

稳定期慢性阻塞性肺疾病

概要

要点

- 慢性阻塞性肺疾病，简称“慢阻肺”，是一种常见、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；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⁷⁸
 - 吸烟是最常见的危险因素
 - 稳定期 COPD 患者可以出现阵发性急性加重
- 年龄>40 岁、有危险因素接触史（例如烟草烟雾、职业暴露），并且出现慢性咳嗽咳痰和呼吸困难症状的患者，应怀疑此病
- 初步诊断依赖于危险因素接触史、症状和肺通气功能检查结果
 - 给予支气管扩张剂后，第一秒用力呼气容积（forced expiratory volume in first second, FEV₁）/用力肺活量（forced vital capacity, FVC）<0.7，提示持续性气流受限，可确定 COPD 诊断¹
 - 对 COPD 进行初始评估和定期评估，既对预后有所帮助，又能指导治疗
- 常见的合并症包括心血管疾病、骨质疏松症、糖尿病、焦虑症和抑郁症
- 稳定期 COPD 的治疗目标是减轻症状，改善总体健康状况和运动耐量，以及减少急性加重次数
- 稳定期 COPD 的治疗包括药物治疗和支持疗法，且依据综合评估结果来确定治疗方案
 - 药物治疗通常包括一类或多类支气管扩张剂、吸入糖皮质激素和磷酸二酯酶 4 抑制剂²
 - 非药物支持治疗通常包括戒烟、肺康复和长期氧疗，严重病例可以进行手术治疗
- 并发症包括肺动脉高压、肺源性心脏病、肋骨骨折和机械通气相关性并发症
- 预后与多种因素相关，包括年龄、身体质量指数、合并症，出现需要急诊及住院的急性加重次数、是否需要长期氧疗等；出现需要急诊及住院的急性加重导致长期预后变差，死亡率约为 50%^{1 76}

易犯错误

- 在无呼吸机支持的情况下，高吸入氧浓度（fraction of inspiration O₂, FiO₂）能够导致呼吸抑制、CO₂ 潴留、高碳酸血症及呼吸暂停

急症处理

- 稳定期慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）进入急性加重期，病情可快速进展，患者可出现严重的呼吸困难和（或）精神症状，有可能需要通过有创机械通气纠正急性呼吸衰竭，或应用血管活性药物纠正血流动力学不稳定状态

临床定义及分类

临床定义

- 慢性阻塞性肺疾病是一种常见、可预防和治疗慢性气道疾病，以持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状为特征；通常与显著暴露于有害颗粒或气体相关，具有以下特性^{1 76 78}：
 - 气道和肺实质出现对有毒气体和颗粒产生的炎症反应
 - 气流受限
 - 气体交换异常
 - 黏液高分泌伴随纤毛功能障碍
 - 肺动脉高压
- 该疾病为多因素导致，包括不同程度的慢性支气管炎和肺气肿^{1 76}
 - 慢性支气管炎，表现为湿性咳嗽，连续 2 年内持续发病至少 3 个月，而且排除其他病因
 - 肺气肿是因肺泡破坏导致的远端囊腔不可逆性扩张
- 稳定期 COPD 患者可以出现阵发性急性加重¹（相关疾病：慢性阻塞性肺疾病急性加重）

临床分类

- 根据气流受限的程度进行分类^{1 76 78}
 - 患者给予支气管扩张剂后进行肺通气功能检查，评价 FEV₁占预测值（根据年龄、性别、身高和种族确定）的百分比，且按照《慢性阻塞性肺疾病全球倡议（global Initiative for chronic obstructive lung diseases, GOLD）》的肺活量分级

诊断

临床表现

病史

- 年龄>40 岁、存在相关危险因素（例如烟草烟雾、职业暴露），并且出现呼吸困难和（或）长期咳嗽咳痰症状的患者，应怀疑此病^{1 76 78}
 - 暴露于烟草烟雾、环境污染物或职业性污染物
 - 呼吸系统疾病既往史（例如慢性呼吸系统感染、哮喘）

- 持续性、进展性呼吸困难，劳累后加重
- 慢性咳嗽
 - 通常是首发症状；可能一开始偶尔出现，随后频率逐渐增加，进展到每天出现，甚至每天多次出现
 - 患者可能主诉胸部紧迫感和（或）喘息
- 慢性咳痰
 - 出现脓痰提示炎症水平增加，痰量及性状的变化提示可能有细菌感染
- 有些患者可能主诉以下非特异性症状，重度或极重度患者更常见
 - 疲劳
 - 食欲减退
 - 体重减轻
 - 抑郁和（或）焦虑
- 年龄<40岁、出现慢性进行性呼吸困难和咳痰的患者，同时家族中有相似早年发病的情况，提示 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏

体格检查

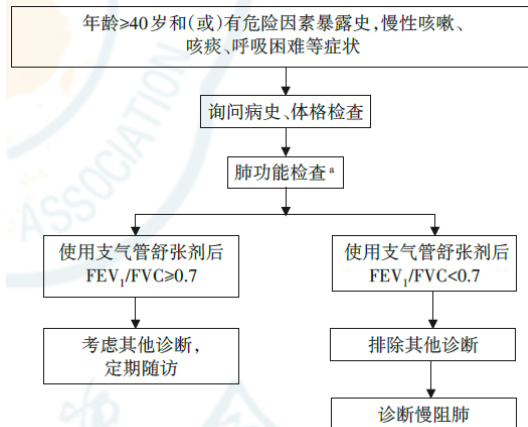
- 根据疾病严重的不同程度，体征不尽相同；查体无异常不能排除 COPD 诊断
- COPD 典型的体征包括：
 - 肺过度充气导致胸廓前后径增加（即“桶状胸”）
 - 听诊双肺呼吸音减低
 - 听诊呼吸音呼气时相延长
 - 听诊可闻及喘鸣音、哮鸣音和（或）干啰音
- 进一步可出现的体征包括：
 - 缩唇呼吸方式
 - 颈静脉充盈和外周水肿提示肺动脉高压
 - 恶液质
- 出现严重的焦虑、躁动、出汗、使用辅助呼吸肌群（如斜角肌和胸锁乳突肌）进行呼吸，或胸腹呼吸矛盾运动，提示急性加重（相关疾病：慢性阻塞性肺疾病急性加重）

诊断方法

主要诊断依据^{1 76 78}

- 根据危险因素、症状（例如呼吸困难、慢性咳嗽、咳痰）和肺功能测定结果做出初步诊断

- 根据我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021年修订版）》，给予支气管扩张剂后， $FEV_1/FVC < 0.7$ ，提示持续性气流受限，排除其他诊断，可明确 COPD 诊断（见图 1）⁷⁸
- 对于使用支气管扩张剂后 FEV_1/FVC 结果为 0.6 ~ 0.8 的患者，需要重复此项检查，以验证诊断，减少临界值病例的过度诊断



注:*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],疑似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

- 对 COPD 进行初始评估和定期评估，可以帮助判断预后和疾病状态分类，有利于指导治疗。包括：
 - 气流受限程度评估
 - COPD 气流受限严重程度的肺功能分级：
 - GOLD 1 级：轻度（ FEV_1 占预计值% $\geq 80\%$ ）
 - GOLD 2 级：中度（ $50\% \leq FEV_1$ 占预计值% $< 80\%$ ）
 - GOLD 3 级：重度（ $30\% \leq FEV_1$ 占预计值% $< 50\%$ ）
 - GOLD 4 级：极重度（ FEV_1 占预计值% $< 30\%$ ）
 - 症状严重程度评估
 - 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》对呼吸困难严重程度进行评估，或采用《COPD 患者自我评估测试（COPD assessment test, CAT）问卷》进行评估
 - mMRC 仅反映呼吸困难程度，0 ~ 1 分为症状少， ≥ 2 分为症状多
 - CAT 评分为综合症状评分，分值范围 0 ~ 40 分（0 ~ 10 分：轻微影响；11 ~ 20 分：中等影响；21 ~ 30 分：严重影响；31 ~ 40 分：非常严重影响）， > 10 分为症状多¹
 - mMRC 评分
 - mMRC 0 级：只在剧烈活动时才感到呼吸困难

- mMRC 1 级：在平地快走或步行爬小坡时感到气短
- mMRC 2 级：由于气短，平地行走时比同龄慢，或需要停下来呼吸
- mMRC 3 级：在平地步行 100 米左右或数分钟后需要停下来喘气
- mMRC 4 级：因严重呼吸困难以至于不能离开家，或在穿衣服、脱衣服时也感到气短

▪ COPD 患者自我评估测试问卷（CAT）

症状	评分（分）	症状
我从不咳嗽	0 1 2 3 4 5	我总是在咳嗽
我肺里一点儿痰都没有	0 1 2 3 4 5	我有很多痰
我一点儿也没有胸闷的感觉	0 1 2 3 4 5	我有很严重的胸闷感觉
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	当我爬坡或爬一层楼时，会感觉 严重喘不上气
我在家里的任何活动都不受到 COPD 的影响	0 1 2 3 4 5	我在家里的任何活动都很受 COPD 的影响
尽管有肺病，我仍有信心外出	0 1 2 3 4 5	由于我有肺病，我没有信心外出
我睡得好	0 1 2 3 4 5	由于有肺病，我睡得不好
我精力旺盛	0 1 2 3 4 5	我一点精力都没有

注：数字 0 ~ 5 表示严重程度，标记最能反映您当前情况的选项，并在数字上打√，每个问题只能标记 1 个选项

- 急性加重风险评估：根据症状、肺功能、过去 1 年急性加重史等预测未来急性加重风险。
高风险患者具有下列特征：

- 症状多，mMRC 评分>2 分或 CAT 评分>10 分
- FEV₁ 占预计值%<50%
- 过去 1 年中重度急性加重>2 次或因急性加重住院>1 次

- 实验室检查主要用于评估疾病的代谢和血液学影响；此外，基线值可用于比较，以确定急性加重期间的代谢影响
- 建议进行胸部 X 线检查，排除鉴别诊断或伴随诊断，并作为比较的基线

