

《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》2021年版更新解读

李思其¹, 高兴林^{1,2*}

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广州 510280; 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】慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)的目标是根据已发表的最新研究结果制订慢性阻塞性肺疾病(COPD)的防治管理推荐指南。GOLD已在全球范围内被医疗保健专业人员用作“战略文件”,对临床实践指导方面有不可替代的影响,GOLD 2021年版增加了2019年1月至2020年7月244篇参考文献,与2020年版相比较,主要变化是增加了第7章新型冠状病毒肺炎(COVID-19)和COPD的管理要点,并提及世界卫生组织关于中低收入国家COPD筛查干预的基本措施。本文按章节对GOLD 2021年版更新要点进行解读。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病全球倡议;慢性阻塞性肺疾病;新型冠状病毒肺炎

【中图分类号】 R571

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)05-0036-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.008

Updated interpretation of the global initiative for chronic obstructive lung disease 2021

LI Si-qi¹, GAO Xing-lin^{1,2*}

1. the Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510280, 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慢性病之一,给人类健康及社会经济带来了沉重的负担。慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)是COPD诊治的指导文件,其依据全世界范围内COPD研究的进展不断进行更新。GOLD 2021年版于2020年11月17日发布,总体来说,GOLD 2021年版关于慢性阻塞性肺疾病的定义、诊断、评估、初始治疗和随访期管理与GOLD 2020年版相同,重要的变化之处在于增加了世界卫生组织关于中低收入国家COPD筛查干预的基本保健措施,特别是增加了第7章“新型冠状病毒疫情防控期间慢性阻塞性肺疾病患者的管理”^[1-3],本文对GOLD 2021年版更新要点进行解读。

1 慢性阻塞性肺疾病的定义与概述

GOLD 2021年版中关于COPD的定义与GOLD 2020年版相同^[1-2],即慢性阻塞性肺病是一种常见的可预防和可治疗的疾病,以持续的呼吸道症状和气流受限为特征,通常由长期暴露于有害颗粒或气体所引起气道和(或)肺泡异常所致。危险因素包括环境暴露(吸烟、生物燃料暴露、空气污染等)及宿主因素(基因异常、肺发育异常和衰老等)。

更新版指南中强调了 α -1抗胰蛋白酶遗传缺陷(宿主因素)及生物燃料(环境暴露因素)对COPD患病的影响。 α -1抗胰蛋白酶缺乏多见于欧洲高加索后裔人群,一篇包含20项针对欧洲人群研究的系统评价指出:欧洲人群中0.12%(0.08%~0.24%)的COPD患者存在 α -1抗胰蛋白酶缺乏的PiZZ基因型,具体发病率因地区不同而异^[4]。GOLD 2021年

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

版还指出,虽然目前仍然缺乏与生物燃料有关的COPD研究^[5],针对中国280 000名非吸烟成人的调查显示:用于烹饪的固体燃料(如煤炭、木材等)会造成家庭空气污染,这与急性和慢性呼吸道疾病的较高入院和死亡风险相关联,不吸烟人群使用更清洁的烹饪燃料(如电力、煤气)或减少暴露可能会降低COPD的患病风险^[6]。

2 慢性阻塞性肺疾病的诊断和初步评估

GOLD 2021年版指出,COPD诊断需综合考虑症状表现、危险因素及借助肺功能检查进行确定。需对COPD气流受限严重程度、症状的性质和严重程度、急性加重风险以及合并症进行初步评估。依据症状、急性加重风险,可将患者分为A、B、C、D共4组,针对不同的组别采取不同的治疗策略。以上要点与GOLD 2020年版所述相同。

GOLD 2021年版增加了对COPD合并症严重后果的关注,其中抑郁在COPD患者中很常见,并且与健康状况较差、病情加重和急诊入院风险增加相关^[7]。这表明在初级保健中开发和部署预防策略、及时发现并据病情采取干预措施,有利于促进COPD患者的身心健康。

