
**Global Initiative for Chronic
Obstructive
Lung
Disease**

慢性阻塞性肺疾病全球倡议



**慢性阻塞性肺疾病
(COPD) 诊断、处理和预防
袖珍指南**

医疗专业人员指南

2017版

慢性阻塞性肺疾病全球倡议

慢性阻塞性肺疾病（COPD）诊断、处理和预防袖珍指南
医疗专业人员指南
2017 版



© 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

GOLD 制订委员会 (2016 年)

Alvar Agusti, MD, *Chair*
Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Ciberes
Barcelona, Spain

Marc Decramer, MD, Chair (to 05/16)
University of Leuven
Leuven, Belgium

Bartolome R. Celli, MD
Brigham and Women's Hospital Boston,
Massachusetts, USA

Rongchang Chen, MD
Guangzhou Institute of Respiratory Disease
Guangzhou, PRC

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Peter Frith, MD
Repatriation General Hospital, Adelaide
South Australia, Australia

David Halpin, MD
Royal Devon and Exeter Hospital
Devon, UK

M. Victoria López Varela, MD
Universidad de la República Montevideo,
Uruguay

Masaharu Nishimura, MD
Hokkaido University School of Medicine *Sapporo,*
Japan

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Hospital Clinic, Universitat de Barcelona
Barcelona, Spain

Claus Vogelmeier, MD
University of Gießen and Marburg
Marburg, Germany

GOLD 项目负责人

Rebecca Decker, MSJ
Fontana, Wisconsin, USA

Suzanne S. Hurd, PhD (until 12/2015)
Vancouver, Washington, USA

编辑助理

Ruth Hadfield, PhD
Sydney, Australia

各国 GOLD 带头人

The GOLD Board of Directors is grateful to the many GOLD National Leaders who participated in discussions of concepts that appear in GOLD reports.

特约撰稿人

Prof. Richard Beasley, NZ; Peter M A Calverley, MD, UK;
Ciro Casanova, MD, Spain; James Donohue, MD, USA;
MeiLan Han, MD, USA; Nicola Hanania, MBBS, USA;
Maria Montes de Oca, MD, Venezuela; Takahide Nagase,
MD, Japan; Alberto Papi, MD, Italy; Ian Pavord, MD, UK;
David Price, FRCGP, UK.

GOLD 科学委员会 * (2016 年)

Claus Vogelmeier, MD, *Chair*
University of Marburg
Marburg, Germany

Alvar Agusti, MD
Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Ciberes,
Barcelona, Spain

Antonio Anzueto, MD
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, USA

Peter Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
London, United Kingdom

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
Montreal, Canada

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Leonardo M. Fabbri, MD
University of Modena & Reggio Emilia
Modena, Italy

Fernando Martinez, MD
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Michigan, USA

Nicolas Roche, MD
Hôpital Cochin
Paris, France

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
Universitat de Barcelona
Barcelona, Spain

Donald Sin, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, Canada

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, UK

Robert Stockley, MD
University Hospital
Birmingham, UK

Jørgen Vestbo, MD
University of Manchester
Manchester, England, UK

Jadwiga A. Wedzicha, MD
University College London
London, UK

*GOLD 委员会的信息披露公布于
GOLD 网站 (www.goldcopd.org)

目 录

目录	IV	支持治疗、姑息治疗、终末期 护理和临终关怀	20
COPD 诊断、处理和预防的全球策略	1	症状控制和姑息治疗	20
引言	1	其他治疗	21
定义与概述	1	氧疗和机械通气支持	21
关键点	1	COPD 稳定期的管理	24
什么是慢性阻塞性肺疾病 (COPD)?	2	关键点	24
COPD 的病因是什么?	2	识别危险因素并减少暴露	24
COPD 的诊断与评估	4	COPD 稳定期的治疗	25
关键点	4	药物治疗	25
诊断	4	药物治疗路线图	27
鉴别诊断	5	监测和随访	30
评估	6	COPD 急性加重期的管理	31
气流受限严重程度分级	6	关键点	31
症状评估	6	治疗选择	32
更新的 COPD 综合评估	8	出院和随访	36
预防和维持治疗的支持证据	10	COPD 和合并症	38
关键点	10	关键点	38
戒烟	11	参考文献	39
免疫接种	11		
流感疫苗	11		
肺炎球菌疫苗	11		
COPD 稳定期的药物治疗	12		
支气管舒张剂	12		
β_2 激动剂	12		
抗胆碱能药	13		
甲基黄嘌呤类	13		
支气管舒张剂的联合应用	13		
抗炎药	16		
吸入糖皮质激素 (ICS)	16		
吸入给药的相关问题	18		
其他药物治疗	19		
肺康复治疗、教育和自我管理	20		
肺康复治疗	20		

COPD诊断、处理和预防的全球策略

引言

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是全球范围内的公共卫生挑战，同时也是慢性病患病和病死的主要原因。COPD 是目前全球第四大死亡原因^[1]，而到 2020 年将成为第三大死亡原因。2012 年有超过 300 万人死于 COPD，占全球所有死亡的 6%。从全球来看，由于人群持续暴露于 COPD 危险因素以及人口的老齡化，未来十年的 COPD 负担将继续升高^[2]。

本袖珍指南是基于《COPD 诊断、处理和预防的全球策略（2017 版）》编写的，这份指南旨在对有助于临床医生评估、诊断和治疗 COPD 患者的现有证据加以无偏倚的审阅。有关 COPD 及 COPD 管理的讨论、证据等级和科学文献的详细资料来源均包含在原始文件中，可从 www.goldcopd.org 下载。本袖珍指南中的表格及图片的编号均与全球策略报告 2017 版保持一致。

定义与概述

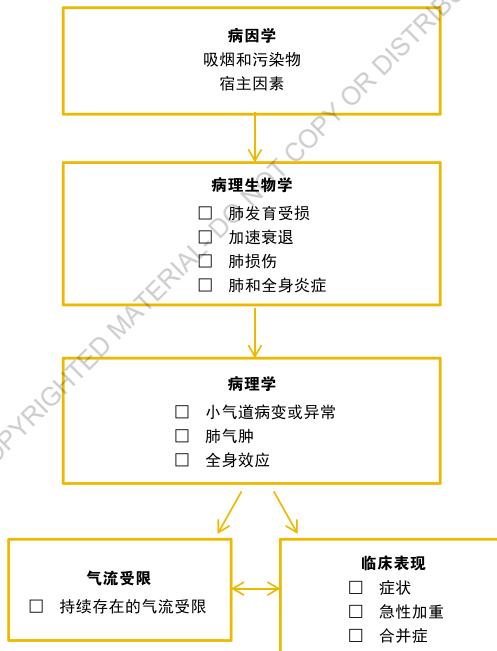
关键点：

- 慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种可以预防和可以治疗的常见病，其特征是持续存在的呼吸道症状和气流受限，而呼吸道症状和气流受限是由有毒颗粒或气体导致的气道和（或）肺泡异常所引起。
- 最常见的呼吸道症状包括气促、咳嗽和（或）咳痰。患者可能漏报这些症状。
- COPD 的主要危险因素是吸烟，但暴露于其他环境因素如生物燃料和大气污染也可能导致 COPD。除暴露以外，宿主因素也使个体易于发生 COPD，包括遗传异常、肺发育不良和加速老化。
- COPD 患者可能不时发生呼吸道症状急性恶化，称为 COPD 急性加重。
- 多数患者的 COPD 与其他慢性病合并存在，可增加患病和病死率。

什么是慢性阻塞性肺疾病 (COPD) ?