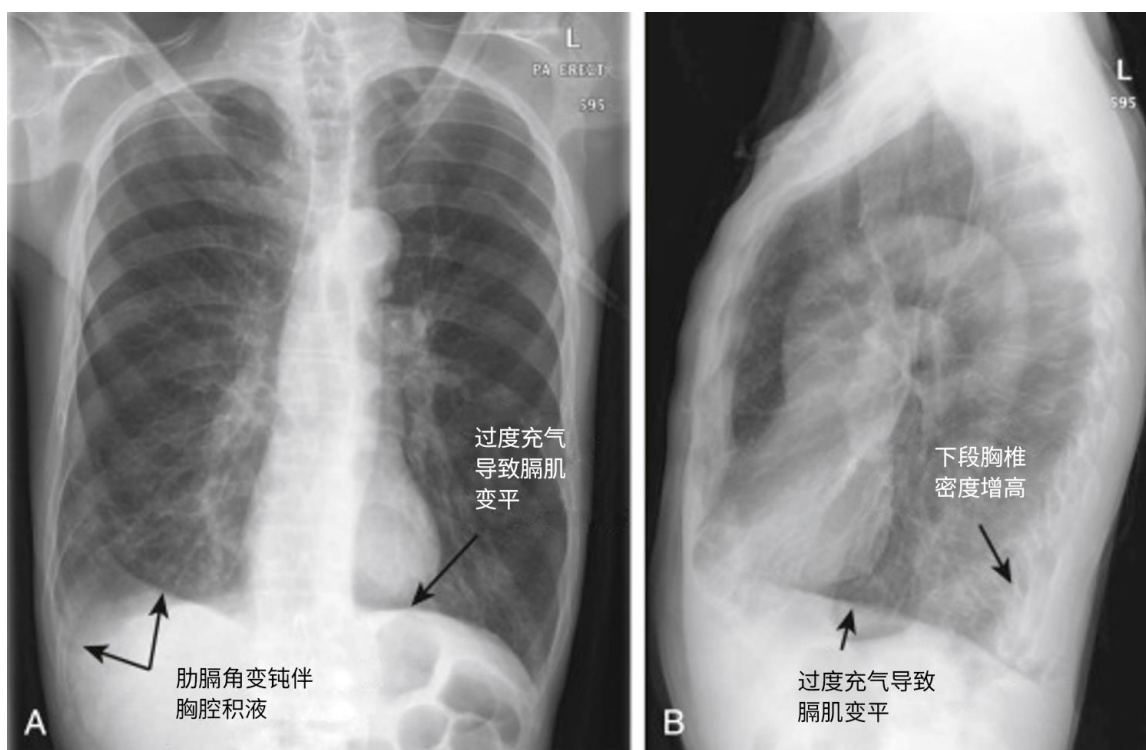
实验室检查

- 动脉血气分析
 - 所有出现呼吸衰竭或肺心病临床症状的患者，都需进行指脉血氧饱和度仪检测¹
 - 如果指脉血氧饱和度检测低于 92%，建议进行动脉血气分析检测¹

- 血生化
 - 血糖增高和电解质紊乱可能与急性加重有关
- 血常规
 - 红细胞增多（红细胞压积>55%）可能提示慢性低氧血症
 - 嗜酸性粒细胞增多与急性加重的风险增加有关，并且能够预测吸入性糖皮质激素预防急性加重的疗效¹
- 脑钠肽水平检测
 - 当心力衰竭导致呼吸困难时，血清脑钠肽水平可以为鉴别诊断提供帮助
 - 如果脑钠肽水平<100 pg/ml，发生左心室心力衰竭的可能性低于 10%⁸
- α_1 -抗胰蛋白酶水平¹⁹
 - 推荐用于所有诊断为 COPD 的患者
 - 血清 α_1 -抗胰蛋白酶水平低于正常人群的 15% ~ 20%，提示病因为纯合子型 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症

影像学检查

- 胸部 X 线检查¹⁷⁶
 - 对于 COPD 无诊断意义，其特征性表现包括：
 - 在胸部侧位片上，因过度充气显示膈肌位置低平
 - 由于过度充气，导致侧位胸片胸腔前后径增大
 - 双肺野透亮度增加
 - 因血管减少或消失，表现为双侧肺纹理稀疏



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上方的密度增高影。

From Broder J: Imaging of the chest: the chest radiograph. In: Broder J, ed: Diagnostic Imaging for the Emergency Physician. Saunders; 2011:185-296, Figure 5-43.

- CT¹⁷⁶
 - 不常规用于诊断 COPD，但可用于鉴别诊断，以及评价合并症（例如肺癌）
 - 肺大疱切除术或肺减容术之前需进行肺 CT 检查

功能检查

- 肺通气功能测定¹⁷⁶
 - 适用于所有考虑 COPD 诊断的患者¹
 - 测定 FVC，即用力肺活量
 - 测定每秒用力呼气量（forced expiratory volume, FEV₁），这个指标是 FVC 的一部分；FEV₁是用力呼气时第一秒内呼出的气体量
 - 在患者坐位时，给予短效 β_2 受体激动剂吸入后 10 ~ 15 分钟，或给予短效抗胆碱能药物吸入后 30 ~ 45 分钟，测定 FEV₁

- 给予支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$ ，提示持续性气流受限，确定 COPD 诊断¹
- 手术前或疾病随访时需要重新进行肺通气功能检查
- 根据我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）》，对于所有患者，应该对症状的严重程度、气流受限、急性加重风险和合并症进行评估，用以制定治疗方案（见图 2）^{1 78}

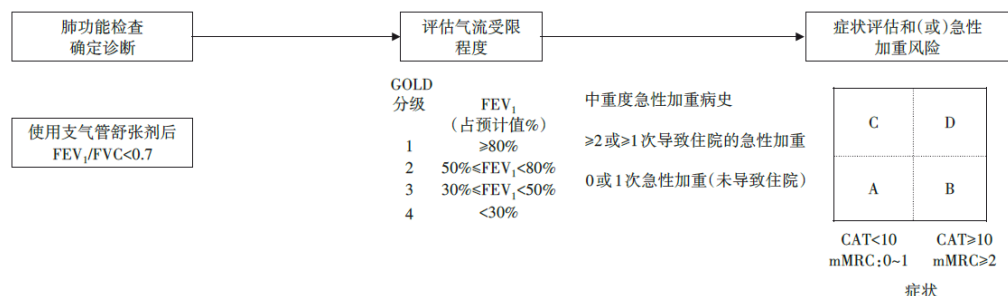


图2 慢性阻塞性肺疾病综合评估示意图

- 症状的严重程度⁷⁸
 - mMRC 评分
 - CAT
- 肺功能评估
 - 使用 GOLD 分级对气流受限严重程度进行肺功能评估 COPD
- 根据过去一年内急性加重的次数，评价急性加重的风险
 - 低风险定义为 ≤ 1 次不需要住院治疗的急性加重
 - 高风险定义为 ≥ 2 次急性加重或 ≥ 1 次需要住院治疗的急性加重
- 重大合并症，可能与 COPD 的代谢影响直接相关，或可能与独立因素相关
 - 这些合并症可能对功能、某些药物种类和非医学治疗的适用性以及总体预后产生巨大影响
- 对 COPD 全球倡议 ABCD 评估工具进行了修订；不再直接包括肺功能分级，ABCD 评分基于症状严重程度和急性加重风险
 - A 组患者：低风险，症状较少
 - ≤ 1 次不需要住院治疗的急性加重
 - CAT 评分 < 10 分或 mMRC 评级 0 级或 1 级
 - B 组患者：低风险，症状较多
 - ≤ 1 次不需要住院治疗的急性加重
 - CAT 评分 ≥ 10 分或 mMRC 评级 ≥ 2 级
 - C 组患者：高风险，症状较少
 - ≥ 2 次急性加重，或 ≥ 1 次需要住院治疗的急性加重
 - CAT 评分 < 10 分或 mMRC 评级 0 级或 1 级

- D 组患者：高风险，症状较多
 - ≥ 2 次急性加重，或 ≥ 1 次需要住院治疗的急性加重
 - CAT 评分 ≥ 10 分或 mMRC 评级 ≥ 2 级
- 血氧饱和度¹⁷⁶
 - 使用指脉血氧饱和度仪评估血氧饱和度并指导吸氧治疗
 - 所有 $FEV_1 < \text{预测值的 } 35\%$ 、怀疑有呼吸衰竭或怀疑有右心衰竭的患者，都应进行血氧饱和度评估
 - 如果外周血氧饱和度 $< 92\%$ ，推荐进行动脉血气分析
- 运动试验¹
 - 应用于呼吸困难程度与 FEV_1 不成比例的患者
 - 用于选择适合接受肺康复项目的患者，或在这些项目中监测患者病情进展情况
 - 常用的运动试验方法是穿梭步行试验和自行 6 分钟行走试验

鉴别诊断

最常见

- 哮喘（相关疾病：成人哮喘）
 - 慢性肺部疾病，特征是气道炎症，通常在儿童期发病
 - 相似症状包括呼吸困难、咳嗽和喘息
 - 与 COPD 不同的是，哮喘的症状变化较大，症状加重大多有明确的诱因，夜间和清晨容易症状加重
 - 肺通气功能检查发现给予支气管扩张剂后气流受限程度可逆转；在发作间期肺功能可正常
 - 气流受限可逆定义为给予支气管扩张剂后 FEV_1 或 FVC 增加 12%，绝对值增加 200 ml
- 充血性心力衰竭（相关疾病：心力衰竭）
 - 因心室功能障碍导致灌注不足而不能满足代谢需求
 - 右心室衰竭（肺心病）是晚期 COPD 的一个并发症
 - 相似症状包括呼吸困难和疲劳
 - 外周水肿是心力衰竭的特征性症状，心脏听诊可闻及第三心音，肺部听诊可闻及双下肺湿啰音
 - 胸部 X 线检查显示心脏扩大、肺静脉充血，有时可见胸腔积液；多普勒超声心动图通常能够发现射血分数下降
- 支气管扩张