另外,GOLD 2021年版首次提及世界卫生组织关于COPD基本诊断要点^[8]:①既往诊断COPD;②长期大量吸烟史,即每天>20支香烟,持续>15年;③长期密闭环境化学燃料暴露史,或长时间职业粉尘接触史;④40岁以后发病;⑤症状缓慢进行性加重;⑥长期咳嗽、咳痰,逐渐出现呼吸困难;⑦症状持续存在,日间变异小。如符合上述条件,需考虑COPD诊断可能。可进一步完善呼气峰流速测定:吸入短效 β_2 受体激动剂沙丁胺醇2喷15 min后重复测定,如果呼气峰流速改善<20%,则考虑COPD诊断可能性大。

世界卫生组织认为,如果条件允许,应测定呼气峰流速和氧饱和度。也可根据呼吸困难程度判断COPD严重程度,中度定义为正常活动时出现呼吸困难,休息时出现呼吸困难则考虑为重度。

值得注意的是,世界卫生组织并未建议在中低收入国家推行常规肺功能检查[第一秒用力呼气量/用力肺活量,(forced vital capacity rate of one second/

forced vital capacity, FEV₁/FVC)]的诊断标准,这或许与呼气峰流速测量更为简便易行相关。尽管呼气峰流速测量具有很好的敏感性,但特异性较差限制了其作为可靠的诊断手段,因此,如条件允许,仍建议行肺计量检查。

3 慢性阻塞性肺疾病的预防和维持治疗

3.1 戒烟

戒烟是COPD防控的关键。目前,电子烟作为戒烟辅助手段的有效性和安全性仍存在争议。电子烟提供了可汽化且可计量的尼古丁吸入,目前在戒烟者及从未吸烟的年轻人中使用率呈上升趋势。电子烟包含多种化学物质,其使用可能导致严重肺损伤甚至死亡。实验室数据表明,某些电子烟中的添加剂——维生素E醋酸盐与电子烟或雾化产品使用相关的肺损伤的爆发密切相关^[9],而其他化学物质对健康的影响尚不清楚。

3.2 疫苗接种

接种流感疫苗和肺炎链球菌疫苗可减少下呼吸道感染的发生。美国疾病控制与预防中心建议青春期末接种百白破疫苗(Tdap)的COPD患者应该补接种该疫苗,且每10年应接受Tdap或破伤风疫苗(Td)加强剂,以预防百日咳、破伤风和白喉的发生^[10-11]。

3.3 药物治疗

依据患者的不同症状表现及药物可获得性、成本、疗效、不良反应等,宜个体化制定治疗方案。基于对中低收入国家经济、医疗条件等国情的考虑,世界卫生组织推荐COPD基本治疗措施如下^[8]:①按需吸入沙丁胺醇2喷,每日最多4次;②如果症状持续不缓解,考虑口服小剂量茶碱;③如果条件允许,异丙托溴铵吸入替代或联合沙丁胺醇治疗。

3.3.1 甲基黄嘌呤药物 GOLD 2021年版强调了甲基黄嘌呤药物与其他药物的相互作用。甲基黄嘌呤药物与红霉素(并非阿奇霉素)、某些喹诺酮类抗菌药物(环丙沙星,并非氧氟沙星)、别嘌醇、西咪替丁(并非雷尼替丁)、5-羟色胺摄取抑制剂(氟伏沙明)和5-脂氧合酶抑制剂等常用药物具有显著的相互作用,临床使用时需加以注意。

3.3.2 吸入性糖皮质激素 GOLD 2021年版所采

纳的吸入性糖皮质激素(inhale corticosteroids, ICS)使用策略与 GOLD 2020 年版推荐基本相同。基于香烟烟雾可通过氧化应激机制干扰 ICS 的抗炎作用,进而导致类固醇抵抗的前提,一项系统评价纳入了 7 项研究,着重从肺功能和急性加重方面分析了吸烟对 COPD 患者 ICS 疗效的影响。该系统评价最终得出结论:尽管对重度和当前吸烟者的影响程度小于对轻度和既往吸烟者的影响,有吸烟史的(无论当前或既往)COPD 患者在肺功能和急性加重率方面都受益于 ICS 的使用^[12]。同时,还有许多研究关注 ICS 治疗与肺癌患病风险之间是否存在相互矛盾的关系^[13],但目前并未得到一致的有意义的结果,进行相关随机试验需谨慎考虑研究成本及收益。