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种可以预防和可以治疗的常见病, 其特征是持续存在的呼吸道症状和气流受限, 而呼吸道症状和气流受限是由有毒颗粒或气体导致的气道和(或)肺泡异常所引起。COPD 的特征之一慢性气流受限是由小气道病变(如阻塞性细支气管炎)和肺实质破坏(肺气肿)共同导致, 两者所起的相对作用因人而异(图 1.1)。

图 1.1. COPD 导致气流受限和临床表现的病因学、病理生物学和病理学



COPD的病因是什么?

世界范围内, COPD 最常见的危险因素是吸烟。其他类型的烟草(包括旱烟、雪茄和水烟)和大麻也是 COPD 的危险因素。室外、工作场所和室内空气污染(后

者是由生物燃料燃烧所致)也是引起 COPD 的主要危险因素。

非吸烟者也会发生 COPD。COPD 是长期累积吸入毒性气体和微粒与多种宿主因素(包括遗传、气道高反应性和儿童时期肺发育不良)复杂相互作用的结果^[3-5]。

尽管在许多国家,室外、工作场所和室内空气污染(由木材或其他生物燃料燃烧所致)也是 COPD 的主要危险因素,但 COPD 的患病率常与吸烟的流行情况直接相关^[6,7]。

COPD 的发生风险与下列因素相关:

- **吸烟**——包括纸烟、旱烟、雪茄、水烟和许多国家的其他大众烟草产品,以及环境烟草烟雾(ETS)。
- **室内空气污染**——在通风差的住所燃烧生物燃料烹饪和取暖造成,发展中国家妇女尤其受此危险因素影响。
- **职业暴露**——包括有机和无机粉尘、化学物质和废气,是被低估的 COPD 危险因素^[6,8]。
- **室外大气污染**——同样增加肺吸入的颗粒总量,虽然该因素在 COPD 发病中的相关性似乎相对较小。
- **遗传因素**——例如重度遗传性 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)^[9]。
- **年龄与性别**——老年和女性性别可增加 COPD 风险。
- **肺生长与发育**——任何在孕期和儿童期影响肺生长的因素(低出生体重、呼吸道感染等)都有可能增加个体发生 COPD 的风险。
- **社会经济状态**——有确凿的证据显示 COPD 的发生风险与社会经济状态呈负相关^[10]。但尚不明确这一模式是否反映了暴露于室内和室外空气污染、人口拥挤、缺乏营养、感染或其他与低社会经济状态相关的因素。
- **哮喘和气道高反应性**——哮喘可能是发生气流受限和 COPD 的危险因素之一。
- **慢性支气管炎**——可能增加总体和重度急性加重的发生频率。
- **感染**——已有研究发现儿童期重度呼吸道感染病史与成人期肺功能下降及呼吸道症状增加相关^[11]。

COPD的诊断与评估

关键点：

- 任何有呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰，和（或）COPD 危险因素暴露史的患者，都应考虑 COPD 的诊断。
- 确诊 COPD 要求进行肺功能检查，使用支气管舒张剂之后 $FEV_1/FVC < 0.70$ 可确定存在持续性气流受限。
- COPD 评估的目标是明确疾病的严重程度（包括气流受限的严重程度），疾病对患者健康状态的影响，以及未来发生事件（例如急性加重、住院或死亡）的风险，以对治疗进行指导。
- COPD 患者常合并其他慢性疾病，包括心血管疾病、骨骼肌功能障碍、代谢综合征、骨质疏松症、抑郁、焦虑和肺癌。这些合并症可能独立影响 COPD 的死亡和住院，因此应经常评估和恰当治疗。

诊断

任何有呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰，和（或）COPD 危险因素暴露史的患者，都应考虑 COPD 的诊断。对于确诊或疑似 COPD 的新患者，必须采集详细病史。确诊 COPD 要求进行肺功能检查^[12]，使用支气管扩张剂之后 $FEV_1/FVC < 0.70$ 可确定存在持续性气流受限，结合具有相应症状和暴露于有害刺激物质可诊断为 COPD。对于气流受限，肺功能检查是最具有可重现性和最客观的测定方法，是一种无创和现成的检测方法。尽管呼气峰流速具有良好的敏感性，但由于其特异性较弱，因此仅测定呼气峰流速不能可靠地作为唯一的诊断检测^[13]。

表 2.1. 考虑 COPD 诊断的主要指征

年龄 > 40 岁的患者如果存在以下任一情况，应考虑 COPD 诊断，并行肺功能检查。这些指征本身不能确诊 COPD，但同时出现多个主要指征可增加 COPD 诊断的可能性。肺功能检查是确诊 COPD 的必备条件。

呼吸困难：	进行性加重。 特征为活动时症状加剧。 持续存在。
慢性咳嗽：	可能呈间歇性或干咳。 复发性喘息。
慢性咳痰：	任何形式的慢性咳痰可提示 COPD。

复发性下呼吸道感染	
危险因素暴露史：	宿主因素（如遗传因素、先天性 / 发育异常等）。 吸烟（包括当地大众产品）。 家中用于烹饪和取暖的燃料燃烧产生的烟雾。 职业性粉尘、蒸汽、烟雾、气体和其他化学物质。
COPD家族史和（或）儿童期因素：	例如低出生体重，儿童期呼吸道感染等。

鉴别诊断

主要的鉴别诊断是哮喘。对一些慢性哮喘患者，用目前的影像学 and 生理测量技术无法与 COPD 明确鉴别。对于这类患者，目前的处理方法与哮喘相似。其他鉴别诊断通常较易与 COPD 区分（表 2.7）。