- 反复感染、结核、免疫系统疾病和囊性纤维化导致支气管及其周围肺组织慢性化脓性炎症和纤维化，使支气管壁的肌肉和弹性组织破坏，导致支气管变形及持久扩张
- 相似症状包括呼吸困难、咳嗽和喘息
- 与 COPD 不同的是，支气管扩张痰多且为浓痰；其他有鉴别意义的临床特征包括咯血、胸痛和杵状指
- 胸部 X 线检查或 CT 显示支气管扩张和支气管壁增厚
- 肺结核
 - 结核分枝杆菌感染引起的肺部干酪性肉芽肿性炎
 - 相似症状包括咳嗽、咳痰、疲劳和体重减轻
 - 鉴别症状包括肺结核多有咯血、发热、盗汗和胸痛
 - 胸部 X 线检查显示肺部浸润性病变（疾病晚期可出现肺空洞性病变），通过微生物学检测确诊（例如抗酸染色涂片、核酸检测及结核杆菌培养）
- 闭塞性细支气管炎（相关疾病：细支气管炎）
 - 不可逆性阻塞性肺疾病，细支气管受到炎症和（或）纤维化的损害，通常为有毒化学烟雾暴露导致
 - 也可能与自身免疫疾病相关，或由造血干细胞移植或肺移植导致
 - 相似症状包括呼吸困难、咳嗽和喘息
 - 与 COPD 的区别在于无痰
 - FEV₁ 下降较 COPD 患者更明显；CT 显示呼气时出现低密度区
 - 某些病例可能需要肺活检确诊
- 弥漫性泛细支气管炎
 - 弥漫存在于两肺呼吸性细支气管的气道慢性炎性疾病，位于双肺末端和呼吸性细支气管；主要见于东亚后裔中的非吸烟男性
 - 相似症状包括呼吸困难、咳嗽、咳痰和喘息
 - 鉴别症状和体征包括慢性鼻窦炎和听诊爆裂音
 - 胸部 X 线检查和高分辨率 CT 显示过度充气和弥漫性小叶中心结节影

病因和危险因素

病因

- COPD 的发病是个体易感因素和环境因素共同作用的结果¹⁷⁶
 - 吸烟是最常见的致病因素，但遗传因素也可能发挥一定作用，能够解释不吸烟者为何发生此病

危险因素

年龄

- 风险随年龄增长而增加；尚不清楚风险增加由衰老本身还是更大的累积暴露效应导致¹
 - 患病率最高的年龄范围是 75 ~ 84 岁，其次是 65 ~ 74 岁³
 - 除遗传性 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症外，很少发生于 40 岁以下患者

性别

- 过去，由于烟草使用率较高，男性患病率高于女性；在发达国家，随着吸烟模式的变化，这种趋势已平衡或逆转¹
 - 在美国，在 <75 岁的人群中，本病的女性患病率高于男性；在 >75 岁的人群中，男性和女性患病率无显著差异³
 - 研究表明，女性可能比男性更容易受到烟草烟雾的影响¹

遗传因素

- α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症（OMIM#613490）⁴（相关疾病： α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症）
 - 大约 1% 的慢性阻塞性肺疾病患者报告⁵
 - 常染色体共显性疾病，特征为血清和肺内 α_1 -抗胰蛋白酶水平降低
- 已发现与编码蛋白质的特定基因存在关联，但需要进一步研究¹
 - 基质金属蛋白酶 12（matrix metalloproteinase 12, MMP12, OMIM#601046）⁶
 - α 尼古丁乙酰胆碱受体
 - 刺猬因子相互作用蛋白基因（hedgehog interacting protein, HHIP, OMIM#606178）⁷

种族

- 美国患病率³：
 - 波多黎各血统的成年美国人最高：6.9%
 - 美国白种人：5.7%
 - 非裔美国人：4.4%
 - 墨西哥裔美国人：2.6%
- 中国患病率⁷⁸：
 - 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%
 - 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

其他危险因素

- 吸烟是 COPD 最重要的环境发病因素¹
 - 80% ~ 90% 病例的致病因素⁸
 - 主动吸烟（即香烟、雪茄、烟斗）或被动暴露（即环境烟草烟雾、职业烟雾）都可致病
 - 孕妇吸烟可能影响胎儿肺脏的生长及其在子宫内的发育，并对胎儿的免疫系统功能产生一定影响
- 大麻烟雾
 - 同时吸入烟草烟雾和大量大麻烟雾（暴露量超过 20 包·年）会增加发生慢性阻塞性肺疾病的风险，并会加速 FEV₁ 下降，作用超过单独吸入烟草烟雾⁹
- 职业暴露
 - 10% ~ 20% 病例的致病因素¹
 - 包括有机和无机颗粒，以及化学制剂和烟雾
 - 高暴露职业，比如消防员和焊接工
- 环境暴露¹
 - 室内污染物，包括通风不良地区取暖和烹饪产生的烟雾，特别是发展中国家
 - 可导致本病的室外污染物，主要由化石燃料燃烧（例如机动车排放物）导致
- 呼吸系统疾病¹
 - 肺部生长发育受损
 - 宫内（例如母亲疾病、母亲吸烟）或儿童期（复发性呼吸道感染）任何影响肺部生长和发育的因素都会增加一般呼吸道疾病（特别是 COPD）的风险
 - 低出生体重与成年期 FEV₁ 降低相关
 - 哮喘和气道高反应性
 - 哮喘病史可导致发生 COPD 的风险增加 10 ~ 30 倍^{1 10}
 - 支气管高反应性是第二大危险因素，仅次于吸烟¹
 - 肺结核¹
 - 可能是危险因素和合并症
 - 感染和慢性支气管炎⁷⁸
 - 呼吸道感染是 COPD 发病和加剧的重要因素，病毒和（或）细菌感染是 COPD 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
 - 有学者观察到，慢性支气管炎增加发生 COPD 的可能性，并可能与急性加重的次数和严重程度有关
- HIV 感染¹
- 社会经济地位低¹

- 低身体质量指数（BMI）⁷⁸
 - 低 BMI 也与 COPD 的发病有关，BMI 越低，COPD 的患病率越高

治疗

治疗目标

- 减轻或缓解当前症状¹
- 增加运动耐量¹
- 改善总体健康状态¹
- 降低急性加重次数和严重程度，预防急性加重，降低病死率¹

住院及转诊

入院标准

- 稳定期疾病的诊断和治疗无需住院
- 适用于失代偿或急性加重患者，尤其是严重呼吸困难和（或）精神状态改变的患者（相关疾病：慢性阻塞性肺疾病急性加重）
 - 严重呼吸困难和（或）精神状态改变的患者有发生急性呼吸衰竭的风险

ICU 收治标准

- 需要有创机械通气的急性呼吸衰竭，或血流动力学不稳定需要应用血管活性药物

推荐转诊专科医生

- 出现下列情况，请转诊至呼吸科医生：
 - 发病年龄<40 岁
 - 尽管接受了最佳治疗，但每年仍出现≥2 次急性加重
 - 需要长期氧疗
 - 快速进展性疾病（例如数月内）
 - FEV₁下降
 - 基线呼吸困难加重
 - 运动耐量降低
 - 非意向性体重减轻
 - 重度疾病

- FEV₁ 低于预测值的 50%

- 下列情况，转诊至胸外科医生：
 - 肺大疱切除术
 - 肺减容术（支气管镜或手术）
 - 肺移植

治疗方法

稳定期疾病的药物治疗，旨在减轻症状、改善整体健康状况和运动耐力、减少急性加重次数；目前已有的药物治疗尚未显示能够长期预防肺功能下降¹

根据综合评价确定的分组（A、B、C 和 D）选择稳定期疾病的药物治疗¹

- A 组患者（低风险，症状较少）
 - 所有患者都使用吸入性支气管扩张剂治疗
 - 可以选择任一类别的短效或长效药物（ β_2 受体激动剂或抗胆碱能药物）
 - 如果症状改善，继续治疗
 - 如果症状无明显改善，考虑换用另外一类支气管扩张剂
- B 组患者（低风险，症状较多）
 - 开始时选择任一类别的长效吸入性支气管扩张剂（ β_2 受体激动剂或抗胆碱能药物）
 - VA/DoD 临床实践指南推荐吸入性长效胆碱拮抗剂作为有慢性症状的 COPD 和出现 ≥ 1 次急性加重患者的一线治疗¹¹
 - 如果症状缓解不充分，或初始呼吸困难严重，可以加用另一种长效吸入剂
 - 如果加用第二种药物不能进一步改善症状，则停止一种药物，维持单一支气管扩张剂治疗
 - 若患者 CAT >20 分，可考虑使用长效双支气管扩张剂联合治疗⁷⁸
- C 组患者（高风险，症状较少）
 - 初始治疗选用一种长效支气管扩张剂，或一种长效 β_2 受体激动剂联合吸入性糖皮质激素治疗⁷⁸
 - 长效支气管扩张剂首选抗胆碱能药物^{11 78}
 - 有证据显示，对于这组患者，长效抗胆碱能药物预防急性加重的效果优于长效 β_2 受体激动剂
 - 仍有频繁或持续性急性加重的患者，考虑加用第二种长效支气管扩张剂¹
 - 替代方案是一种长效 β_2 受体激动剂联合一种吸入性糖皮质激素
- D 组患者（高风险，症状较多）¹

- 根据患者的情况，选择一种长效支气管扩张剂，或双支气管扩张剂联合治疗，或一种长效 β_2 受体激动剂联合吸入糖皮质激素治疗，或双支气管扩张剂联合吸入性糖皮质激素治疗⁷⁸
- 开始时选择一种长效性支气管扩张剂，首选抗胆碱能药物¹¹
- 如果症状明显，CAT>20 分，选择长效 β_2 受体激动剂和长效抗胆碱能药物联合治疗⁷⁸
- 联合使用两种长效药物的疗效，优于一种长效 β_2 受体激动剂联合吸入性糖皮质激素^{12 13}
- 嗜酸性粒细胞计数 $> 0.3 \times 10^9/L$ ，或合并哮喘病史的患者，考虑使用 β_2 受体激动剂和吸入性糖皮质激素作为初始治疗
- 使用支气管扩张剂双联治疗方案时发生急性加重或主诉呼吸困难的患者，考虑添加吸入性糖皮质激素进行三联治疗^{11 14}
 - 有证据显示，与长效 β_2 受体激动剂联合吸入性糖皮质激素或长效抗胆碱能药物的两联治疗相比，三联药物治疗的疗效更好^{15 16 17 18}
- 使用 β_2 受体激动剂和吸入性糖皮质激素联合治疗时发生急性加重的患者，考虑添加长效抗胆碱能药物进行三联治疗¹
- 三联治疗控制不佳的患者：
 - 如果患者的 $FEV_1 < \text{预测值的 } 50\%$ 并且出现慢性支气管炎，考虑加用罗氟司特
 - 研究显示可以改善 FEV_1 和减少急性加重¹⁹
 - 考虑加用一种大环内酯类药物，特别是对于既往吸烟者²⁰
 - 英国指南建议每年出现 ≥ 3 次需要糖皮质激素治疗的急性加重且至少 1 次需要住院治疗的患者，应考虑使用²¹
 - 考虑停用吸入性糖皮质激素来降级治疗
 - 吸入性糖皮质激素继发肺炎风险可能超过边际获益¹⁵
 - 但是，可能导致某些患者的临床状态和肺功能恶化²²
 - 未使用吸入性糖皮质激素的患者，可以加用黏液溶解剂；有证据显示此类药物能够预防急性加重^{23 24 25}
- 三联治疗控制良好（不频繁或无急性加重）的患者
 - 美国指南建议，在过去 1 年内（美国胸科学会）或过去 2 年内（美国退伍军人事务部和美国国防部临床实践指南）未出现急性加重的患者考虑停用糖皮质激素^{11 14}
 - 欧洲呼吸学会建议，如果血液嗜酸性粒细胞计数 $< 0.3 \times 10^9/L$ ，每年急性加重次数少于 2 次且无住院治疗的患者应考虑停用吸入性糖皮质激素²⁶
 - 如果停止吸入性糖皮质激素，使用 1 或 2 种长效支气管扩张剂继续治疗²⁶

