

2020年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读

卢敏贞¹, 高兴林^{1,2*}

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广州 510000; 2. 广东省人民医院 呼吸与危重症医学科 广东省医学科学院 广东省老年医学研究所, 广州 510080

【摘要】慢性阻塞性肺疾病(COPD)是全球发病率和死亡率最高的疾病之一。慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)最初于1998年启动,目的是根据最新的研究成果制定COPD的全球管理策略。GOLD 2020版指南内容整体变动不大,更新要点有:①增加危险因素的新依据,包括空气污染、固体燃料、职业暴露等;②取消哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)的概念,强调哮喘和COPD是2个不同的疾病;③增加开始使用吸入性糖皮质激素治疗时需要考虑的因素,如急性加重史、嗜酸性粒细胞水平、有无合并哮喘等;④改进非药物治疗的流程;⑤明确COPD急性加重期的诊断,当考虑患者为COPD急性加重时,需与肺栓塞、肺炎、胸腔积液、心源性肺水肿等疾病相鉴别。及时、全面地学习每年GOLD的更新内容,有助于指导基层医师的临床实践及未来对COPD的进一步探索研究。COPD的定义和概述、诊断与初始评估、预防和维持治疗、稳定期的管理、急性加重期的管理、合并症等方面对GOLD 2020进行解读。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病全球倡议;慢性阻塞性肺疾病;吸入性糖皮质激素;药物治疗

【中图分类号】 R571

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)01-0017-05

Doi: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2021. 01. 004

Updated interpretation of the global initiative for chronic obstructive lung disease 2020

LU Min-zhen¹, GAO Xing-lin^{1,2*}

1. the Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510000, China; 2. Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Institute of Geriatric Medicine, Guangzhou 510080, China

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全球发病率和死亡率最高的疾病之一。1998年全球慢性阻塞性肺疾病倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)启动,目的是根据最新的研究成果制定COPD的全球管理策略。2001年COPD诊断、治疗及预防全球策略首次发布,至今已进行了4次大修订及数次更新。GOLD 2020是在GOLD 2017的基础上进行的第3次更新,新增2018年1月至2019年7月发表的文献共62篇。GOLD 2020与GOLD 2019相比整体变动不大,COPD的基本诊治原则没有改变,其中值得重点关注的几点更新内容为:①增加COPD危险因素新证据;②取消哮喘-慢性阻塞性肺

疾病重叠(asthma-COPD overlap, ACO)的概念;③增加开始使用吸入性糖皮质激素治疗需要考虑的因素;④改进非药物治疗的流程;⑤明确COPD急性加重的诊断^[1]。本文拟对GOLD 2020主要更新要点进行解读。

1 慢性阻塞性肺疾病的定义和概述

2020版GOLD对COPD的定义略有修改,首次强调了宿主因素和合并症对COPD患者的影响:COPD是一种常见的、可以预防和治疗的异质性疾病,一般是由长期接触有毒颗粒或气体引起的气道和(或)肺泡异常所致,并受到宿主因素(如肺发育异常)

*通信作者:高兴林, E-mail: xinglingao@hotmail.com

的影响,以气流受限及持续的呼吸道症状为主要特征,严重的合并症可能增加COPD患者的致残率和死亡^[2]。GOLD 2020依旧强调COPD疾病进展的核心机制是炎症损伤,炎症损伤引起小气道狭窄、肺实质破坏和肺结构性改变,最终引起肺弹性回缩能力下降。

吸烟是COPD的首要危险因素,其他危险因素还有环境暴露(如空气污染和室内生物燃料)和宿主易感性(如肺发育异常和基因多态性)。GOLD 2020增加了COPD危险因素的新证据,其中包括空气污染、固体燃料、职业暴露和铜绿假单胞菌定植。①职业暴露:在非吸烟非哮喘人群中,雕刻家、园丁、烟草商、塑料加工者、仓库工人、农民等6类职业COPD的发病风险较其他职业增高,提示应关注职业暴露及加强预防措施^[3];②固体燃料:与烹饪相关的固体燃料(如木柴、农作物残梗、煤等)与非吸烟者重大呼吸系统疾病的发病和死亡风险较高相关,改用清洁燃料、使用通风炉灶者可降低相关风险^[4];③空气污染:英国1项研究表明,COPD患病率与高PM_{2.5}、高可吸入颗粒物(PM₁₀)和高NO₂浓度相关^[5],证明了环境空气污染与COPD患病率增加相关;④铜绿假单胞菌定植:丹麦1项研究表明,铜绿假单胞菌定植可作为因COPD急性加重而住院及全因死亡率增加的独立预测因素,但能否使用抗菌药物来降低这种风险目前尚无定论^[6]。