表 2.7. COPD 及其鉴别诊断	
诊断	诊断特点
COPD	中年发病。 症状进展缓慢。 有吸烟史或其他烟雾暴露史。
哮喘	早年发病（通常在儿童期）。 每日症状变化大。 夜间或清晨症状加重。 可伴有过敏、鼻炎和（或）湿疹。 哮喘家族史。 合并肥胖症。
充血性心力衰竭	胸片显示心脏扩大、肺水肿。 肺功能检查提示限制性通气障碍，无气流受限。
支气管扩张	大量脓性痰。 常伴细菌感染。 胸片或胸部 CT 显示支气管扩张、支气管壁增厚。
结核病	所有年龄均可发病。 胸片示肺浸润性病灶。 微生物学检查可确诊。 结核流行地区高发。
闭塞性细支气管炎	起病年龄较小，且不吸烟。 可能有类风湿关节炎或急性烟雾暴露史。 可见于肺移植或骨髓移植后。 呼气相 CT 显示低密度影。
弥漫性泛细支气管炎	好发于亚裔患者。 多数患者为男性和非吸烟者。 几乎所有患者均合并慢性鼻窦炎。 胸片和 HRCT 显示弥漫性小叶中央结节影和过度充气征。
上述临床特点均为相应疾病的特征，但非绝对性的。譬如，从不吸烟的人也可能罹患 COPD（特别是在其他危险因素可能比吸烟更重要的发展中国家）；哮喘也可在成年甚至老年患者中发病。	

α -1 抗胰蛋白酶缺乏症 (AATD) 筛查。世界卫生组织 (WHO) 建议所有诊断为 COPD 的患者均应接受一次 AATD 筛查, 尤其是 AATD 高发地区的患者^[14]。低浓度 (低于正常值的 20%) 高度提示基因缺陷。家庭成员也应接受筛查。

评估

COPD 评估的目标是明确气流受限的严重程度, 对患者健康状况和未来事件 (例如急性加重、住院或死亡) 发生风险的影响, 最终目的是指导治疗。为达到这些目标, 应基于以下方面对疾病分别评估:

- 肺功能异常的存在和严重程度
- 患者症状当前的性质和程度
- 急性加重病史和未来风险
- 存在合并症

气流受限严重程度分级

COPD 气流受限严重程度的分级见表 2.4。为简明起见, 使用了明确的肺功能界值。应在给予至少一种足够剂量的短效吸入支气管舒张剂后进行肺功能检查, 以尽可能减少变异性。

表 2.4. COPD 气流受限严重程度分级 (基于使用支气管舒张剂后的 FEV₁ 值)

FEV ₁ /FVC < 0.70 的患者:		
GOLD1:	轻度	FEV ₁ ≥ 80% 预测值
GOLD2:	中度	50% ≤ FEV ₁ < 80% 预测值
GOLD3:	重度	30% ≤ FEV ₁ < 50% 预测值
GOLD4:	极重度	FEV ₁ < 30% 预测值

应注意 FEV₁、症状与患者健康状态受损之间仅有弱相关性^[15,16]。因此, 还需要进行正式的症状评估。

症状评估

过去 COPD 被视为一种以呼吸困难为主要特点的疾病。当时认为使用改良英国医学研究委员会 (mMRC) 量表^[17] (表 2.5) 等对呼吸困难进行简单地测定已经足够, 因为 mMRC 量表与其他健康状态检测结果具有良好的相关性, 并可预测未来死亡风险^[18,19]。

表 2.5. 改良 MRC 呼吸困难评分^a

请在与您情况相符的方框中打钩（只能选择一项）（0~4级）

mMRC 0级. 我仅在费力运动时出现呼吸困难。	<input type="checkbox"/>
mMRC 1级. 我在平地快步行走或步行爬小坡时出现气短。	<input type="checkbox"/>
mMRC 2级. 我由于气短，平地行走比同龄人慢或需要停下来休息。	<input type="checkbox"/>
mMRC 3级. 我在平地行走100米左右或几分钟后需要停下来喘气。	<input type="checkbox"/>
mMRC 4级. 我因严重呼吸困难不能离家，或者在穿脱衣服时出现呼吸困难。	<input type="checkbox"/>

^aFletcher CM. BMJ 1960; 2:1662.

图2.3. CAT评估

对以下每一条，在相应圆圈里打×来描述您现在的状况，确保每个问题只选一项。

例： 我非常开心 ① ② ③ ④ ⑤ 我非常难过 分数

我从不咳嗽 ① ② ③ ④ ⑤ 我一直在咳嗽

我一点痰也没有 ① ② ③ ④ ⑤ 我有很多痰

我没有任何胸闷的感觉 ① ② ③ ④ ⑤ 我有很严重的胸闷

当我爬坡或上一层楼梯时，我没有气喘的感觉 ① ② ③ ④ ⑤ 当我爬坡或上一层楼梯时，我感觉非常喘不过气

我在家能做任何事 ① ② ③ ④ ⑤ 我在家做任何事都很受影响

尽管我有肺部疾病，但我对离家外出很有信心 ① ② ③ ④ ⑤ 由于我有肺部疾病，我对离家外出完全没有信心

我睡眠非常好 ① ② ③ ④ ⑤ 由于我有肺部疾病，我睡眠相当差

我精力旺盛 ① ② ③ ④ ⑤ 我一点精力也没有

参考文献：Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54. 总分

然而，现在认为 COPD 对患者的影响不仅仅在于呼吸困难^[20]。因此，建议使用 COPD 评估测试（CATTM）¹（图 2.3）和临床 COPD 问卷（CCQ[®]）等合适的有效问卷对症状进行全面评估。

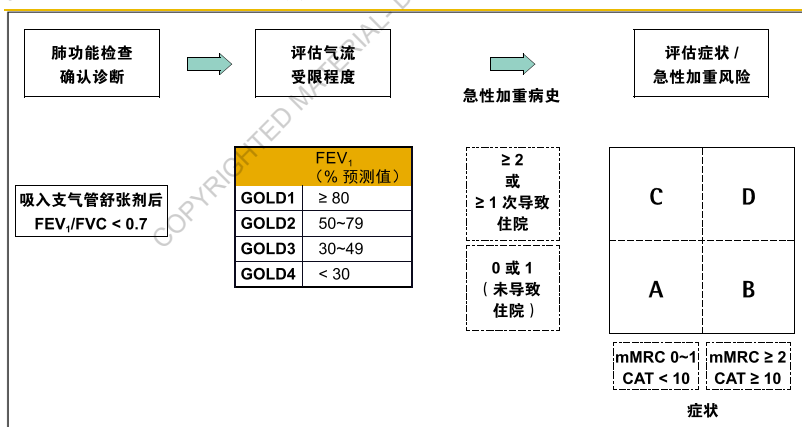
¹ COPD 评估测试是国际多学科 COPD 专家编制的问卷（由 GSK 赞助）。COPD 评估测试及 CAT 标志是葛兰素史克公司集团的商标。©2009 GlaxoSmithKline. 保留所有权利。GSK 有关 COPD 评估测试的活动受到管理委员会的监督，委员会中有独立的外部专家，并由其中一位担任委员会主席。