药物治疗的一般注意事项

- 药物治疗可以选择口服和吸入两种途径；采用吸入治疗的患者尤其需要注意是否接受了药物使用的培训，以及是否能够按处方要求有效地使用吸入装置^{1 76 78}
 - 吸入性药物可以通过雾化器、定量气雾吸入器和干粉吸入器给药
 - 吸入装置的个体化选择需要综合考虑，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
 - 对于有足够的吸气流速（吸气峰流速 ≥ 30 L/min），且手口协调好的患者可选择干粉吸入剂、压力定量气雾剂或软雾吸入剂
 - 手口协调不佳的患者吸入装置推荐次序依次为干粉吸入剂、压力定量气雾剂+储物罐、软雾吸入剂
 - 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软雾吸入剂、压力定量气雾剂
 - 手口协调不佳患者吸入装置推荐次序依次为压力定量气雾剂+储物罐、软雾吸入剂、雾化器
 - 应用吸入药物治疗时，需考虑 COPD 患者存在黏液过度分泌因素，可能阻塞小气道，影响药物颗粒进入小气道效应部位。因此在吸入治疗前，可酌情进行气道廓清以利于药物进入效应部位。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

支持治疗^{1 76}

- 所有吸烟者使用尼古丁替代产品、药物治疗和咨询协同进行戒烟
 - 联合药物治疗和高强度行为治疗的疗效比单独使用高强度行为治疗效果更好²⁷
 - 有些证据显示，高强度行为治疗比低强度或常规治疗更有效²⁷
 - 尼古丁替代治疗可以作为缓解撤药反应的药物治疗的补充²⁸
 - 当禁用尼古丁时，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片是首选药物²⁸
- 对 B、C 和 D 组患者进行肺康复
- 对于无禁忌证的患者，进行肺炎球菌肺炎的免疫接种及每年进行流感疫苗接种²⁹
- 对营养不良患者进行营养支持，可以改善体能状况²⁹
- 静息状态下 PaO₂ 较低（ ≤ 55 mmHg）、血氧饱和度较低（ $\leq 88\%$ ）或有肺动脉高压、心力衰竭和红细胞增多（红细胞压积 $> 55\%$ ）的患者，给予家庭氧疗
 - 补充吸氧可改善静息状态下严重缺氧患者的症状、运动耐量和生活质量，并延长生存期³⁰
- 对于稳定期 COPD 患者，如果白天出现明显高碳酸血症，或同时合并有阻塞性睡眠呼吸暂停，可以使用无创通气支持³¹
- 对于其他施无效或不耐受的终末期疾病，给予姑息治疗

○ 对于晚期难治性呼吸困难患者，尽管使用了其他最佳治疗，仍应考虑含阿片的治疗¹⁴
支气管镜或手术操作¹⁷⁶

- 大疱性肺气肿患者可选择肺大疱切除术治疗
- 肺上叶气肿且运动耐力低的患者可选择肺减容术治疗
- 支气管镜肺减容术（例如支气管内瓣膜、肺线圈、蒸汽消融）³²
- 对于满足移植条件的极重度 COPD 患者可选择肺移植治疗

药物治疗

- 短效支气管扩张剂
 - 可作为 A 组患者的初始治疗，也可作为所有患者在突发症状加重时的急救用药
 - 吸入性药物有多种剂型可供选择（例如雾化剂、定量气雾吸入剂、干粉吸入剂）
 - 与任一单药治疗相比，短效 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物联合治疗可改善症状和 FEV₁³³
 - β_2 受体激动剂的不良反应包括窦性心动过速、其他心律失常和震颤
 - 短效 β_2 受体激动剂（作用持续时间为 4 ~ 6 小时）
 - 沙丁胺醇
 - 沙丁胺醇气雾剂；成人：根据症状需要，一次 200 μ g（每喷 100 μ g，每次 2 喷），每 4 ~ 6 小时给药一次。一些患者每 4 小时使用 100 μ g（1 喷）可能已经足够。COPD 急性加重期间的最佳剂量尚未明确；根据患者反应和耐受性调整剂量。
 - 吸入用硫酸沙丁胺醇溶液；成人：根据需要一次 2.5 mg 雾化吸入，每 6 ~ 8 小时给药一次。COPD 急性加重期间的最佳剂量尚未明确；根据患者反应和耐受性调整剂量。沙丁胺醇吸入剂量为一次 5 mg，每 4 小时给药一次，也可以使用一次 2.5 mg，每 20 分钟给药一次，连用 2 小时。
 - 左旋沙丁胺醇（用于不能耐受沙丁胺醇的患者）
 - 酒石酸左沙丁胺醇气雾剂（尚未在中国境内上市）；成人：根据需要，一次 90 μ g（每喷 45 μ g，每次 2 喷），经口吸入，每 4 ~ 6 小时给药一次；一些患者使用一次 45 μ g（1 喷），每 4 小时给药一次可能已经足够。COPD 急性加重期间，根据患者反应和耐受性调整剂量。
 - 盐酸左沙丁胺醇气雾剂（中国境内有盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液可用）；成人：一次 0.63 mg，雾化吸入，一日 3 次，每 6 ~ 8 小时给药一次。如果效果不佳，可增加至一次 1.25 mg，雾化吸入，一日 3 次。
COPD 急性加重期间，根据患者反应和耐受性调整剂量。
- 特布他林

- 硫酸特布他林片；成人：一次 5 mg，口服，一日 3 次（清醒时每 6 小时给药一次）。如果发生副作用，可降低至一次 2.5 mg，口服，一日 3 次。最大剂量：一日 15 mg，口服。治疗 COPD 时，吸入性支气管扩张剂优于口服支气管扩张剂。
- 非诺特罗（fenoterol，尚未在中国境内上市）
 - 氢溴酸非诺特罗气雾剂；成人：初始剂量为一次 1 喷（100 μ g）；必要时可在 5 分钟内重复吸入。最大剂量：一日 8 喷。
- 短效抗胆碱能药物（short-acting anticholinergics, SAMA，作用时间 8 小时）
 - 异丙托溴铵
 - 异丙托溴铵气雾剂；成人：2 次经口吸入（每喷 17 μ g，一次 2 喷），一日 3 或 4 次（不超过每 4 小时给药一次）。患者可根据需要额外吸入药物。最大剂量：不得超过一日 12 次经口吸入（204 μ g/24 小时）。
COPD 急性加重期间的最佳剂量尚未明确；更危重患者首选气雾剂。
 - 异丙托溴铵雾化吸入溶液；成人：一次 500 μ g，雾化吸入，一日 3 或 4 次。应间隔 6~8 小时给药。（如果在混合后 1 小时内使用，可在雾化器中混合异丙托溴铵与沙丁胺醇）。最大剂量：一日 2000 μ g，雾化吸入。
 - 联合使用短效 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物
 - 沙丁胺醇-异丙托溴铵
 - 复方异丙托溴铵气雾剂；成人：一次 1 喷，经口吸入，一日 4 次。每喷包含 20 μ g 异丙托溴铵和 100 μ g 沙丁胺醇（相当于 120 μ g 硫酸沙丁胺醇）。患者可根据需要额外吸入药物。最大剂量：每 24 小时 6 喷。
COPD 急性加重期间的最佳剂量尚未明确；更危重患者首选气雾剂。
 - 吸入用复方异丙托溴铵溶液；成人：一次 1 瓶，雾化吸入，一日 4 次。每 2.5 ml 药瓶含 0.5 mg 异丙托溴铵和 3 mg 硫酸沙丁胺醇（2.5 mg 沙丁胺醇干基）。如果需要，每天最多可以额外给药 2 次。最大剂量：一日 6 瓶。
 - 非诺特罗-异丙托溴铵（尚未在中国境内上市）
 - 氢溴酸非诺特罗异丙托溴铵气雾剂；成人：一次 1 喷，吸入，最多一日 4 次。每喷包含 50 μ g 非诺特罗和 20 μ g 异丙托溴铵。最大剂量：每 24 小时 6 喷。
 - 氢溴酸非诺特罗异丙托溴铵雾化吸入溶液；成人：一次 4 ml 小瓶，雾化吸入，最多一日 4 次。每 4 ml 药瓶含 1.25 mg 非诺特罗和 0.5 mg 异丙托溴铵。

- 长效支气管扩张剂
 - 长效支气管扩张剂是主要治疗药物¹
 - 与短效支气管扩张剂相比，可以更平稳、更有效地控制慢性基线症状
 - 在稳定期 COPD 治疗中，与短效药物异丙托溴铵治疗相比，使用长效抗胆碱能药物噻托溴铵能够得到较好的肺功能改善、较少的住院次数、较少的急性加重，以及较高的生活质量³⁴
 - 根据可行性、疗效和不良反应选择具体的治疗药物
 - 在预防急性加重方面，抗胆碱能药物的疗效优于 β_2 受体激动剂^{35 36}
 - 有人担心抗胆碱能药物在 COPD 患者中可能会产生心血管不良反应；但这些不良反应似乎并不显著^{37 38}
 - 复方制剂可能比增加单个支气管扩张剂的剂量更安全有效^{12 39 40 41}
 - 在减少急性加重方面，长效 β_2 受体激动剂联合长效抗胆碱能药物的复方制剂比安慰剂、单药治疗或长效 β_2 受体激动剂联合吸入性糖皮质激素的复方制剂更有效^{12 41 42 43 44 45 46 47}
 - 与单独使用长效抗胆碱能药物相比，长效抗胆碱能药物与长效 β_2 受体激动剂联合用药似乎确实会增加发生急性冠脉事件的风险⁴⁸
 - β_2 受体激动剂的不良反应包括窦性心动过速、其他心律失常和震颤
 - 长效抗胆碱能药物（long-acting anticholinergics, LAMA，作用时间 12 ~ 24 小时）
 - 噻托溴铵
 - 噻托溴铵粉雾剂；成人：每次分 2 次吸入单粒胶囊的剂量（18 μg ），经口吸入，一日 1 次，每天相同时间给药。最大剂量：18 μg /24 小时（1 粒吸入胶囊的剂量）。
 - 噻托溴铵喷雾剂；成人：常规和最大剂量为一次 2 喷（每喷 2.5 μg ），经口吸入，一日 1 次（每日总剂量：5 μg ），每天相同时间给药。
 - 阿地溴铵（aclidinium）
 - 尚未在中国境内上市
 - 阿地溴铵粉吸入剂；成人：常规和最大剂量为一次 400 μg （每喷 400 μg ，每次 1 喷），经口吸入，一日 2 次。每次吸入包含 375 μg 阿地溴铵。
 - 乌美溴铵
 - 乌美溴铵吸入粉雾剂；成人：建议剂量和最大剂量为一次 62.5 μg （1 喷），经口吸入，一日 1 次。
 - 格隆溴铵