2 慢性阻塞性肺疾病诊断与初始评估

本章核心与GOLD 2019一致,COPD的诊断需根据患者的症状和危险因素并通过肺功能检查进行明确。初始评估包括评估患者的呼吸困难症状、气流受限严重程度、发生急性加重的风险和合并症,然后根据症状、急性加重风险将患者分为A、B、C、D 4个组别。本章节最主要的更新点是取消ACO的概念、强调生物标志物对COPD患者的临床指导意义。

GOLD 2020明确提出取消ACO的概念,而更加强调哮喘和COPD是2个不同的疾病,虽然这2个疾病具有某些相似的临床特征,包括嗜酸性粒细胞增多、通气功能一定程度上可逆等,同一个体有可能同时存在这2种疾病。如果怀疑哮喘和COPD合并存在难以区别,应先遵循哮喘指南治疗,但针对患者COPD

的治疗也是必要的^[1]。

GOLD 2020强调生物标志物在COPD中的重要作用。生物标志物一般是指可以标记系统、器官、组织、细胞及亚细胞结构或功能的改变的生化指标,可作为正常生物学、致病过程或对治疗干预的反应的指标,以能够客观测量及评价为特征^[7]。GOLD 2020主要提到的生物标志物包括C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、降钙素原(procalcitonin,PCT)及血嗜酸性粒细胞(eosinophilia,EOS)。CRP和PCT在COPD急性加重期可指导抗菌药物的使用,而EOS在以下2个方面具有指导意义:①用于预测COPD急性加重风险;②用于评估患者使用吸入性糖皮质激素治疗能否获益。

3 慢性阻塞性肺疾病预防和维持治疗

COPD预防的关键是戒烟。最初电子烟(e-cigarettes)被推广为一种戒烟方法,因其可以减轻烟草戒断症状。然而GOLD 2020除了不认同电子烟的戒烟作用,还增加了电子烟相关肺损伤的概念,引用多项与使用电子烟相关的不良事件报道,包括严重的急性肺损伤、肺出血、嗜酸粒细胞肺炎等肺部异常。虽然有研究显示,激素治疗对电子烟相关肺损伤可能有一定的效果,但目前暂无具体的临床治疗建议^[7]。

对于COPD的维持治疗,核心内容与GOLD 2019一致,GOLD 2020提供了更多新的支持证据,重点是强调在使用1种或2种长效支气管舒张剂的基础上联合使用吸入型糖皮质激素(inhaled corticosteroid,ICS)的推荐意见^[8]。强烈支持使用:①急性加重住院史(已经接受了恰当的长效支气管舒张剂维持治疗仍有急性加重);每年中度急性加重次数≥2次(已经接受了恰当的长效支气管舒张剂维持治疗仍有急性加重);③嗜酸性粒细胞>300个/μL;④哮喘史或现症哮喘。考虑使用:①每年1次中度急性加重(已经接受了恰当的长效支气管舒张剂维持治疗仍有急性加重);②嗜酸性粒细胞100~300个/μL。反对使用:①反复肺炎;②嗜酸性粒细胞<100个/μL;③分枝杆菌感染史。建议中值得注意的是,嗜酸性粒细胞是一个连续变量,数值可能出现波动,上述值代表的是近似的截点。