更新的COPD综合评估

要了解 COPD 对患者个体的影响，需要结合患者的肺功能分级症状评估和（或）急性加重风险。2011 年 GOLD 指南更新中的“ABCD”评估工具整合了患者报告的结局，并突出了急性加重预防在 COPD 管理中的重要性，相对 GOLD 指南更早版本中的简单肺功能分级系统是一个重大进步。但该评估工具还存在一些重要的局限性。首先，ABCD 评估工具在预测死亡或其他 COPD 的重要健康结局方面并不优于肺功能分级^[21-23]。此外，使用肺功能和（或）急性加重病史这两个参数对“D”组转归进行了改良，容易造成混淆^[16]。为解决这些和其他问题，与此同时又要为临床医生保持一致性和简便性，专家组提出对 ABCD 评估工具进行进一步的细化，将肺功能分级从“ABCD”分组中分离出来。对于一些治疗建议，ABCD 分组将完全来源于患者症状及其急性加重病史。肺功能检查与患者症状和急性加重病史相结合对于诊断、预后和考虑其他重要治疗方法仍然非常重要。这一新的诊断方法见图 2.4。

在细化的评估计划中，患者应该接受肺功能检查以明确气流受限的严重程度（即肺功能分级）。随后患者应使用 mMRC 评估呼吸困难或使用 CATTM 评估症状。最后，还应记录患者的急性加重病史（包括既往住院情况）。

图 2.4. 细化的 ABCD 评估工具



例如：有 2 名患者，FEV₁ 均 < 30% 预测值，CAT 评分为 18，其中一名患者在过去 1 年中未发生急性加重，另一名在过去 1 年内有 3 次急性加重。两名患者在既往的分类方案中均被归类于 GOLD D 组。但按照新提出的方法，过去 1 年中有 3 次急性加重的患者将被归类于 GOLD4 级、D 组，而另一名没有加重的患者将被分类为 GOLD4 级、B 组。

这一分类方案可能便于考虑个体化治疗（如前面例子中的预防急性加重或缓解症状），也有助于对具体患者进行治疗策略的升级或降级指导。

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

预防和维持治疗的支持证据

关键点：

- 戒烟是关键。药物治疗和尼古丁替代治疗能可靠地提高长期戒烟率。
- 目前尚不确定电子烟作为戒烟辅助工具的有效性和安全性。
- 药物治疗能够减少 COPD 症状、降低急性加重的发生频率和严重程度，并且改善健康状态和运动耐力。
- 每一种药物治疗方案都应个体化，并且在症状严重程度、急性加重风险、副作用、合并症、药物可用情况，以及患者的治疗反应、个人喜好和使用不同给药装置的能力的指导下使用。
- 吸入装置使用技术需要常规评估。
- 接种流感疫苗可降低下呼吸道感染的发生率。
- 接种肺炎球菌疫苗可减少下呼吸道感染。
- 肺康复治疗可以改善症状、生活质量和日常活动中的生理和情感参与。
- 对于有重度静息状态下慢性低氧血症的患者，长期氧疗可以改善生存。
- 对于有中度静息性或运动性低氧的 COPD 稳定期患者，不应常规处方长期氧疗。但在评估患者对氧疗的需求时，必须考虑患者的个体因素。
- 对于重度慢性高碳酸血症和有急性呼吸衰竭导致住院病史的患者，长期无创通气可能降低死亡率和预防再住院。
- 对于部分已接受最佳药物治疗的复发性进展期肺气肿患者，外科手术或支气管镜介入治疗可能有所获益。
- 姑息治疗在进展期 COPD 患者的症状控制中是有效的。

戒烟

戒烟可在最大程度上影响 COPD 的自然病程。如果在戒烟中投入有效的资源和时间，长期戒烟成功率可达到 25%^[24]。

表 3.1 列出的五步干预程序^[25-27]为指导志在帮助患者戒烟的医务工作者提供了有用的策略框架^[25,27,28]。

表 3.1. 帮助愿意戒烟患者的简明策略

● 询问 (ASK) :	在每一次就诊时，系统地识别所有吸烟者。 建立一个相应的办公系统，保证 每个吸烟者每次 随访时的吸烟状态都能得到详细的询问和记录。
● 建议 (ADVISE) :	强烈建议每个吸烟者戒烟。 态度要明确、坚定、有针对性，鼓励每个吸烟者戒烟。
● 评估 (ASSESS) :	确定患者想戒烟的意愿和根本理由。 询问每个吸烟者是否愿意在近期（如 30 天内）尝试戒烟。
● 帮助 (ASSIST) :	帮助患者戒烟。 帮助患者制定戒烟计划；提供实用可行的咨询服务；提供治疗范围内的社会支持；帮助患者获得治疗范围外的社会支持；建议使用仅在某些特定场合下批准的药物；提供辅助资源。
● 安排 (ARRANGE) :	安排随访计划。 通过患者本人亲自来诊或电话联系，安排随访。

咨询. 与自发戒烟相比，医生和其他健康专业人士提供咨询可显著提高戒烟率^[29]。即使在简短的咨询（3 分钟）中鼓励吸烟者戒烟，也能提高戒烟率^[29]。咨询强度与戒烟成功率之间存在相关性^[30]。

免疫接种

流感疫苗

接种流感疫苗可降低 COPD 患者严重疾病（如需要住院的下呼吸道感染）^[31]和死亡的发生率^[32-35]。

肺炎球菌疫苗

建议所有≥ 65 岁的患者接种肺炎球菌疫苗（PCV13 和 PPSV23）（表 3.2）。也建议有明显合并症（包括慢性心脏病或肺疾病）的较年轻 COPD 患者接种 PPSV23^[36]。研究显示 PPSV23 可降低 FEV₁ < 40% 预测值或者有合并症（尤其是心脏合并症）的 < 65 岁 COPD 患者社区获得性肺炎的发生率^[37]。

表 3.2. COPD 稳定期患者的免疫接种

- 接种流感疫苗可减少 COPD 患者的严重疾病和死亡（B 级证据）。
- 23 价肺炎球菌多糖疫苗（PPSV23）可降低 $FEV_1 < 40\%$ 预测值或者有合并症的 < 65 岁 COPD 患者社区获得性肺炎的发生率（B 级证据）。
- 在 ≥ 65 岁的一般人群中，13 价肺炎球菌结合疫苗（PCV13）已证实在减少菌血症和严重侵袭性肺炎球菌感染中具有明显的有效性（B 级证据）。