- 格隆溴铵吸入粉雾剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 1 粒胶囊的剂量（15.6 μg 格隆溴铵），经口吸入，一日 2 次。
- 格隆溴铵雾化吸入溶液（尚未在中国境内上市）；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 25 μg （1 瓶），雾化吸入，一日 2 次。
- 雷芬那辛（revefenacin）
 - 尚未在中国境内上市
 - 雷芬那辛吸入溶液；成人：一次 175 μg （1 瓶），雾化吸入，一日 1 次，使用口含式吸入器。最大剂量：每 24 小时 1 剂。
- 格隆溴铵
 - 格隆溴铵吸入粉雾剂（希润）；成人：使用随附的 Breezhaler 装置给药，一次 1 个胶囊剂量（包含 44 μg 格隆溴铵），经口吸入，一日 1 次，每天相同时间给药。最大剂量：44 μg 格隆溴铵/24 小时（1 粒吸入胶囊的剂量）。
- 长效 β_2 受体激动剂（long-acting Beta_2 agonist, LABA，作用时间 12 ~ 24 小时）
 - 阿福特罗（arformoterol）
 - 尚未在中国境内上市
 - 酒石酸阿福特罗雾化吸入溶液；成人：一次 15 μg （1 瓶），雾化吸入，每 12 小时给药一次。最大剂量：36 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。
 - 福莫特罗
 - 富马酸福莫特罗粉吸入剂；成人：一次 4.5 ~ 9 μg ，雾化吸入，一日 1 ~ 2 次，早晚各一次。最大剂量：一日 36 μg 。
 - 茚达特罗
 - 马来酸茚达特罗吸入粉雾剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 150 μg （1 粒胶囊的剂量），经口吸入，一日 1 次。
 - 沙美特罗
 - 昔萘酸沙美特罗气雾剂；成人：推荐剂量和最大剂量一次 50 μg （每喷 50 μg 沙美特罗，经口吸入），一日 2 次。
 - 奥达特罗
 - 奥达特罗吸入喷雾剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 5 μg （每喷 2.5 μg ，每次 2 喷），经口吸入，一日 1 次。
- 联合使用长效 β_2 受体激动剂和长效抗胆碱能药物
 - 维兰特罗-乌美溴铵

- 乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 1 喷（每喷乌美铵 62.5 μg 和维兰特罗 25 μg ），经口吸入，一日 1 次。
 - 福莫特罗-阿地溴铵
 - 尚未在中国境内上市
 - 阿地溴铵福莫特罗粉吸入剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 1 喷（每喷 400 μg 阿地溴铵和 12 μg 福莫特罗），经口吸入，一日 2 次。
 - 福莫特罗-格隆溴铵
 - 格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 2 喷（每喷 9 μg 格隆溴铵和 4.8 μg 福莫特罗），经口吸入，一日 2 次。
 - 奥达特罗-噻托溴铵
 - 噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 2 喷（每喷噻托溴铵 2.5 μg ，奥达特罗 2.5 μg ），经口吸入，一日 1 次。
 - 茈达特罗-格隆溴铵
 - 茈达特罗格隆溴铵吸入粉剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 1 个胶囊剂量（茈达特罗 27.5 μg 和格隆溴铵 15.6 μg ），经口吸入，一日 2 次。
- 糖皮质激素
 - 吸入糖皮质激素（inhaled corticosteroids, ICS）
 - 不推荐单药治疗³³
 - 如果有哮喘病史，或血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 0.3 \times 10^9/\text{L}$ ，或血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 0.1 \times 10^9/\text{L}$ 且出现 ≥ 2 次中度急性加重或 1 次住院，考虑添加长效支气管扩张剂治疗¹
 - 研究发现单独规律吸入糖皮质激素（ICS）不能改变 FEV₁ 的长期下降，也不能改变 COPD 患者的病死率，因此不推荐单用吸入激素治疗
 - 不良反应包括发声障碍、瘀斑、口腔念珠菌病风险增加和肺炎风险增加⁹
 - 首选一种或多种支气管扩张剂的固定剂量复方制剂
 - 吸入性糖皮质激素加长效 β_2 受体激动剂（单个装置联合治疗）
 - 布地奈德-福莫特罗
 - 布地奈德福莫特罗粉吸入剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 2 喷 160/4.5（每喷 160 μg 布地奈德和 4.5 μg 福莫特罗），经口吸入，一日 2 次。
 - 氟替卡松-沙美特罗

- 沙美特罗替卡松粉吸入剂；成人：一次 250 μg 氟替卡松和 50 μg 沙美特罗，经口吸入，一日 2 次。最大剂量：一日 2 喷（一日 500 μg 氟替卡松 + 100 μg 沙美特罗）。
- 倍氯米松-福莫特罗
 - 吸入用倍氯米松福莫特罗气雾剂；成人：一次 2 喷 100 μg 倍氯米松和 6 μg 福莫特罗，经口吸入，一日 2 次（每次吸入包含 84.6 μg 倍氯米松和 5 μg 福莫特罗）。
 - 吸入用倍氯米松福莫特罗气雾剂；成人：一次 2 喷 100 μg 倍氯米松和 6 μg 福莫特罗，经口吸入，一日 2 次（每喷包含 81.9 μg 倍氯米松和 5 μg 福莫特罗）。
- 氟替卡松-维兰特罗
 - 糠酸氟替卡松维兰特罗吸入粉雾剂；成人：推荐剂量和最大剂量为一次 100/25（每喷 100 μg 氟替卡松和 25 μg 维兰特罗），经口吸入，一日 1 次。
- 莫米松-福莫特罗
 - 尚未在中国境内上市
 - 糠酸莫米松富马酸福莫特罗吸入气雾剂；成人：治疗 COPD 的最佳剂量尚未明确；根据 COPD 指南，适用于治疗有急性加重风险的患者。常规剂量为 2 次经口吸入，一日 2 次，每次 100 μg 莫米松/5 μg 福莫特罗或 200 μg 莫米松/5 μg 福莫特罗。最大剂量：2 次经口吸入，一日 2 次，每次 200 μg 莫米松/5 μg 福莫特罗（一日 800 μg 莫米松 + 20 μg 福莫特罗/天）。
- 吸入性糖皮质激素 + 长效 β_2 受体激动剂 + 长效抗胆碱能药物（单个装置联合治疗）^{17 49}
 - 倍氯米松-福莫特罗-格隆溴铵
 - 尚未在中国境内上市
 - 吸入用倍氯米松福莫特罗格隆溴铵气雾剂；成人：2 次经口吸入，每次 100 μg 倍氯米松、6 μg 福莫特罗和 10 μg 格隆溴铵，一日 2 次（每喷包含 87 μg 倍氯米松、5 μg 福莫特罗和 9 μg 格隆溴铵）。

- 糠酸氟替卡松-维兰特罗-乌美溴铵
 - 尚未在中国境内上市
 - 糠酸氟替卡松乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂：成人：推荐剂量和最大剂量为一次 100 μg 氟替卡松/62.5 μg 乌美溴铵/25 μg 维兰特罗（1 次经口吸入），一日 1 次，每天相同时间给药。
- 布地奈德-福莫特罗-格隆溴铵
 - 尚未在中国境内上市
 - 布地奈德格隆溴铵福莫特罗吸入粉雾剂：成人：一次 2 喷（每喷含 160 μg 布地奈德、9 μg 格隆溴铵、4.8 μg 福莫特罗），经口吸入，一日 2 次（早晚各一次）。
最大剂量：一次 2 喷，一日 2 次。
- 稳定期 COPD 不推荐使用全身性糖皮质激素治疗
- 磷酸二酯酶 4 抑制剂
 - 适用于采取其他治疗后仍有慢性支气管炎和急性加重病史的患者，可减少急性加重风险^{1 22 36}
 - 不良反应包括恶心、厌食、腹痛、腹泻、体重减轻、头痛、腰痛、失眠及精神作用，甚至自杀
 - 罗氟司特（roflumilast）
 - 尚未在中国境内上市
 - 罗氟司特片：成人：一次 250 μg ，口服，一日 1 次，连用 4 周，然后增加至有效剂量一次 500 μg ，口服，一日 1 次。罗氟司特与至少一种长效支气管扩张剂联合使用。
- 黏液溶解剂（祛痰药）
 - 应用于有黏痰的慢性支气管炎患者，能够减少急性加重次数⁵⁰
 - 厄多司坦最有效；可以降低急性加重风险和持续时间以及住院风险^{51 52}
 - 厄多司坦
 - 厄多司坦胶囊：成人：一次 300 mg，口服，一日 2 次。研究的治疗持续时间长达 1 年。
 - 羧甲司坦
 - 羧甲司坦片：成人：一次 500 mg，口服，一日 3 次。
 - 乙酰半胱氨酸^{22 24}