在其他药物治疗方面, GOLD 2020 提供了新的支持证据, 对临床治疗更有指导意义。

3.1 茶碱联合吸入型糖皮质激素

茶碱在中国 COPD 患者中的应用十分普遍, 但一项研究表明, 与安慰剂相比, 使用 ICS 联合低剂量茶碱治疗不能降低 COPD 急性加重发生率^[9]。

3.2 双支气管扩张剂还是吸入型糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂

一项研究表明, 与对照组噻托溴铵或沙美特罗联合丙酸氟替卡松相比, 双支气管扩张剂乌美溴铵联合维兰特罗能持续改善患者肺功能, 并且无新增的不良事件^[10]。在 COPD 的临床治疗中, 究竟是选择双联支气管扩张剂还是 ICS 联合长效 β_2 受体激动剂(long-acting β_2 -agonist, LABA)? 英国一项队列研究结果似乎给出了答案, 在 COPD 治疗的临床实践中, 双支气管扩张剂在预防 COPD 急性加重方面与 ICS 联合 LABA 疗效相当, 但双支气管扩张剂发生重症肺炎的几率较低^[11]。

3.3 三联疗法

三联疗法是指长效抗胆碱能药物(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)、LABA、ICS 联合使用。三联疗法在症状严重、有中至极重度气流受限以及急性加重风险较高的 COPD 患者中有较大优势, 除了能进一步降低急性加重风险, 还能改善患者的症状、肺功能和生活质量^[12]。一项对重度至极重度 COPD 患者的事后分析显示, 与不使用 ICS 治疗相比, 三联疗法发生急性加重致死事件的风险降低, 但差异未达到统计学意义^[13]。新增的一项 KRONOS 研究^[14]中, 纳入标准不要求既往有急性加重史, 结果显示在肺功能获益方面三联药物治疗(布地奈德/格隆溴铵/福莫特罗气雾剂)优于 ICS/LABA(布地奈德/福莫特罗气雾剂或布地奈德/福莫特罗干粉), 在急性加重风险获益方面三联药物治疗优于双支气管扩张剂[格隆溴铵/福莫特罗气雾剂(GFF MDI)]。该研究结果表明无论是否有急性加重病史, 三联药物治疗都有可能获益, 而且耐受性较好。

3.4 其他药物治疗

3.4.1 黏液溶解剂和抗氧化剂 一项荟萃分析提示, 黏液溶解剂和抗氧化剂可以起到降低 COPD 急性加重风险的作用^[15], 临床效果为: 厄多司坦> 羧甲司

坦>N 乙酰半胱氨酸(NAC)^[16]。

3.4.2 营养支持 一项荟萃分析表明, 补充维生素 D 可以降低基线 25-羟基维生素 D 水平低于 25 nmol/L 的 COPD 患者发生中度以上急性加重的比例。维生素 D 的服用方法有 3 种: ①每月给予 1 次 2.5 mg (100 000 IU); ②每 2 个月给予 1 次 3 mg (120 000 IU); ③每日 1 次口服 30 μ g (1200 IU)^[17]。在营养不良的患者中, 维生素 C 和 E、锌、硒等抗氧化剂可显著改善 COPD 患者的 6 min 步行测试、呼吸肌力量及健康状况^[18]。

3.4.3 生物制剂 对抗 IL-5 单克隆抗体(美泊利单抗)^[19]和抗 IL-5 受体 α 抗体(贝那利珠单抗)^[20]的研究显示, 已采取高强度吸入疗法但仍有频繁发生急性加重且嗜酸粒细胞计数 ≥ 220 个/ mm^3 的 COPD 患者, 使用生物制剂治疗后急性加重的发生率降低了 15%~20%, 但在不同的研究中存在结果差异, 且效果不都具有统计学意义。

3.5 非药物治疗

GOLD 2020 仍然强调非药物治疗的重要性。

3.5.1 肺康复治疗与健康指导 肺康复治疗适用于大部分 COPD 患者, 并且在至重度患者中获益最明显^[21-22]。COPD 患者常伴有不同程度的焦虑、抑郁, 研究表明, 肺康复治疗可以改善患者的焦虑抑郁症状^[23]。一项队列研究结果表明, 居家康复与门诊康复对 COPD 患者生活质量的改善有相似作用, 但在改善患者运动能力方面, 门诊康复效果较明显。换句话说, 居家康复不能有效替代门诊康复^[24]。合适的健康指导可以提高患者的自我管理能力和对发生 COPD 急性加重而住院的患者, 出院时及早期开始健康指导, 可降低因病情急性加重再次住院的风险^[25]。