COPD 稳定期的药物治疗

COPD 的药物治疗用于缓解症状、减少急性加重的频率和严重程度，以及改善患者运动耐量和健康状况。迄今尚无确凿的临床试验证据表明现有的 COPD 治疗药物可缓解长期肺功能下降。

COPD 常用药物的分类见表 3.3。

支气管舒张剂

支气管舒张剂是用于改善 FEV_1 和（或）其他肺功能检查指标的药物。

- 支气管舒张剂通常规律使用以预防或减少 COPD 患者症状。
- 毒性与剂量相关（表 3.3）。
- 一般不建议规律使用短效支气管舒张剂。

β_2 激动剂

- β_2 激动剂的主要作用是通过刺激 β_2 肾上腺能受体松弛气道平滑肌。刺激 β_2 肾上腺能受体可提高环磷酸腺苷（AMP）水平并对支气管收缩产生功能性拮抗作用。
- β_2 激动剂有短效（SABA）和长效（LABA）两种。
- 福莫特罗和沙美特罗属于每日 2 次给药的 LABA，可显著改善 FEV_1 和肺容积、呼吸困难、健康状态，减少急性加重发生率和住院次数^[43]，但对死亡和肺功能下降率没有影响。
- 茚达特罗是每日 1 次给药的 LABA，可改善气促^[44,45]、健康状态^[45]和减少急性加重发生率^[45]。
- 奥达特罗和维兰特罗也是每日 1 次给药的 LABA，可改善肺功能和症状^[46,47]。
- **不良反应**：刺激 β_2 肾上腺能受体可引起静息时窦性心动过速，对某些易感患

者可诱发心律失常。某些老年患者应用较大剂量的 β_2 激动剂，无论使用何种给药途径，都可能引起骨骼肌震颤。

抗胆碱能药

- 抗胆碱能药可以阻断乙酰胆碱与气道平滑肌表达的毒蕈碱受体 M3 亚型结合所产生的气道收缩作用^[48]。
- 短效抗胆碱能药（SABA）也就是异丙托溴铵和氧托溴铵，和包括噻托溴铵、阿地溴铵、格隆溴铵和茛地溴铵在内的长效抗胆碱能药（LABA）对受体具有不同的作用^[48]。
- 一篇 RCT 系统综述表明异丙托溴铵单药与短效 β_2 激动剂相比，在肺功能、健康状态和需要口服糖皮质激素治疗方面有较小的获益^[49]。
- 临床试验显示 LAMA（噻托溴铵）治疗对减少急性加重发生率的作用优于 LABA 治疗^[50,51]。
- **不良反应**：与阿托品相比，由于吸入抗胆碱能药的吸收少，因此全身不良反应很少见^[48,52]。这类药物在较大范围剂量水平上的广泛使用和临床实践结果也显示它们是非常安全的。主要的不良发应是口干^[53,54]。

甲基黄嘌呤类

- 目前关于黄嘌呤衍生物的确切作用还存在争议。
- 茶碱是最常用的甲基黄嘌呤类药物，经细胞色素 P450 混合功能氧化酶代谢。其清除随年龄的增加而降低。
- 有证据显示茶碱与安慰剂相比，在 COPD 稳定期患者中具有一定的支气管扩张作用^[55]。
- 茶碱与沙美特罗联合使用在改善 FEV₁ 和气促方面都优于沙美特罗单药^[56,57]。
- 有关低剂量茶碱对急性加重发生率作用的证据十分有限，且相互矛盾^[58,59]。
- **不良反应**：毒性与剂量相关。由于黄嘌呤衍生物的治疗比很低，多数获益仅见于给药剂量接近中度剂量时，是这类药物特有的问题^[55,60]。

支气管舒张剂的联合应用

- 联合应用不同机制和不同作用时间的支气管舒张剂可能增加支气管扩张的程度，并且与提高单个支气管舒张剂的剂量相比，可以降低发生不良反应的发生风险^[61]。
- SABA 与 SAMA 联合使用在改善 FEV₁ 和症状方面优于这两种药物各自单药使用^[62]。

- 福莫特罗与噻托溴铵联合给药（但通过不同的吸入装置给药），对 FEV₁ 的作用优于这两种药物各自单药使用^[63]。
- 有许多通过单个吸入装置给药的 LABA 和 LAMA 复方吸入剂（表 3.3）。
- 较低剂量的 LABA/LAMA 每日 2 次给药方案也可改善 COPD 患者症状和健康状态^[64]（表 3.4）。

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

表 3.3. COPD 维持治疗的常用药物 *

药物	吸入装置 (mcg)	雾化液浓度 (mg/mL)	口服	注射剂规格 (mg)	作用持续时间 (小时)
β₂激动剂					
短效					
非诺特罗	100~200 (MDI)	1	2.5 mg (片剂), 0.05% (糖浆)		4~6
左旋沙丁胺醇	45~90 (MDI)	0.1, 0.21, 0.25, 0.42			6~8
沙丁胺醇 (舒喘灵)	90, 100, 200 (MDI & DPI) †	1, 2, 2.5, 5 mg/mL	2, 4, 5 mg (片 剂), 8 mg (缓释片) 0.024%/0.4 mg (糖浆)	0.1, 0.5 mg	4~6, 12 (缓释片)
特布他林	500 (DPI)		2.5, 5 mg (片剂)	0.2, 0.25, 1 mg	4~6
长效					
阿福特罗		0.0075 [‡]			12
福莫特罗	4.5~9 (DPI)	0.01 [^]			12
茛达特罗	75~300 (DPI)				24
奥达特罗	2.5, 5 (SMI)				24
沙美特罗	25~50 (MDI & DPI)				12
抗胆碱能类					
短效					
异丙托溴铵	20, 40 (MDI)	0.2			6~8
氧托溴铵	100 (MDI)				7~9
长效					
阿地溴铵	400 (DPI), 400 (MDI)				
格隆溴铵	15.6 & 50 (DPI) †		1 mg (溶液)	0.2 mg	12~24
噻托溴铵	18 (DPI), 2.5 & 5 (SMI)				
茛地溴铵	62.5 (DPI)				
联合短效β₂激动剂和抗胆碱能药的复方吸入剂					
非诺特罗/异丙托溴铵	50/20 (SMI)		1.25, 0.5 mg 在 4 mL 中		6~8
沙丁胺醇/异丙托溴铵	100/20 (SMI), 75/15 (MDI)		0.5, 2.5 mg, 在 3 mL 中		6~8
联合长效β₂激动剂和抗胆碱能药的复方吸入剂					
福莫特罗/阿地溴铵	12/400 (DPI)				12
福莫特罗/格隆溴铵	9.6/14.4 (MDI)				12
茛达特罗/格隆溴铵	27.5/15.6 & 110/50 (DPI) †				12~24
维兰特罗/茛地溴铵	25/62.5 (DPI)				24
奥达特罗/噻托溴铵	5/5 (SMI)				24
甲基黄嘌呤类					
氨茶碱			105 mg/mL (溶液)	250, 500 mg	不定, 最长 24 小时
茶碱 (SR)			100~600 mg (片剂)	250, 400, 500 mg	不定, 最长 24 小时
长效β₂激动剂联合糖皮质激素的复方吸入剂					
福莫特罗/倍氯米松	6/100 (MDI & DPI)				
福莫特罗/布地奈德	4.5/160 (MDI), 4.5/80 (MDI), 9/320 (DPI), 9/160 (DPI)				
福莫特罗/莫米松	10/200, 10/400 (MDI)				
沙美特罗/氟替卡松	5/100, 50/250, 5/500 (DPI), 21/45, 21/115, 21/230 (MDI)				
维兰特罗/糠酸氟替卡松	25/100 (DPI)				
磷酸二酯酶-4抑制剂					
罗氟司特			500 mcg (片剂)		