- 吸入用乙酰半胱氨酸溶液；成人：常规剂量为 0.3 g（3 ml）雾化吸入，每日 1~2 次。剂量范围：一次 1~10 ml 20% 溶液或 2~20 ml 10% 溶液，雾化吸入，每 2~6 小时给药一次。
- 抗生素
 - 对于使用长效抗胆碱能药物、 β_2 受体激动剂和糖皮质激素三联治疗后仍然出现频繁急性加重的 D 组患者，建议长期使用大环内酯类抗生素治疗¹
 - 适用于心电图显示 QT 间期正常且无非典型分枝杆菌定植或急性感染的患者²²
 - 减少急性加重和改善生活质量，但可能会导致不良反应，例如听力下降、耳鸣、QT 间期延长和抗生素耐药^{20 54}
 - 其他抗生素类别未显示获益²⁰
 - 大环内酯类药物
 - 阿奇霉素
 - 阿奇霉素片；成人：在接受最佳吸入治疗但仍频繁发生急性加重的 D 类 COPD 患者中预防急性加重：一次 250 mg，口服，一日 1 次或一次 500 mg，口服，一周 3 次。研究的治疗持续时间长达 1 年^{1 55}。
 - 评估使用 6~12 个月后的急性加重率²¹
- 戒烟药物
 - 尼古丁替代产品⁵⁶
 - 尼古丁替代物治疗与社会心理支持相结合，可以提高戒烟率，降低死亡率²⁷
 - 不稳定性冠状动脉疾病、未经治疗的消化性溃疡病、近期卒中和近期心肌梗死的患者禁用
 - 在这些疾病未接受治疗并稳定之前，延迟给予尼古丁替代治疗
 - 常见剂型包括鼻喷剂、糖锭、咀嚼胶和透皮贴剂；可根据患者偏好选择剂型
 - 尼古丁鼻喷剂（尚未在中国境内上市）；成人：每次患者感觉需要吸烟时，每个鼻孔 1 喷（每喷含 0.5 mg 尼古丁），每小时 1~2 次。最大剂量：每小时 5 剂（共 10 喷）或每天 40 剂（共 80 喷）。初期应鼓励每天至少使用 8 剂（16 喷），即最小有效剂量。推荐的治疗持续时间为 3 个月。在使用本品期间应告知患者完全戒烟。
 - 尼古丁糖锭（尚未在中国境内上市）；成人：必要时一次 1 片糖锭，口服，每 1~2 小时给药一次，连用 6 周；然后，第 7~9 周，必要时一次 1 片糖锭，每 2~4 小时给药一次；然后，第 10~12 周，必要时一次 1 片糖锭，每 4~8 小时给药一次，然后停药。最大剂量：5 片糖锭/6 小时，20 片糖锭/天。对于睡醒后 30 分钟

内首次吸烟的患者，使用 4 mg 剂量。对于睡醒后超过 30 分钟首次吸烟的患者，使用 2 mg 剂量。

- 尼古丁咀嚼胶；成人：第 1～6 周，必要时咀嚼 1 片，每 1～2 小时给药一次；第 7～9 周，必要时咀嚼 1 片，每 2～4 小时给药一次；第 10～12 周，必要时咀嚼 1 片，每 4～8 小时给药一次。对于睡醒后 30 分钟内首次吸烟的患者，使用 4 mg 剂量。对于睡醒后超过 30 分钟首次吸烟的患者，使用 2 mg 剂量。最大剂量：一日 24 片。
- 尼古丁透皮贴剂（24 小时）；成人（单药治疗，吸烟量超过每日 10 支）：将单张 21 mg 贴剂贴于皮肤，每日 1 次，连用 4～6 周。然后将剂量减至每日 14 mg 贴剂，连用 2 周，随后减至每日 7 mg 贴剂，连用 2 周，最后停止用药。吸烟量≤每日 10 支：将单张 14 mg 贴剂贴于皮肤，每日 1 次，连用 4～6 周。然后，将剂量减少至每日 7 mg 贴剂，连用 2 周，然后停药。一般信息：遵循具体的产品说明。贴剂可以每日贴 16 或 24 小时。如果醒来后有吸烟的渴望，则贴剂应每日使用 24 小时。使用新贴剂前，撕下之前用过的贴剂。
- 尼古丁透皮贴剂（24 小时）；成人[与安非他酮缓释剂（例如，Zyban）联合治疗]：尚未明确标准化治疗方案。医师应审查安非他酮缓释剂（Zyban）和经皮尼古丁产品的完整处方信息。在一项包括 4 个治疗组的临床试验中，安非他酮缓释剂加经皮尼古丁组患者在仍然吸烟的情况下使用安非他酮缓释剂的初始剂量为一日 150 mg，口服；然后在 3 天后将安非他酮缓释剂剂量增加至一次 150 mg，一日 2 次。当患者达到目标戒烟日期大约 1 周后，加用透皮尼古丁每日 21 mg 贴剂。在研究的第 8 周和第 9 周，透皮尼古丁贴剂剂量分别逐渐减量至每日 14 mg 和每日 7 mg。在联合使用安非他酮缓释剂和尼古丁透皮贴剂治疗期间，监测治疗后出现的高血压。

○ 戒断药物

- 伐尼克兰和长效安非他酮是此类患者的一线用药，安非他酮可与尼古丁替代治疗联合使用^{28 56}
- 伐尼克兰
 - 酒石酸伐尼克兰片；成人：设定戒烟日期。在戒烟日前 1 周开始伐尼克兰治疗，或患者可以先开始伐尼克兰治疗，然后在治疗的第 8～35 天戒烟。用药方案：第 1～3 天 0.5 mg 口服，每日 1 次；随后第 4～7 天 0.5 mg 口服，每日 2 次；第 8 天开始 1 mg 口服，每日 2 次，持续到治疗结束。疗程应为 12 周。如果成功，继续治疗 12 周，增加长期戒断的成功率。对于能够耐受治疗，但首次治疗失败或治疗后复吸的患者，鼓励尝试

第二次治疗。对于不能或不愿意突然戒烟的患者：开始伐尼克兰治疗后，前 4 周内将吸烟量降至基线量的 50%，随后 4 周内再将吸烟量减少 50%，继续减少吸烟量，直到 12 周完全戒烟。继续伐尼克兰治疗 12 周（共计 24 周）。

■ 安非他酮

- 盐酸安非他酮缓释片；成人：初始剂量为 150 mg，每日 1 次，持续 3 天，后续治疗剂量为 150 mg，每日 2 次；两次给药间隔至少 8 小时。每日不超过 300 mg。在患者的目标“戒烟日期”前 1~2 周开始安非他酮治疗。目标是完全戒烟。安非他酮应继续治疗 7~12 周。
- 盐酸安非他酮缓释片；成人：初始剂量为 150 mg，每日 1 次，持续 3 天，后续治疗剂量为 150 mg，每日 2 次；两次给药间隔至少 8 小时。每日不超过 300 mg。在目标“戒烟日”前 1~2 周开始安非他酮治疗。应在目标“戒烟日”开始尼古丁透皮贴剂治疗。继续使用安非他酮 7~12 周。大多数尼古丁透皮贴剂可连用 8~20 周。在使用联合治疗前，阅读安非他酮和尼古丁透皮贴剂的完整处方信息。监测治疗诱发性高血压。
- 6 个月时能够获得 24% 的戒烟率；与尼古丁透皮贴剂联合使用时，6 个月时能够获得 29% 的戒烟率²⁸

■ 去甲替林

- 尚未在中国境内上市
- 盐酸去甲替林胶囊；成人：初始剂量为一次 25 mg，口服，一日 1 次，逐渐增加至一次 75~100 mg，口服，一日 1 次。在戒烟日前 10~28 天开始服药，以在戒烟日前达到稳态浓度。典型的持续时间为 12 周；可使用长达 6 个月。去甲替林被认为是治疗烟草戒断的二线药物。一线药物治疗无效或禁用或不耐受一线药物的患者，或合并抑郁症的患者，应考虑使用去甲替林。

● α_1 -抗胰蛋白酶强化治疗

- 适用于重度遗传性 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症（导致肺气肿）的年轻患者
- 减慢肺功能障碍的进展
- 由于有过敏的风险，禁用于已知有抗 IgA 抗体的部分 IgA 缺乏患者
- α_1 蛋白酶抑制剂（人）注射液（尚未在中国境内上市）；成人：按体重一次 60 mg/kg，静脉注射，一周 1 次。不同产品按不同速度输注。Zemaira、Aralast NP、Prolastin 和 Prolastin-C 的输注速度约为按体重一分钟 0.08 ml/kg。Glassia 的静脉输注速度不超过按体重一分钟 0.2 ml/kg。如果需要提高患者舒适度或避免不良反应，可以降低输注速度。

- α_1 蛋白酶抑制剂（人）注射液；老年人[†]：由于产品临床试验中的老年受试者数量较少，因此用法尚未明确。对于所有患者，老年患者的给药剂量应与其总体健康情况相适应（参见成人剂量）。
- [†]：在该人群中为超说明书用药

非药物和支持性治疗

所有吸烟者使用尼古丁替代产品、药物治疗和咨询协同进行戒烟¹

- 在所有干预措施中，戒烟在延缓 COPD 进展和减轻症状方面的作用最大
- 尽管可能戒烟失败，但是有效干预能够获得 25% 的长期戒烟率
- 推荐医务人员使用 5 步法帮助患者戒烟：询问、建议、评估、辅助和安排³³
 - 每次就诊时询问患者的吸烟情况，并做好记录
 - 建议所有吸烟患者戒烟
 - 3 分钟戒烟咨询能够改善戒烟率¹
 - 评估患者是否愿意在指定时间范围内戒烟（例如 30 天）
 - 如果患者不愿意戒烟，讨论下列问题^{1 57}：
 - 戒烟原因（例如改善症状）
 - 不戒烟的风险（例如症状加重、发生合并症的风险增加、家庭成员暴露于二手烟的风险增加）
 - 戒烟的益处（例如能够改善健康、较好的自我形象、改善味觉和嗅觉、节省吸烟支出）
 - 可能遇到的障碍（例如戒断症状、体重增加）
 - 需要反复尝试以获得长期戒烟，吸烟是一种慢性、容易复发的情况
 - 帮助有意愿的患者戒烟²⁸
 - 协同药物治疗，设定戒烟日期
 - 酌情处方药物治疗
 - 参考现有循证指南，开始药物治疗⁵⁶
 - 指导患者清除家庭内所有烟草产品、避免二手烟暴露和避免饮酒（酒精会降低戒烟成效）
 - 预期的挑战
 - 鼓励患者获得家庭和朋友的支持
 - 提供宣教材料
 - 在 1 周、1 个月和每次患者就诊时进行随访