3.5.2 介入治疗 介入治疗适用于药物治疗效果不佳的重度肺气肿患者。美国一项研究纳入了 172 例年龄 ≥ 40 岁的重度异质性肺气肿患者, 比较单纯药物治疗与 SPIRATION 支气管活瓣系统(spiration valve system, SVS)联合药物治疗的安全性和有效性。结果表明, SPIRATION 支气管活瓣系统联合药物治疗组患者的严重胸腔不良事件的发生率较低、FEV1 的改善较明显。因此, GOLD 2020 将使用支气管活瓣治疗的证据级别由 B 级上升为 A 级^[26]。另一项针对 Zephyr 支气管镜活瓣(endbronchial, EBV)的研究发

现,在不存在或很少存在侧支通气的非均质性肺气肿患者中置入EBV 1年后,患者的运动耐力、呼吸困难程度、肺功能及生活质量等均较前有所改善,且安全性较高^[27]。

4 慢性阻塞性肺疾病稳定期的管理

GOLD 2020 新增了完整的 COPD 管理循环图,包括诊断、初始评估、初始治疗、随访评估和随访治疗调整,提高了临床实用性。首先应基于患者的肺功能、症状、急性加重史、危险因素及合并症对患者进行诊断和初始评估,并进行 GOLD 分组,以指导初始治疗。除了药物治疗,初始治疗还包括戒烟、疫苗接种、积极的生活方式和锻炼、患者自我管理教育等。COPD 稳定期患者还应进行随访评估,内容包括症状、急性加重次数、是否戒烟、有无其他危险因素、吸入治疗的技巧和依从性、体育活动和锻炼的情况等。根据随访评估结果,对药物或非药物治疗进行调整。

COPD 的初始及随访药物治疗与 GOLD 2019 一致,在此不再重复阐述。GOLD 2020 修改了非药物治疗的随访管理路径。若治疗效果满意,则维持原治疗并予以以下措施:①根据指南每年接种流感疫苗和其他推荐的疫苗;②进行自我管理教育;③评估患者是否戒烟及有无其他危险因素暴露;④确保坚持体育锻炼、充分的睡眠和健康饮食。如果初始治疗效果不理想,则应先确定首先需要治疗的目标:呼吸困难或急性加重,再根据确定的治疗目标,分别进行相应的非药物治疗策略调整。如果以改善呼吸困难为目标,建议患者进行自我管理教育并制定书面执行计划,内容包括肺康复项目、肺康复后维持锻炼的项目、气促和节省力量技巧、当发生急性加重时的应激管理策略。如果以减少急性加重为目标,建议患者进行个体化自我管理教育并制定书面执行计划,内容包括如何避免急性加重的诱发因素、如何监测症状的变化、在发生急性加重时如何获取专业帮助。

5 慢性阻塞性肺疾病急性加重期的管理

在本章节中 GOLD 2020 主要的更新内容是以表格的形式列出了 COPD 急性加重的鉴别诊断,提示应更加注重与 COPD 急性加重临床表现相似的疾病作

鉴别。当临床考虑诊断为 COPD 急性加重时,应注意完善相关检查进行以下疾病的鉴别诊断,①肺炎:完善 CRP、PCT 检查;②气胸、胸腔积液:完善胸片或肺部超声检查;③肺栓塞:完善 D-二聚体、下肢彩超、肺动脉增强 CT;④心源性肺水肿:完善心电图、心脏彩超和心肌酶谱检查;⑤心律失常:完善心电图检查。

其他更新内容还有:①支气管舒张剂雾化给药方法:GOLD 2020 提出在支气管舒张剂雾化治疗时,为避免氧气驱动给药增加 PaCO₂ 升高的潜在风险,应首选空气驱动给药^[28];②全身糖皮质激素治疗:COPD 急性加重时是否使用全身糖皮质激素治疗应权衡利弊,丹麦 1 项研究结果支持短疗程使用口服糖皮质激素治疗的有效性^[29],但即使是短期全身使用糖皮质激素,也会增加肺炎、败血症和死亡的风险^[30]。