3.3.3 双支气管扩张剂联合治疗 GOLD 2021 年版提及的稳定期 COPD 支气管扩张剂(包括 β_2 肾上腺受体激动剂、胆碱能受体拮抗剂、短效支气管扩张剂)使用原则同 GOLD 2020 年版。新引用一项为期 24 周的双盲、随机、平行试验(EMAX 研究)得出结论:与长效支气管扩张剂单药治疗(乌美溴铵或沙美特罗)相比,长效 β_2 受体激动剂(long acting beta-agonists, LABA)/长效抗胆碱能药物(long-acting muscarine anticholinergic, LAMA)联合使用可改善急性加重风险低、未吸入糖皮质激素但有临床表现的患者的肺功能(FEV₁)和症状,并降低病情恶化或治疗失败的风险^[14]。该发现提示早期使用支气管扩张剂可优化部分 COPD 群体的治疗。

3.3.4 三联治疗 三联治疗是指 LABA、LAMA、ICS 3 类药物联合使用。虽然一项针对有重度气流受限和有急性加重病史的 COPD 患者的事后汇总分析显示,与不含 ICS 治疗方案相比,三联吸入治疗并不能显著降低死亡率^[15]。另外 2 项针对既往有频繁和(或)重度急性加重病史且具有临床表现的患者(这些患者既往接受过三联疗法、LABA/ICS 或单药或长效支气管扩张剂维持治疗)的大型随机对照研究(IMPACT 研究和 ETHOS 研究)显示了不同的结果^[16-17]。IMPACT 研究中,糠酸氟替卡松/维兰特罗/乌美溴铵三联治疗组患者全因死亡率较其他两组低。ETHOS 研究中,固定剂量吸入三联药物(布地奈德/格隆溴铵/福莫特罗)在急性加重频率及死亡率方面优于双联方案治疗。

基于目前研究成果,尚需进一步的分析或研究以

明确具有更大生存获益的特定患者群体。

3.3.5 β 受体拮抗剂 与既往观察性研究结果不同,一项随机对照研究提示,在无明确 β 受体拮抗剂使用指征的中度或重度 COPD 患者中,与安慰剂相比,应用美托洛尔并不会延长首次急性加重的时间间隔,相反,急性加重所致的住院更常见。因此建议选择 β_1 受体拮抗剂仅用于具有心血管适应证的 COPD 患者^[18]。

3.3.6 吸入技术和药物依从性 COPD 患者吸入装置使用不良与症状控制欠佳之间存在显著关系,因此需要定期评估吸入技术,必要时更换吸入装置。研究显示,药师主导的干预措施和健康指导可以改善 COPD 患者的吸入技术和药物依从性^[19-20]。

3.3.7 其他药物 其他抗炎药物(包括口服糖皮质激素、磷酸二酯酶 4 抑制剂、抗生素、黏液溶解剂和抗氧化剂、他汀类以及白三烯调节剂等)的使用要点基本同 GOLD 2020 年版。

3.4 非药物治疗

3.4.1 肺康复 GOLD 2021 年版仍关注非药物治疗的重要作用。其中肺康复可以改善 COPD 患者症状、生活质量和日常活动中的身心状况。一项大型随机双盲试验发现,锻炼期间氧疗组和空气组 COPD 患者的运动能力和生活质量均显著提高^[21],除此之外并未观察到氧疗的其他获益。这说明患者在不需补充氧气以纠正氧饱和度时便可从运动中受益。另一项研究则发现,与常规吸氧相比,在康复训练过程中给予经鼻高流量氧疗可显著改善 6 min 步行试验,但不能改善运动耐受时间、初级转归或健康状况^[22]。就目前的证据而言,经鼻高流量氧疗的疗效仍需进一步评估。

一般而言,肺康复的推荐疗程至少 6 周,但实际实施时间受多方因素限制。研究表明,传统肺康复计划(包括健身运动,阻抗呼吸肌和放松训练)和虚拟现实培训相辅相成,有利于改善 COPD 患者的健康状况^[23],两者相结合可能尤其适用于受到保险公司或国家医保基金限制而肺康复计划时间少于 4 周的国家。

3.4.2 自我管理 COPD 自我管理干预措施是结构化但也是个性化的,通常涉及多方面,其目的是激励、吸引和支持患者积极调整其健康行为和培养更好地管理疾病的技巧。数据表明,与常规护理组相比,接