MDI=压力型定量气雾吸入剂; DPI=干粉吸入剂; SMI=软雾吸入剂

*并非所有国家都供应这些药品; 某些国家可能还有其他配方和剂量。

†不同国家的可用剂量有所差异。

[^]福莫特罗雾化液是基于每瓶2.0 mL溶液中含有20 mcg药物。

[‡]不同国家的剂量有所差异。

表 3.4. COPD 稳定期使用的支气管舒张剂

- 吸入支气管舒张剂是 COPD 症状管理的核心药物，一般规律使用以预防或减少症状（**A 级证据**）。
- 规律和按需使用 SABA 或 SAMA 可改善 FEV₁ 和症状（**A 级证据**）。
- SABA 与 SAMA 联合使用在改善 FEV₁ 和症状方面优于这两种药物各自单药使用（**A 级证据**）。
- LABA 和 LAMA 可显著改善肺功能、呼吸困难、健康状态，并减少急性加重发生率（**A 级证据**）。
- LAMA 对减少急性加重（**A 级证据**）和减少住院（**B 级证据**）的作用优于 LABA。
- LABA 与 LAMA 联合使用与各自单药相比，均能改善 FEV₁ 和减少症状（**A 级证据**）。
- LABA 与 LAMA 联合使用与各自单药（**B 级证据**）或 ICS/LABA 相比（**B 级证据**）可减少急性加重。
- 噻托溴铵可改善肺康复治疗在提高运动能力方面的效果（**B 级证据**）。
- 茶碱对 COPD 稳定期患者具有弱支气管舒张作用（**A 级证据**），因此具有一定的改善症状获益（**B 级证据**）。

抗炎药

- 目前，急性加重（如急性加重率、至少有一次急性加重的患者、首次急性加重发生时间）仍然被作为主要的临床相关终点，用于评估具有抗炎效应药物的有效性（表 3.5）。

吸入糖皮质激素（ICS）

- **ICS 与长效支气管舒张剂联合治疗**。对于发生急性加重的中度至极重度 COPD 患者，联合使用 ICS 与 LABA 在改善肺功能、健康状态和减少急性加重方面的有效性均优于这两种药物各自单用^[65,66]。
- **不良反应**。来自随机对照临床试验（RCT）的高质量证据显示，使用 ICS 与口腔念珠菌病、声音嘶哑、皮肤挫伤及肺炎的患病率升高有关^[67]。
- **停用 ICS**。对于停用 ICS 在导致肺功能、症状和急性加重方面的作用，停用 ICS 研究尚未得出明确结果^[68-72]。研究之间的差异可能与不同的方法学有关，包括使用了不同的背景长效支气管舒张剂（一种或多种），可能将停用 ICS 产生的任何效应降至最低。

表 3.5. COPD 稳定期的抗炎治疗

吸入糖皮质激素
<ul style="list-style-type: none">● 对于发生急性加重的中度至极重度 COPD 患者，联合使用 ICS 与 LABA 在改善肺功能、健康状态和减少急性加重方面的有效性均优于这两种药物各自自用 (A 级证据)。● 规律使用 ICS 治疗可增加肺炎发生风险，尤其是重症患者 (A 级证据)。● 与 ICS/LABA 或 LAMA 单药相比，ICS/LAMA/LABA 三药联合吸入治疗可改善肺功能、症状和健康状态 (A 级证据)，并减少急性加重 (B 级证据)。
口服糖皮质激素
<ul style="list-style-type: none">● 长期口服糖皮质激素有许多不良反应 (A 级证据)，并且没有证据支持其获益 (C 级证据)。
PDE4 抑制剂
<ul style="list-style-type: none">● 在慢性支气管炎，以及重度、极重度和伴有急性加重病史的 COPD 患者中：<ul style="list-style-type: none">➢ PDE4 抑制剂可改善肺功能并减少中度至重度急性加重 (A 级证据)。➢ PDE4 抑制剂可改善接受固定剂量 LABA/ICS 联合治疗患者的肺功能，并减少急性加重 (B 级证据)。
抗生素
<ul style="list-style-type: none">● 阿奇霉素和红霉素长期治疗 1 年可减少治疗期间的急性加重 (A 级证据)。● 阿奇霉素治疗与细菌耐药发生率升高 (A 级证据) 和听力检测受损 (B 级证据) 相关。
祛痰药 / 抗氧化剂
<ul style="list-style-type: none">● 在经选择的人群中，规律使用 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 和羧甲半胱氨酸可减少急性加重 (B 级证据)。
其他抗炎药
<ul style="list-style-type: none">● 在急性加重风险升高且没有他汀类治疗适应证的 COPD 患者中，辛伐他汀不能预防急性加重 (A 级证据)。但观察性研究提示，对于因心血管和代谢性疾病适应证而服用他汀类的 COPD 患者，他汀类可能对部分结局有积极影响 (C 级证据)。● 白三烯调节剂尚未在 COPD 患者中经过充分检验。