6 慢性阻塞性肺疾病合并症

GOLD 2020 新增引文表明肺癌合并 COPD 患者的预后较差,且术后肺部并发症发生率更高^[31]。另一篇新增引文表明 COPD 患者自杀率显著增高,是非 COPD 患者的 1.9 倍,提示应关注 COPD 患者的心理治疗^[32]。

综上所述,GOLD 2020 更新内容包括 COPD 的危险因素、诊断与初始评估、预防与维持治疗、稳定期的管理等诸多方面。及时、全面地学习每年 GOLD 的更新内容,有助于指导基层医师的临床实践及未来对 COPD 的进一步探索研究。

【参考文献】

- [1] 陈亚红. 2020 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(12): 32-50.
- [2] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020 report [EB/OL]. (2019-11-12) [2020-10-18]. <https://goldcopd.org/gold-reports>.
- [3] De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, et al. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Bio-bank Cohort [J]. Eur Respir J, 2019, 54(1): 1900186.
- [4] Chan K H, Kurmi O P, Bennett D A, et al. Solid fuel use and risks of respiratory diseases: a cohort study of 280,000 Chinese never-smokers [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(3): 352-361.
- [5] Doiron D, de Hoogh K D, Probst-Hensch N, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-

- based UK Biobank study [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(1): 1802140.
- [6] Eklof J, Sorensen R, Ingebrigtsen T S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22 053 patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(2): 227–234.
- [7] Layden J E, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette use in illinois and wisconsin—final report [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 903–916.
- [8] Agusti A, Fabbri L M, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(6): 1801219.
- [9] 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.
- [10] Ray R, Tombs L, Naya I, et al. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: a pooled post hoc analysis of seven clinical trials [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 57: 101802.
- [11] Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness and safety of LABA-LAMA vs. LABA-ICS treatment of COPD in real-world clinical practice [J]. *Chest*, 2019, 155(6): 1158–1165.
- [12] 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.
- [13] Lipson D, Criner G, Day N, et al. Reduction in the risk of all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol compared to umeclidinium/vilanterol in IMPACT including previously missing or censored vital status data [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199: 7344.
- [14] Ferguson G T, Rabe K F, Martinez F J, 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 Resp Med*, 2018, 6(10): 747–758.
- [15] Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 5: CD001287.
- [16] Rogliani P, Matera M G, Page C, et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdoesteine, carbocysteine and N-acetylcysteine [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 104.
- [17] Jolliffe D, Greenberg L, Hooper R, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and metaanalysis of individual participant data from randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2019, 74(4): 337–345.
- [18] Gouzi F, Maury J, Heraud 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.
- [19] Pavord I D, Chanez P, Criner G J, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1613–1629.
- [20] Criner G J, Celli B R, Brightling C E, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1023–1034.
- [21] Alison J A, McKeough Z J, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines [J]. *Respirology*, 2017, 22(4): 800–819.
- [22] Coultas D, Jackson B E, Russo R, et al. Homebased physical activity coaching, physical activity, and health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(4): 470–478.
- [23] Gordon C S, Waller J W, Cook R M, 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.
- [24] Nolan C, Kalliaraju D, Jones S E, et al. Home versus outpatient pulmonary rehabilitation in COPD: a propensity-matched cohort study [J]. *BMJ*, 2019, 74(10): 996–998.
- [25] Benzo R, Vickers K, Novotny P, et al. Health coaching and COPD rehospitalization: a randomized study. [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(6): 672–680.
- [26] Criner G, Delage A, Voelker K, et al. Improving lung function in severe heterogeneous emphysema with the spiration (R) valve system (EMPROVE): a multicenter, openLabel, randomized, controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(11): 1354–1362.
- [27] Criner G J, Sue R, Wright S, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIB-ERATE) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(9): 11511164.
- [28] 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.
- [29] Sivapalan P, Ingebrigtsen T S, Rasmussen D B, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67000 patients with COPD followed for 12 months [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2019, 6(1): e000407.
- [30] Waljee A K, Rogers M A, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2017, 357: 1415.
- [31] Lin H, Lu Y, Lin L, et al. Does chronic obstructive pulmonary disease relate to poor prognosis in patients with lung cancer?: a Meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(11): e14837.
- [32] Sampaio M S, Vieira W A, Bernardino I M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Respir Med*, 2019, 151(2019): 11–18.