肺康复¹

- 针对患者制定个体化的多学科康复计划，包括锻炼、宣教、营养咨询和社会心理支持
- 患者通常每周参加 2 ~ 3 次治疗³³
- 已证实肺康复能够改善症状、运动能力、健康状态和医疗资源利用率^{58 59}
 - 改善稳定期疾病患者的生活质量和能力
 - 降低早期死亡率和因急性加重而住院后的再入院率⁶⁰
- B、C 和 D 组患者因为存在下列问题，适于肺康复：
 - 呼吸困难
 - 运动不耐受
 - 日常活动受限
 - 健康状态下降（即心脏异常、外周肌肉功能异常、体重减轻、肌肉萎缩和社会心理影响）
- 肺康复的组成部分
 - 运动训练
 - 耐力训练
 - 通常主要使用下肢肌肉进行有氧运动
 - 一般至少进行 30 分钟的有氧锻炼，至少 50% 的强度，每周 2 ~ 5 次，持续 6 ~ 12 周
 - 肺康复对运动耐力和劳力性呼吸困难的作用有运动量依赖性的特点
 - 力量训练
 - 耐力训练的补充
 - 主要针对与通气相关肌群的训练
 - 患者宣教
 - 疾病的解剖和生理学
 - 药物治疗和自行给药的技巧（例如雾化器、定量气雾吸入器、干粉吸入器、储雾罐）
 - 自我管理（包括了解何时与医务人员联系）
 - 呼吸指导（即缩唇呼吸、腹式呼吸）尤其是对重症患者可能有益
 - 指导活动计划的设计，保存体能
 - 安全旅行指导（即在飞行时的氧气需求）
 - 安全预警
 - 营养
 - 评估身体状况
 - 营养补充¹

- 一线策略是使患者的饮食能够满足因疾病或运动治疗导致的代谢需求的增加
- 每天分次补充高碳水化合物食物，以满足患者的需求
- 对于营养不良的患者，补充营养能够改善患者 6 分钟行走能力、呼吸肌的力量和总体状况⁶¹
- 由于维生素 D 可减少急性加重，因此建议重度维生素 D 缺乏患者补充维生素 D^{1 62}

○ 社会心理支持

- 压力管控和减少恐慌
- 制定合适的策略
- 对于在慢性病患者中常见的焦虑和抑郁进行评估
- 行为或心理干预和辅助措施，改善治疗依从性⁶³

免疫接种^{1 64 78}

- 适用于所有无禁忌证的 COPD 患者，可以降低感染诱发的急性加重的风险
 - 推荐每年流感高发季节到来之前接种当年流感疫苗
 - 可降低急性加重风险^{36 65}
 - 肺炎球菌疫苗
 - 能够降低社区获得性肺炎和 COPD 急性加重的发生⁶⁶
 - 60 岁及以上或存在包括 COPD 在内的肺炎链球菌感染高危因素的人群接种肺炎球菌多糖疫苗（23 价）[Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (23-valent), PPSV23]⁷⁸

氧疗

- 对于静息状态下出现低氧血症的患者，长期氧疗（每日超过 15 小时）能够改善运动耐力、睡眠和认知，也能够降低死亡率^{1 30}
 - 适用于 $\text{PaO}_2 < 7.3 \text{ kPa}$ （55 mmHg）（相当于血氧饱和度 88%）的患者⁶⁷
 - 有肺动脉高压、心力衰竭或红细胞增多时， PaO_2 为 7.5 kPa（55 mmHg）~ 7.9 kPa（59 mmHg）或氧饱和度为 89% 时就需要氧疗⁶⁷
 - 目标是在休息、睡眠和用力时保持血氧饱和度 $\geq 90\%$ ，需调整吸氧量以满足此目标
 - 避免氧饱和度升至 92% 以上⁹
 - 发现补充吸氧且氧饱和度 $\geq 93\%$ 的住院患者的死亡率更高，无论高碳酸血症或血液二氧化碳水平正常^{68 69}
 - 吸氧方法包括：
 - 双鼻导管持续吸氧（最常用）

- 储氧面罩
- 储氧罐套管
- 按需输送或脉冲输送的给氧装置
- 经气管导管
- 重度劳力性低氧血症患者可处方动态吸氧⁶⁷
 - 对于在家以外活动的患者，建议使用便携式液态氧，患者在运动时需要超过 3 L/min 的持续吸氧
- 提示不要过度吸氧，否则会减少呼吸兴奋并导致 CO₂潴留
 - 在开始吸氧或改变吸氧流量后 30 ~ 60 分钟，检测动脉血气，如果意识障碍加重，也需要检测¹

机械通气支持¹

- 无创通气治疗
 - 可以使用双水平气道正压通气（bi-level positive airway pressure, BPAP）或连续气道正压（continuous positive airway pressure, CPAP）和压力支持通气^{31 70}
 - 长期夜间无创通气适用于出现高碳酸血症的稳定期 COPD（静息 PaCO₂>45 mmHg）⁷¹
 - 可与长期氧疗联合使用
 - 证据提示可延长生存期和提高运动耐力
 - CPAP
 - 适用于有睡眠呼吸暂停的 COPD
 - 建议出现高碳酸血症的慢性稳定期 COPD 患者在开始长期无创通气前筛查阻塞性睡眠呼吸暂停⁷¹

姑息治疗¹

- 适用于晚期疾病患者⁷²
- 对于濒死患者以及预计生存时间不超过 6 个月的患者，需给予临终关怀
- 目标是改善功能、提高生活质量、减轻痛苦并提供情感和精神支持

手术治疗

肺大疱切除术¹

一般说明

- 切除不能进行气体交换的肺大疱，减少对周围肺组织的压迫
- 成功的手术能够改善患者气流受限、减少呼吸困难、增加运动耐力和改善健康相关生活质量

适应证

- 大疱性肺气肿伴巨型肺大疱，导致严重呼吸困难

禁忌证

- 存在严重合并症、肺动脉高压和（或）影像学检查显示肺大疱边界不清

肺减容术¹

一般说明

- 切除部分肺实质，能够减少过度充气，增加呼吸肌的工作效率
- 对于部分经认真筛选的患者，肺减容术能够改善气流、减少呼吸困难、增加运动耐力、改善健康相关生活质量和延长生存期

适应证

- 存在严重的、主要累及肺上叶的肺气肿，经肺康复后运动耐力仍然较差

禁忌证

- 存在不适合手术的严重合并症、肺动脉高压、冠状动脉严重病变、严重肥胖或严重恶病质

肺移植¹

一般说明

- 手术切除病变或衰竭肺组织，使用供体器官替代（单侧或双侧肺）
- 成功的手术能够改善气流、增加运动耐力和明显改善健康相关生活质量
- 肺移植后中位生存期为 5.5 年¹
- 需要长期免疫抑制治疗，可使患者发生感染和恶性肿瘤的风险增加

适应证

- 满足下列条件的极重度 COPD：
 - $FEV_1 < 25\%$
 - $PaO_2 < 7.3 \text{ kPa}$ （55 mmHg）
 - 需要长期氧疗，仍有 PaO_2 进行性下降
 - 肺动脉压持续升高

禁忌证

- 绝对禁忌证：
 - 在过去 6 个月内出现物质成瘾
 - 严重胸部肌肉骨骼疾病
 - 肾功能不全
 - 在过去 2 年内发生恶性肿瘤
 - HIV 感染

- 乙型肝炎抗原阳性
- 丙型肝炎，且活检证实存在肝脏受损
- 相对禁忌证：
 - 双侧移植>60 岁
 - 单侧移植>65 岁
 - 有症状的骨质疏松症
 - 口服泼尼松>20 mg/d
 - 需要有创机械通气
 - 真菌定植
 - 社会心理问题

合并症

- 心血管疾病
 - 缺血性心脏病¹
 - 对于同时患有缺血性心脏病的 COPD 患者，COPD 急性加重期发生心肌受损的风险增加
 - 无论是否伴有 COPD，需根据标准推荐治疗缺血性心脏病
 - 心脏选择性 β_1 受体阻滞剂适用于近期发生心肌梗死等适应证的患者¹¹
 - 心力衰竭
 - 存在于 20% ~ 70% 的 COPD 患者¹
 - 对于 COPD 患者，推荐使用心脏选择性 β_1 受体阻滞剂治疗心力衰竭¹¹
 - 尚无证据显示，使用选择性 β_1 阻滞剂治疗心力衰竭对 COPD 患者有害，此药能够改善心力衰竭患者的生存期¹
 - 房颤
 - 是 COPD 患者常见的一种心律失常，与 FEV₁负相关¹
 - 长效 β_2 受体激动剂不会增加房颤的风险，建议慎用短效 β_2 受体激动剂¹
 - 高血压¹
 - 最常见的合并症之一，对预后有潜在影响
 - 两种疾病都可以根据标准推荐进行治疗；但是，应避免使用 β 受体阻滞剂¹¹
- 骨质疏松症¹
 - COPD 合并骨质疏松与总体健康状态和预后差有关
 - 骨质疏松与肺气肿的关系比慢性支气管炎的关系更密切
 - 骨质疏松与低 BMI 和营养不良有关

- 如有可能，避免反复使用全身性糖皮质激素治疗急性加重，因为会加重骨质疏松症
- 胃食管反流¹
 - COPD 急性加重的一个独立危险因素
 - 质子泵抑制剂可能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
 - 需要使用抗生素治疗急性加重时，可能需要更长期及更积极的抗生素治疗
- 肺癌
 - COPD 患者死亡的常见原因，尤其是有肺气肿改变的患者¹
 - COPD 可能限制肺癌的手术选择
- 呼吸系统感染
 - 呼吸道感染常见于 COPD 患者，呼吸道感染会诱发疾病的急性加重
 - 大环内酯类抗生素增加血清茶碱浓度，患者有茶碱中毒的风险
 - 吸入性糖皮质激素治疗导致肺炎发生风险增高；反复发生肺炎的患者，应至少暂时中断吸入性糖皮质激素的治疗¹
- COVID-19⁷³
 - 感染 SARS-CoV-2 的 COPD 患者发生需要入住 ICU 或机械通气并导致死亡的严重呼吸综合征的风险增加
 - 在流行期间继续常规使用 COPD 的维持药物，如果适用于治疗急性加重，可以开始全身糖皮质激素治疗
 - 由于有形成病毒气溶胶的风险，COVID-19 患者应避免使用雾化药物
 - 《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》提供了 COVID-19 指南网页⁷⁴
- 糖尿病¹
 - 与预后较差有关
 - 按照常规建议进行治疗
- 阻塞性睡眠呼吸暂停¹
 - 合并两种疾病的患者的预后比一种疾病的患者更差
 - 有合并症的患者，血氧饱和度下降较常见、睡眠时低氧血症及高碳酸血症持续的时间较长、较容易出现心律失常及发生肺动脉高压
- 焦虑和抑郁¹
 - 与预后差、健康状态差、吸烟、年轻、女性、咳嗽和低 FEV₁ 相关
 - 肺康复，尤其是运动锻炼，对缓解抑郁和焦虑有积极作用