受有关COPD自我管理特殊培训(护士借助标准化工具提供为期3个月的培训)的患者出院后6个月内因COPD住院和急诊就诊次数显著增加,这可能导致医疗资源利用率升高^[24]。这一预期外的结果尚需进一步研究以明确其中原因。

3.4.3 通气支持 一项荟萃分析证实,对于合并高碳酸血症的COPD患者,家庭双水平气道正压通气的使用与较低的死亡率、全因住院率和插管减少相关;家用无创性机械通气则与低住院率显著相关,但病死率风险差异无统计学意义^[25]。总体而言,无创通气可降低COPD患者病死率及再次住院风险,但因现有证据质量有限,最佳收益亚群尚未明确。

3.4.4 其他治疗 姑息治疗是控制晚期COPD症状的有效方法。针刺和穴位按摩或许可以改善晚期COPD患者的呼吸困难和生活质量^[26]。

4 稳定期慢性阻塞性肺疾病的管理

稳定期COPD的管理流程可细化为诊断、初始评估、初始管理、随访评估、随访治疗调整等方面。主要治疗目标是减轻症状和降低未来急性加重的风险。GOLD 2021年版推荐的稳定期COPD管理流程及治疗原则与GOLD 2020年版基本相同。

非药物干预措施中提及体育锻炼减少与COPD不良预后相关,新引用2项有关体育锻炼干预措施对COPD患者未来事件发生影响的研究,其中针对有COPD急性加重病史患者的随机对照研究显示,12个月内体育活动干预组急诊就诊率或生存率等并无改善^[27]。另一项基于网络技术的计步器介导的运动干预研究显示,在12~15个月的随访期间,COPD患者急性加重风险降低^[28]。事实上,目前仍缺乏体育锻炼能够降低COPD急性加重事件发生风险和死亡率的确切证据。

GOLD 2021年版还针对新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)流行背景对肺康复流程做出了修改,提及康复过程应保持社交距离。以家庭为基础联合远程监督的肺康复训练方案可能有利于患者出院后早期肺康复训练的开展,同时也更具成本效益^[29-31]。

5 慢性阻塞性肺疾病急性加重期的管理

COPD急性加重的治疗目标是尽可能减少急性加重造成的不良影响,避免后续不良事件的发生。GOLD 2021年版主要在以下方面有所更新。

5.1 世界卫生组织基本干预措施推荐

世界卫生组织提出了中低收入国家COPD急性加重期的基本措施^[8]:①有感染依据者均需使用抗菌药物;②重度加重者口服泼尼松龙30~40 mg/d,疗程7 d;③雾化吸入大剂量沙丁胺醇或使用定量吸入装置(1 h内每20 min 4喷);④低流量吸氧,氧浓度控制在24%~28%。

5.2 抗菌药物使用指导

GOLD 2020年版指出,血液生物标志物降钙素(procalcitonin, PCT)可能有助于指导COPD急性加重期抗菌药物的使用^[2]。一项荟萃分析发现,PCT虽然可以减少COPD急性加重患者总体抗菌药物使用时间,但对住院时间、治疗失败、全因死亡率等临床结果无明显影响。而且大部分COPD急性加重患者血液PCT水平低于使用抗菌药物的临界值,将PCT作为生物标志物与重症监护病房患者更差的预后相关^[32]。另一项研究数据显示,因COPD急性加重收治重症监护病房的患者中,与接受标准抗菌药物治疗的患者相比,使用基于PCT指导的抗菌药物治疗的患者死亡率更高^[33]。基于以上矛盾结果,目前不建议使用基于PCT指导的方案来决定COPD急性加重患者抗菌药物的使用。

5.3 呼吸支持

既往数据表明,经鼻高流量氧疗可以改善合并高碳酸血症的急性加重期COPD患者的氧合和通气、减轻高碳酸血症并改善生活质量。一项纳入6项随机对照试验共339例COPD患者的荟萃分析发现,经鼻高流量氧疗可降低稳定期COPD患者的二氧化碳分压(PaCO₂)、减少急性加重频率及改善患者生活质量^[34]。但样本量小,患者人群异质性和随访时间短限制了对经鼻高流量氧疗总体应用价值的分析。