● **三药联合吸入治疗**

- 吸入治疗升级至 LABA 联合 LAMA 联合 ICS (三药联合治疗) 的途径有许多种^[73]。
- 该方案可能改善肺功能和患者报告的结局^[74-77]。
- 在已有 LABA/ICS 基础上联合 LAMA，可以改善肺功能和患者报告的结局，尤其是急性加重风险^[75,78-80]。
- 一项 RCT 未证实在 LABA/LAMA 的基础上再联合 ICS 对急性加重有任何获益^[81]。
- 总之，需要更多证据才能得出 LABA/LAMA/ICS 三药联合方案与 LABA/LAMA 相比具有获益的结论。

- 口服糖皮质激素
 - 口服糖皮质激素有许多不良反应，包括类固醇肌病^[73]，可导致肌无力、降低功能性，和极重度 COPD 患者发生呼吸衰竭。
 - 尽管口服糖皮质激素在急性加重的急性期管理中具有重要作用，但由于相对于全身并发症而言获益不足，因此在 COPD 的长期日常治疗中并无一席之地。

- 磷酸二酯酶 -4（PDE4）抑制剂
 - 罗氟司特在已经全身应用糖皮质激素治疗的慢性支气管炎，以及重度、极重度和伴有急性加重病史的 COPD 患者中，能够减少中度至重度急性加重^[83]。
 - **不良反应**。PDE4 抑制剂的不良反应比 COPD 的吸入药物多^[84]。最常见的不良反应包括恶心、食欲减退、体重下降、腹痛、腹泻、睡眠障碍和头痛。

- 抗菌药
 - 近期研究显示规律使用大环内酯类抗生素可减少急性加重发生率^[85,86]。

- 祛痰药（黏液动力药、黏液调节剂）和抗氧化剂（NAC、羧甲半胱氨酸）
 - 在未接受吸入糖皮质激素治疗的 COPD 患者中，规律使用羧甲半胱氨酸和 N-乙酰半胱氨酸治疗可能减少急性加重，并适度改善健康状态^[87,88]。

吸入给药的相关问题

- 哮喘和 COPD 患者吸入装置使用技术不佳的决定因素包括：年老、使用多个装置、未接受过吸入装置的使用技术培训^[89]。
- 使用给药装置过程中发生主要错误可造成吸入率、吸入时间、协调性、剂量准备、吸入之前的呼气动作，以及吸入药物之后的屏气等方面的相关问题（表 3.6）^[90]。

表 3.6 通过吸入途径给药

- 当通过吸入途径给药时，吸入装置技术教育和培训的重要性应该得到高度重视。
- 吸入装置的选择应该个体化定制，视获取途径、费用、处方者，以及最重要的是患者的能力和喜好来决定。
- 在处方吸入装置时，必须提供指导和示范正确的吸入技术，以确保患者掌握了足够的吸入装置使用技术，并且在每次复诊时应再次检查患者能否继续正确地使用吸入装置。
- 在得出当前治疗不足的结论之前，应该先评估吸入装置使用技术（和治疗的依从性）。

其他药物治疗

表 3.7 总结了 COPD 的其他药物治疗。

表 3.7. 其他药物治疗
α-1 抗胰蛋白酶补充疗法
● 静脉补充疗法可能减缓肺气肿的进展（ B 级证据 ）。
镇咳药
● 没有确定性的证据显示 COPD 患者可从镇咳药治疗中获益（ C 级证据 ）。
血管扩张剂
● 血管扩张剂不能改善结局，还可能使氧合发生恶化（ B 级证据 ）

肺康复治疗、教育和自我管理

肺康复治疗

- COPD 患者能从肺康复治疗中得到可观的获益（表 3.8），研究显示肺康复是改善气短、健康状态和运动耐量最有效的治疗策略^[91]。

表 3.8 COPD 患者的肺康复治疗、自我管理和综合治疗

肺康复治疗
<ul style="list-style-type: none">● 肺康复治疗可改善 COPD 稳定期患者的呼吸困难、健康状态和运动耐量（A 级证据）。● 对于近期曾发生急性加重（距前一次住院≤4 周）的患者，肺康复治疗可减少住院（B 级证据）。
教育和自我管理
<ul style="list-style-type: none">● 单纯的教育手段未显示出有效性（C 级证据）。● 通过与健康保健专业人士的交流进行自我管理干预，可改善健康状态并减少住院和急诊就诊（B 级证据）。
综合医疗项目
<ul style="list-style-type: none">● 目前，尚未证实综合治疗和远程医疗存在获益（B 级证据）。

支持治疗、姑息治疗、终末期护理和临终关怀

症状控制和姑息治疗

- COPD 是一种具有大量症状的疾病，诸如疲劳、呼吸困难、抑郁、焦虑、失眠等许多症状需要基于症状的姑息治疗。
- 姑息治疗在终末期护理和临终关怀（对终末期疾病且预期生命不到 6 个月的患者进行生命末期护理）中是必须的。

表 3.9 总结了姑息治疗、终末期护理和临终关怀的关键点。

表 3.9. COPD 的姑息治疗、终末期护理和临终关怀

肺康复治疗
<ul style="list-style-type: none">● 阿片类药物、神经肌肉电刺激（NMES）、氧疗和用风扇朝脸上吹风可缓解呼吸困难（C 级证据）。● 对于营养不良的患者，营养支持可能改善呼吸肌力量和总体健康状态（B 级证据）。● 自我管理教育、肺康复治疗、营养支持和心身干预可改善疲劳（B 级证据）。

其他治疗

氧疗和机械通气支持

氧疗

- 对于重度静息状态下低氧血症的患者，长期氧疗 (> 15 天) 可以提高慢性呼吸衰竭患者的生存 (表 3.10)^[92]。

表 3.10. COPD 稳定期患者的氧疗和机械通气

氧疗

- 长期氧疗可提高重度慢性静息状态下动脉低氧血症患者的生存 (**A 级证据**)。
- 对于有中度静息性或运动性低氧的 COPD 稳定期患者，处方长期氧疗不能延长生命或首次住院时间，或者在健康状态、肺功能和 6 分钟步行测试方面带来持续获益 (**A 级证据**)。
- 乘坐飞机飞行期间，海平面静息氧合水平不能预防重度缺氧 (**C 级证据**)。

机械通气

- NPPV 可提高部分患者在近期住院后的无住院生存，特别是明显的日间高碳酸血症 ($\text{PaCO}_2 \geq 52 \text{ mmHg}$) 患者 (**B 级证据**)。

机械通气

- 无创通气 (NIV) 是无创正压通气 (NPPV) 的一种，是降低发生急性呼吸衰竭的 COPD 急性加重住院患者致残率和病死率的标准治疗^[93-95]。

稳定期患者

- NPPV 可提高部分患者在近期住院后的无住院生存，特别是明显的日间高碳酸血症患者^[96-98]。
- 对于 COPD 合并阻塞性睡眠呼吸暂停的患者，使用持续正压通气 (CPAP) 对改善生存和住院风险有明确的获益^[99]。