特殊人群

- 手术患者
 - COPD 使术后发生肺部并发症的风险增加，并可通过以下因素导致急性呼吸衰竭和（或）COPD 的进展：
 - 肺不张
 - 增加气流受限
 - 呼吸系统感染
 - 导致 COPD 患者手术风险增加的因素包括：
 - 总体健康状态较差
 - 吸烟
 - 高龄
 - 肥胖
 - 疾病严重程度
 - 外科手术前注意事项：
 - 在急性加重期进行手术会增加风险；如果可能，延期手术
 - 切口越靠近膈肌，发生肺部并发症的风险越高
 - 局部麻醉比全身麻醉风险更小；如有可能，使用局部麻醉

监测

- 定期随访十分重要，特别是对于接受药物治疗的患者
- 每次就诊时，需询问患者的症状（可以使用症状评估工具），可能需要临时治疗¹
- 每年复查肺通气功能，但如果出现肺功能快速下降，增加复查频率¹

并发症和预后

并发症

- 肺动脉高压
 - 可在疾病晚期发生
 - 可导致肺心病
- 肺心病
 - 右心室肥厚和功能障碍（导致右心衰）
 - 体征包括：肝肿大、颈静脉怒张、下肢水肿、肺动脉第二音亢进

- 肋骨骨折
 - 与咳嗽相关
 - 有时无症状，但通常引起疼痛、呼吸受限，并可导致肺炎

预后

- 预后取决于多种因素，与不良预后相关的因素包括¹:
 - 高龄
 - 低 BMI
 - 心血管和呼吸系统合并症
 - 是否有需要紧急住院治疗的急性加重
 - 急性加重需要紧急住院治疗，并且需要长期氧疗
 - 继续暴露于烟草烟雾或其他致病物质

筛查和预防

筛查

高危人群

- 由于 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症而具有明显家族病史的白种人人群⁴

筛查检查

- 由于 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症而具有 COPD 家族史的患者应检测血清 α_1 -抗胰蛋白酶水平
- 目前不推荐使用测肺活量的方法对无症状吸烟者进行筛查⁷⁵

预防

- 戒烟是预防 COPD 最有效的措施⁷⁵
- 避免颗粒、气体、职业和环境暴露

参考文献

- 1: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2021 Report. GOLD website. Published 2021. Accessed September 28, 2021. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMv.pdf
- 2: Cazzola M et al: Pharmacological treatment and current controversies in COPD. F1000Res. 8, 2019
- 3: Akinbami LJ et al: Chronic obstructive pulmonary disease among adults aged 18 and over in the United States, 1998-2009. NCHS Data Brief. (63):1-8, 2011

-
- 4:** Alpha₁-Antitrypsin Deficiency. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. Updated April 18, 2013. Edited September 19, 2019. Accessed September 28, 2021. <https://www.omim.org/entry/613490>
- 5:** Dummer J et al: Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency: a position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 25(3):321-35, 2020
- 6:** Matrix Metalloproteinase 12; MMP12. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. Updated January 26, 2010. Edited August 9, 2012. Accessed September 28, 2021. <https://www.omim.org/entry/601046>
- 7:** Hedgehog Interacting Protein; HHIP. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. Updated July 1, 2013. Edited January 11, 2021. Accessed October 3, 2021. <https://www.omim.org/entry/606178>
- 8:** Anderson B et al; for the Institute for Clinical Systems Improvement: Health Care Guideline: Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 10th ed. ICSI website. Updated January 2016. Accessed September 28, 2021. <https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/01/COPD.pdf>
- 9:** Yang IA et al: The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021. Version 2.63, COPD-X Plan website. Updated February 2021. Accessed September 28, 2021. <https://copdx.org.au/copd-x-plan/>
- 10:** McGeachie MJ: Childhood asthma is a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 17(2):104-9, 2017
- 11:** US Department of Veterans Affairs: VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Version 3.0. Published April 2021. Accessed September 28, 2021. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/copd/VADoDCOPDCPGFinal508.pdf>
- 12:** Horita N et al: Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2:CD012066, 2017
- 13:** Rodrigo GJ et al: LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 12:907-22, 2017
- 14:** Nici L et al: Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 201(9):e56-69, 2020
- 15:** Bourbeau J et al: Benefit/risk profile of single-inhaler triple therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 16:499-517, 2021
- 16:** Rabe KF et al: Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 383(1):35-48, 2020
- 17:** Lipson DA et al: FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 196(4):438-46, 2017

- 18:** Koarai A et al: Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 22(1):183, 2021
- 19:** Janjua S et al: Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 5:CD002309, 2020
- 20:** Janjua S et al: Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1:CD013198, 2021
- 21:** Smith D et al: British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax.* 75(5):370-404, 2020
- 22:** Bourbeau J et al: Canadian Thoracic Society clinical practice guideline on pharmacotherapy in patients with COPD--2019 update of evidence. *Can J Respir Crit Care Sleep Med.* 3(4):210-32, 2019
- 23:** Poole P et al: Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 5:CD001287, 2019
- 24:** Cazzola M et al: Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 24(137):451-61, 2015
- 25:** Cazzola M et al: Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD.* 14(5):552-63, 2017
- 26:** Chalmers JD et al: Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J.* 55(6), 2020
- 27:** van Eerd EA et al: Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 8:CD010744, 2016
- 28:** Agency for Healthcare Research and Quality: Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. AHRQ website. Published 2008. Reviewed February 2020. Accessed September 28, 2021. <https://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/tobacco/index.html>
- 29:** National Institute for Health and Care Excellence: Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Over 16s: Diagnosis and Management. NICE guideline NG115. NICE website. Published December 5, 2018. Updated July 26, 2019. Accessed September 28, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>
- 30:** Jacobs SS et al: Optimizing home oxygen therapy: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc.* 15(12):1369-81, 2018
- 31:** Ergan B et al: European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J.* 54(3), 2019
- 32:** Xu W et al: Bronchoscopic lung volume reduction procedures for emphysema: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 99(5):e18936, 2020
- 33:** Agrawal R et al: Update on management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis.* 11(suppl 14):S1800-9, 2019
- 34:** Cheyne L et al: Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 9:CD009552, 2015

-
- 35:** Koarai A et al: Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 20(1):111, 2020
- 36:** 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
- 37:** Wise RA et al: Effect of aclidinium bromide on major cardiovascular events and exacerbations in high-risk patients with chronic obstructive pulmonary disease: the ASCENT-COPD randomized clinical trial. *JAMA.* 321(17):1693-701, 2019
- 38:** LaForce C et al: Long-term safety of tiotropium/olodaterol Respimat in patients with moderate-to-very severe COPD and renal impairment in the TONADO studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 13:1819-31, 2018
- 39:** Oba Y et al: Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 71(1):15-25, 2016
- 40:** Scott DA et al: Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 15:145, 2015
- 41:** Farne HA et al: Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 10:CD008989, 2015
- 42:** Maqsood U et al: Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD012930, 2019
- 43:** Oba Y et al: Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 12:CD012620, 2018
- 44:** Chen CY et al: LABA/LAMA fixed-dose combinations versus LAMA monotherapy in the prevention of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 14:1753466620937194, 2020
- 45:** Ni H et al: Combined aclidinium bromide and long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 12:CD011594, 2018
- 46:** Maltais F et al: Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur Respir J.* 53(3), 2019
- 47:** Shin SH et al: Stable clinical course of chronic obstructive pulmonary disease patients in the era of double bronchodilator therapy: a single referral center experience. *J Clin Med.* 9(8), 2020
- 48:** Parkin L et al: Is the use of two versus one long-acting bronchodilator by patients with COPD associated with a higher risk of acute coronary syndrome in real-world clinical practice? *BMJ Open Respir Res.* 8(1), 2021
- 49:** Kew KM et al: Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD010844, 2014

-
- 50:** Poole P et al: Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 7:CD001287, 2015
- 51:** Rogliani P et al: Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res.* 20(1):104, 2019
- 52:** Calverley PM et al: Effect of erdosteine on COPD exacerbations in COPD patients with moderate airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 14:2733-44, 2019
- 53:** Hooper C et al: The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 3(4):659-69, 2008
- 54:** Herath SC et al: Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 10:CD009764, 2018
- 55:** Han MK et al: Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 189(12):1503-8, 2014
- 56:** Leone FT et al: Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 202(2):e5-31, 2020
- 57:** Tashkin DP et al: Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 103(7):963-74, 2009
- 58:** Poot CC et al: Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 9:CD009437, 2021
- 59:** McCarthy B et al: Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2:CD003793, 2015
- 60:** Rysør CK et al: Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 18(1):154, 2018
- 61:** Ferreira IM et al: Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 12:CD000998, 2012
- 62:** Jolliffe DA et al: Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax.* 74(4):337-45, 2019
- 63:** Janjua S et al: Interventions to improve adherence to pharmacological therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 9:CD013381, 2021
- 64:** Varkey JB et al: Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Curr Opin Pulm Med.* 15(2):90-9, 2009
- 65:** Kopsaftis Z et al: Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 6:CD002733, 2018
- 66:** Walters JA et al: Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 1:CD001390, 2017
- 67:** Jacobs SS et al: Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 202(10):e121-41, 2020

-
- 68:** Echevarria C et al: Oxygen therapy and inpatient mortality in COPD exacerbation. *Emerg Med J.* 38(3):170-7, 2021
- 69:** Anderson J et al: Evaluation of inpatient oxygen therapy in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J.* 51(5):654-9, 2021
- 70:** Kirkland L: Noninvasive Positive-Pressure Ventilation. Technology Traps column. ACP Hospitalist website. Published September 2010. Accessed January 11, 2021.
<http://www.acphospitalist.org/archives/2010/09/tech.htm>
- 71:** Macrea M et al: Long-term noninvasive ventilation in chronic stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 202(4):e74-87, 2020
- 72:** Sorathia L: Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am.* 103(3):517-26, 2019
- 73:** Deslée G et al: Chronic obstructive pulmonary disease and the COVID-19 pandemic: reciprocal challenges. *Respir Med Res.* 78:100764, 2020
- 74:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: GOLD COVID-19 guidance. GOLD website. Accessed September 28, 2021. <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>
- 75:** van der Molen T et al: Primary prevention of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Proc Am Thorac Soc.* 6(8):704-6, 2009
- 76:** 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南（2018 年）. *中华全科医师杂志.* 17(11): 856-870, 2018
- 77:** 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）. *中华健康管理学杂志.* 10(2):88-95, 2016
- 78:** 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组等. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）. *中华结核和呼吸杂志.* 44(3): 170-205, 2021