5.4 出院后再入院风险评估

急性加重是COPD患者住院和死亡的主要原因。目前认为,COPD患者病程中急性加重的反复发生与

首次病情恶化住院治疗相关,并可导致短期再入院和全因死亡率增加。数据显示,COPD急性加重患者住院后,合并症、既往急性加重住院史和首次住院时间延长是30和90 d全因再入院事件发生的重要危险因素^[35]。由此,未来的研究或可着力于开发稳健可靠的风险模型,以便预测再入院高风险患者,并可通过合适的干预措施,改善患者的预后及医疗资源的利用。

6 慢性阻塞性肺疾病与合并症

COPD常合并其他疾病,对预后产生显著影响。总体而言,合并症的存在不应改变COPD的治疗方案,而COPD的存在也不应影响合并症的常规治疗标准。

6.1 慢性阻塞性肺疾病与心脑血管疾病

心血管疾病是COPD常见且重要的合并症。选择性 β_1 受体拮抗剂仅可用于具有心血管适应证的COPD患者,而不是仅仅为了预防COPD恶化而使用^[17]。所有COPD患者均应依据其危险因素考虑是否合并缺血性心脏病。在COPD急性加重期间及此后至少90 d内,伴合并缺血性心脏病的高风险患者发生心脑血管事件(死亡、心肌梗死、卒中、不稳定型心绞痛和短暂性脑缺血发作)的风险增加^[36]。COPD急性加重与急性心肌梗死、缺血性卒中和颅内出血事件90 d死亡率相关^[37]。因此,患者和临床医师均应提高对COPD急性发作后心脑血管事件的警惕,以确保紧急情况下及时采取救护措施。

6.2 慢性阻塞性肺疾病与肺癌

肺癌常见于COPD患者中,是导致患者死亡的主要原因。这2种疾病的起源不仅因为烟草暴露,遗传易感性、DNA甲基化、肺局部慢性炎症和修复机制异常也被认为是肺癌发生的最重要的潜在因素^[38-40]。GOLD 2021年版新增COPD与肺癌的共同危险因素:①年龄>55岁;②吸烟史>30包年;③CT检查发现肺气肿;④存在气流限制($FEV_1/FVC < 0.7$);⑤体质指数 $< 25 \text{ kg/m}^2$;⑥有肺癌家族史。有研究显示,使用低剂量胸部CT筛查的人群肺癌死亡率显著低于未进行筛查的人群^[41]。将年龄、吸烟史、体质指数、气流阻塞和(或)肺气肿的存在以及肺癌家族史等其他变量添加到目前的筛查标准中,或许可提高CT筛查的效

率^[42-43]。为避免过度诊断,对良性病变、焦虑和不完全随访的不必要诊断程序导致更高的发病率和死亡率,应当在适当的环境条件中实施筛查计划。

7 新型冠状病毒肺炎和慢性阻塞性肺疾病^[1]

COVID-19的全球大流行对人类卫生健康管理带来了巨大的挑战,也对COPD患者的管理治疗提出了新的要求。GOLD 2021年版新增COVID-19和COPD章节,对疫情期间稳定期COPD或合并COVID-19感染的COPD患者从感染检测、症状表现、临床检查、保护策略、药物治疗、非药物干预、随访管理等多方面作出概述。

7.1 新型冠状病毒肺炎流行期间稳定期慢性阻塞性肺疾病的管理

COPD患者应采取基本的感染防控措施,包括保持社交距离和洗手。佩戴口罩或面罩可降低感染传播的风险。患者应避免旅行,必要条件下需吸氧、佩戴口罩并保持距离。隔离防护是保护个人并控制严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染的有效策略。建议 $FEV_1 < 50\%$ 、改良英国医学研究学会呼吸困难指数(modified British medical research council, mMRC ≥ 3)、病情加重住院或需要长期氧疗或无创通气治疗的COPD患者进行隔离防护。患者应遵医嘱继续使用口服和吸入性药物,没有证据表明在COVID-19普遍流行期间应更改COPD治疗药物。

