床证据（例如，运动能力和生活质量差、肺功能差）

筛查和预防

预防

- 推荐长期使用合适的吸入性治疗方案来预防急性加重（相关疾病：稳定期慢性阻塞性肺疾病）
 - 推荐使用长效抗胆碱能药物和长效 β_2 受体激动剂；在预防急性发作方面，长效抗胆碱能药物优于长效 β_2 受体激动剂⁷
 - 含有吸入性糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂或长效抗胆碱能的治疗方案能够有效预防急性加重的发生；不推荐单独使用吸入糖皮质激素进行治疗⁷
 - 适用于治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的其他合剂（例如，长效抗胆碱能药物加长效 β_2 受体激动剂）可以有效预防急性发作⁷

- 对于中度至重度慢性阻塞性肺疾病的患者，过去一年中虽然使用合适的吸入性维持治疗，但仍然出现 1 次及以上中度至重度的急性加重，建议长期加用大环内酯类药物来预防急性发作⁷
- 在 AECOPD 最初 30 天内给予全身糖皮质激素可能会减少后续急性加重⁷
- 对于中度至重度慢性阻塞性肺疾病伴支气管炎且过去一年内发生 1 次及以上急性加重的患者，推荐使用罗氟司特预防后续急性加重⁷
- 对于稳定好转的患者，口服缓释茶碱可能预防急性加重⁷
- 对于在过去两年内发生 2 次及以上急性加重的患者，口服 N-乙酰半胱氨酸可能预防后续急性加重⁷
- 肺炎球菌疫苗和每年一次的流感疫苗推荐作为预防急性加重的方法¹²⁴
 - 在来年新流感疫苗上市之后，推荐尽早开始每年一次的流感疫苗接种
 - 中等质量的证据显示流感疫苗的接种可降低急性加重风险⁷
 - 肺炎球菌疫苗（即，PCV13 和 PPSV23）
 - 研究显示这种方法可以减少社区获得性肺炎的发病率和慢性阻塞性肺疾病急性加重¹⁰
- 推荐戒烟以预防急性发作⁷¹⁹
 - 包括尼古丁替代产品、药物治疗（如安非他酮、伐尼克兰）和咨询
 - 研究表明，药物治疗结合高强度行为治疗比单纯的高强度行为治疗更有效¹⁵
 - 研究表明，尼古丁替代疗法与社会心理支持相结合可以增加戒烟成功，降低死亡率¹⁶¹⁷
 - 高强度行为治疗比低强度治疗或常规护理更有效¹⁵
 - 尼古丁替代治疗也可以联用缓解撤药反应的药物；推荐尼古丁替代加缓释安非他酮组合使用¹⁸
 - 有禁忌症时也可使用戒断剂代替尼古丁替代疗法；伐尼克兰和安非他酮缓释剂是首选药物¹⁸
- 对于在过去 4 周内发生急性加重的中度或重度慢性阻塞性肺疾病患者，推荐进行肺部康复；是预防后续急性发作的一种方法⁷

- 推荐教育、书面行动计划和积极的病例管理相结合来预防急性发作⁷

参考文献

- 1: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Institute: GOLD 2017: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. GOLD website. Published 2017. Accessed November 20, 2017. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
- 2.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）.国际呼吸杂志.2017.37(14):1041-1057.DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001
- 3: Wedzicha JA et al: Management of COPD exacerbations. Online supplement to 'Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline.' *Eur Respir J.* 49(3), 2017
- 4: Abroug F et al: Systemic corticosteroids in acute exacerbation of COPD: a meta-analysis of controlled studies with emphasis on ICU patients. *Ann Intensive Care.* 4:32, 2014
- 5: Wedzicha JA et al: Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 49(3), 2017
- 6: Puhan MA et al: Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 12:CD005305, 2016
- 7: Criner GJ et al: Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 147(4):894-942, 2015
- 8: Ford ES et al: COPD surveillance--United States, 1999-2011. *Chest.* 144(1):284-305, 2013
- 9: Institute for Clinical Systems Improvement: Health Care Guideline: Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). ICSI website. Updated January 2016. Accessed November 20, 2017. https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf
- 10: Walters JA et al: Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 9:CD001288, 2014
- 11: Kirkland L: Noninvasive Positive-Pressure Ventilation. ACP Hospitalist website. Published September 2010. Accessed October 27, 2017. <http://www.acphospitalist.org/archives/2010/09/tech.htm>
- 12: Ram F et al: Evidence Review: Pulmonary Rehabilitation Following Acute Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Elsevier Evidence-Based Medicine Center Last Completed Date Mar 17, 2017
- 13: Ram F et al: Evidence Review: Multidisciplinary Hospital-at-Home Interventions for Adults Presenting to Emergency Departments With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive



Pulmonary Disease. Elsevier Evidence-Based Medicine Center Last Completed Date Jan 19, 2017

- 14:** Pavord ID et al: Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 11(special issue):21-30, 2016
- 15:** van Eerd EA et al: Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* CD010744, 2016
- 16:** Sands-Lincoln M et al: Evidence Review: Effectiveness of Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation. Elsevier Evidence-Based Medicine Center Last Completed Date Jul 25, 2018
- 17:** Ram F et al: Evidence Review: Interventions to Promote Smoking Cessation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Elsevier Evidence-Based Medicine Center Last Completed Date Mar 17, 2017
- 18:** Public Health Service: Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Agency for Healthcare Research and Quality website. Published 2008. Reviewed January 2018. Accessed January 23, 2018. <https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/index.html>