7.2 疑似或确诊新型冠状病毒肺炎的慢性阻塞性肺疾病患者的管理

就目前的证据而言,COPD患者SARS-CoV-2感染的风险似乎并没有明显增加,这可能反映了保护策略的效果。但COPD患者因COVID-19住院的风险增加,且出现严重疾病状态和死亡的风险增加。COPD患者如果出现新发或原有呼吸系统症状加重、发热或其他任何可能与COVID-19相关的症状(味觉或嗅觉受损、胃肠道不适等),即使这些症状轻微,也应检测是否感染,必要时还需多次取样。

COVID-19感染未明时,应将所有病例视为阳性,因病情需要行支气管镜检查时,工作人员应穿戴个人防护装备,使用一次性支气管镜进行检查。X线

胸片对轻度或早期 SARS-CoV-2 感染判定不敏感,因此不作为无症状 COVID-19 的常规筛查,可用于协助诊断如大叶性肺炎、气胸或胸腔积液等疾病。建议 CT 用于 COVID-19 诊断和严重性评估。如果怀疑有肺栓塞,应进行 CT 肺动脉造影。患有 COVID-19 的 COPD 患者更经常发生细菌或真菌合并感染,因此需评估是否存在混合感染。

7.3 慢性阻塞性肺疾病的治疗

患者应按照医嘱继续 COPD 维持治疗。无论是否有 SARS-CoV-2 感染的证据,全身性糖皮质激素均应用于急性加重期,没有证据表明激素的使用能改变 SARS-CoV-2 的易感性或急性加重的预后。

建议在当地/国家指南的指导下,在重症 COVID-19 患者中使用广谱抗菌药物,临床上怀疑有细菌感染时,建议轻度 COVID-19 患者使用广谱抗菌药物。无论是否有 SARS-CoV-2 感染的证据,都应按 COPD 急性加重期的推荐疗法使用抗菌药物。

尽可能避免氧气驱动的雾化治疗。雾化吸入给药增加了飞沫的产生和疾病传播的风险,条件许可时可改用其他较为安全的吸入装置。避免在他人在场的情况下使用雾化器,并确保在空气流通的环境下使用。需呼吸支持的重症患者可使用筛网雾化器。

针对 COVID-19 的临床试验集中在抗病毒和抗炎治疗上,包括抗病毒药物瑞德西韦和用于重症 COVID-19 患者的全身性激素治疗。合并 COVID-19 的 COPD 患者针对 COVID-19 的治疗方案与其他情况相同。

对于 COVID-19 导致的急性低氧性呼吸衰竭,应优先考虑经鼻高流量氧疗而非无创通气,俯卧位通气建议用于清醒的非插管低氧血症患者。COPD 急性加重出现呼吸衰竭的患者常用无创通气,无创通气可能有利于改善合并 COVID-19 的 COPD 患者的高碳酸血症。密切监测经鼻高流量氧疗或无创通气患者的病情变化,根据需要及早插管行有创通气。在其他策略未能达到氧合或通气目标时,考虑体外膜氧合。

COVID-19 患者常处于高凝状态,COPD 患者发生静脉血栓形成的风险也增加,因 COVID-19 住院的患者应接受抗凝治疗以预防血栓形成。

对所有合并 COVID-19 的 COPD 患者,特别是病情较重或入住重症监护病房的患者,均应进行早期

康复,并在出院时、出院后 6~8 周更全面地评估康复需求。

【参考文献】

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic pulmonary obstructive disease 2021 report [EB/OL]. (2020-11-17) [2021-01-24]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
- [2] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020 report [EB/OL]. (2019-11-12) [2021-01-24]. <https://goldcopd.org/gold-reports>.
- [3] 陈亚红. 2021 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), 2021, 13(1): 16-30.
- [4] Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. Prevalence of $\alpha 1$ -antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review[J]. Eur Respir Rev, 2020, 29(157): 200014.
- [5] Ramírez-Venegas A, Velázquez-Uncal M, Aranda-Chávez A, et al. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial[J]. Int J COPD, 2019, 14: 1753-1762.
- [6] 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.
- [7] Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham C A, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care[J]. Int J COPD, 2019, 14: 1343-1353.
- [8] World Health Organization. WHO package of essential non-communicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva [J/OL]. (2020-11-17) [2021-01-24]. [https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventionsfor-primary-health-care](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventionsfor-primary-health-care).
- [9] Blount B C, Karwowski M P, Shields P G, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI [J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 697-705.
- [10] 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]. (2019-11-12) [2021-01-24]. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.html>.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention. Lung disease including asthma and adult vaccination, 2016 [EB/OL]. (2016-05-21) [2021-01-24]. <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/lung-disease.html>.
- [12] Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review [J]. BMJ Open, 2020, 10(4): e037509.
- [13] Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez A V, et al. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD [J]. Eur

- Respir J, 2019,55(2):1901720.
- [14] Maltais F, Bjermer L, Kerwin E M, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial [Z]. *Respir Res*, 2019,20(1): 238.
- [15] Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2018,52(6):1801230.
- [16] Lipson D A, Crim C, Criner G J, et al. Reduction in all-cause mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in COPD patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(12):1508-1516.
- [17] Rabe K F, Martinez F J, Ferguson G T, 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.
- [18] Dransfield M T, Voelker H, Bhatt S P, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24):2304-2314.
- [19] Jia X, Zhou S, Luo D, et al. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5):904-917.
- [20] Willard-grace R, Chirinos C, Wolf J, et al. Lay health coaching to increase appropriate inhaler use in COPD: a randomized controlled trial [J]. *Ann Fam Med*, 2020,18(1):5-14.
- [21] Alison J A, Mckeough Z J, Leung R W M, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation [J]. *Eur Respir J*, 2019,53(5): 1802429.
- [22] Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, et al. High-flow oxygen therapy during exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Phys Ther* 2020, 100(8): 1249-1259.
- [23] Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, et al. Virtual reality rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial [J]. *Int J COPD*, 2020, 15: 117-124.
- [24] Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al. Effect of a hospital-initiated program combining transitional care and long-term self-management support on outcomes of patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322(14): 1371-1380.
- [25] Wilson M E, Dobler C C, Morrow A S, et al. Association of home noninvasive positive pressure ventilation with clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2020, 323(5): 45565.
- [26] Trott P V, Oei S L, Ramsenthaler C. Acupuncture for breathlessness in advanced diseases: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 59(2):327-338.
- [27] Nguyen H Q, Moy M L, Liu I A, et al. Effect of physical activity coaching on acute care and survival among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pragmatic randomized clinical trial [J]. *JAMA Network Open*, 2019, 2(8): e199657.
- [28] Wan E S, Kantorowski A, Polak M, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations [J]. *Respir Med*, 2020, 162:105878.
- [29] Burge A T, Holland A E, McDonald C F, et al. Home-based pulmonary rehabilitation for COPD using minimal resources: an economic analysis [J]. *Respirology*, 2020,25(2): 183-190.
- [30] Lahham A, McDonald C F, Moore R, et al. The impact of home-based pulmonary rehabilitation on people with mild chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [J]. *The Clin Respir J*, 2020, 14(4): 335-344.
- [31] Kjrgaard J L, Juhl C B, Lange P, et al. Early pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial [J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(1):00173-2019.
- [32] Chen K, Pleasants K A, Pleasants R A, 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.
- [33] Daubin C, Valette X, Thiollere F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(4): 428-437.
- [34] Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, et al. Nasal high flow for stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *COPD*, 2019,16(5-6): 368-377.
- [35] Alqahtani J S, Njoku C M, Bereznicki B, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29(156): 190116.
- [36] Kunisaki K M, Dransfield M T, Anderson J A, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a cohort analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(1): 51-57.
- [37] Wang M, Lin E P, Huang L C, et al. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation [J]. *Chest*, 2020,158(3): 973-985.
- [38] Caramori G, Casolari P, Cavallero G N, et al. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(7):1030-1044.
- [39] Celli B R. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, 9(2):74-79.
- [40] Houghton A M. Mechanistic links between COPD and lung cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4):233-245.
- [41] De Koning H J, van der Aalst C M, de Jong P A, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 503-513.
- [42] De-Torres J P, Casanova C, Marín J M, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study [J]. *Respir Med*, 2013, 107(5):702-707.
- [43] Young R P, Hopkins R J. Diagnosing COPD and targeted lung cancer screening [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4):1063-1064.

收稿日期:2020-01-25 本文编辑:杨昕