外科手术 / 介入治疗

- 对于患有以上叶为主的肺气肿，并且在肺康复治疗运动能力仍然很低的患者，肺减容手术 (LVRS) 的获益多于药物治疗，虽然 LVRS 由于不属于医保范围而费用较高。
- 非手术切除的支气管镜肺减容技术可能改善部分在药物治疗后复发的进展期肺气肿患者的运动耐量、健康状态和肺功能。
- 对于经适当选择的极重度 COPD 患者，肺移植能改善生活质量和功能容量。

- 表 3.11 总结了 COPD 稳定期患者外科手术 / 介入治疗的要点，图 4.3 的路线图展示了不同干预措施的概况。

表 3.11. COPD 稳定期的外科手术 / 介入治疗	
肺减容手术	<ul style="list-style-type: none"> ● 对于以上叶为主，并且在肺康复治疗后运动能力仍然很低的重度肺气肿患者，肺减容手术提高生存的获益多于药物治疗（A 级证据）。
肺大疱切除术	<ul style="list-style-type: none"> ● 在经选择的患者中，肺大疱切除术可减少呼吸困难、改善肺功能和运动耐力（C 级证据）。
肺移植	<ul style="list-style-type: none"> ● 对于经适当选择的极重度 COPD 患者，肺移植能改善生活质量和功能容量（C 级证据）。
支气管镜介入治疗	<ul style="list-style-type: none"> ● 对于经选择的进展期肺气肿患者，支气管镜介入治疗后 6~12 个月可降低呼气末容积，并改善运动耐力、健康状态和肺功能。支气管阀（B 级证据）；肺减容线圈（B 级证据）。

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR REDISTRIBUTE

图 4.3. COPD 的支气管镜介入治疗和外科手术治疗



COPD稳定期的管理

关键点：

- COPD 稳定期的管理策略应主要基于对患者症状和未来急性加重风险的个体化评估来制定。
- 对于所有吸烟的患者，都应强烈鼓励和支持其戒烟。
- 主要治疗目标是减少症状和未来急性加重风险。
- 管理策略不限于药物治疗，并且应使用适当的非药物干预措施加以补充。

一旦确诊 COPD，应当基于对患者目前症状和未来急性加重风险的评估，进行有效管理（表 4.1）。

表 4.1. COPD 稳定期治疗的目标

- | | | | |
|--|---|---|------|
| <ul style="list-style-type: none">• 缓解症状• 改善运动耐量• 改善健康状况 | } | → | 减少症状 |
| 和 | | | |
| <ul style="list-style-type: none">• 预防疾病进展• 预防和治疗急性加重• 降低病死率 | } | → | 降低风险 |

识别危险因素并减少暴露

识别危险因素并减少暴露（表 4.2 和 4.3）在 COPD 的治疗和预防中非常重要。吸烟是最常见和最易识别的 COPD 危险因素，应持续鼓励所有吸烟者戒烟。还应减少职业性粉尘、烟雾、气体以及室内和室外空气污染的总个人暴露量。

表 4.2. 治疗吸烟与烟草依赖：临床实践指南——主要调查结果与建议

- 烟草依赖是一种慢性状况，有必要反复治疗，直至达到长期或永久戒除。
- 有效的烟草依赖治疗措施是存在的，应对所有吸烟者提供这些治疗。
- 临床医生和卫生保健系统应推动每个吸烟者每次就诊时的统一识别、记录和治疗。
- 简短的戒烟咨询也是有效的，医疗保健专业人士在与每个吸烟者沟通时，都应给予此类建议。
- 烟草依赖的咨询强度与咨询有效性之间存在强剂量 - 反应关系。
- 已发现三种类型的咨询特别有效：实用化咨询、将家属或朋友的社会支持作为治疗的一部分，以及治疗以外的社会支持。
- 烟草依赖的一线治疗包括伐尼克兰、安非他酮缓释片、尼古丁口香糖、尼古丁吸入剂、尼古丁鼻腔喷雾剂和尼古丁贴片，这些治疗均有效，对无禁忌证的患者应至少处方其中的一种。
- 为戒烟制定的财务激励方案可能有利于戒烟。
- 烟草依赖治疗是具有成本效益的干预措施。

表 4.3. 识别和减少危险因素暴露

- 应积极地对所有 COPD 患者实施戒烟干预（**A 级证据**）。
- 应建议有效通风、无污染炉灶和类似干预措施（**B 级证据**）。
- 临床医生应建议患者如可能应避免继续暴露于刺激物质（**D 级证据**）。

COPD 稳定期的治疗

药物治疗

药物治疗能够减少症状、降低急性加重的风险和严重程度，并改善患者健康状况和运动耐量。

多数药物为吸入剂，因此适当的吸入装置使用技术非常重要。表 4.4 列出了药物吸入的关键点。表 4.5 列出了使用支气管舒张剂的关键点。表 4.6 总结了使用抗炎药的关键点。表 4.7 总结了使用其他药物治疗的关键点。

表 4.4. 药物吸入的关键点

- 吸入装置的选择应该个体化定制，视获取途径、费用、开处方者，以及最重要的是患者的能力和喜好来决定。
- 在处方吸入装置时，必须提供指导和示范正确的吸入技术，以确保患者掌握了足够的吸入装置使用技术，并且在每次复诊时应再次检查患者能否继续正确地使用吸入装置。
- 在得出当前治疗需要调整的结论之前，应该先评估吸入装置使用技术（和治疗的依从性）。

表 4.5. 使用支气管舒张剂的关键点

- 首选 LABA 和 LAMA，而非短效制剂，仅有偶发性呼吸困难的患者除外（**A 级证据**）。
- 患者可以从长效支气管舒张剂单药治疗，或两种长效支气管舒张剂联合治疗开始。对于接受一种支气管舒张剂治疗后仍有持续呼吸困难的患者，应升级为二药联合方案（**A 级证据**）。
- 吸入支气管舒张剂优于口服支气管舒张剂（**A 级证据**）。
- 除非其他长效支气管舒张剂不可用或不可负担，否则不建议使用茶碱（**B 级证据**）。

表 4.6. 使用抗炎药的关键点

- 不建议 ICS 长期单药治疗（**A 级证据**）。
- 对于接受长效支气管舒张剂适当治疗后仍然有急性加重病史的患者，可以考虑使用 LABA 与 ICS 长期联合治疗（**A 级证据**）。
- 不建议长期口服糖皮质激素治疗（**A 级证据**）。
- 对于 LABA/ICS 或 LABA/LAMA/ICS 治疗后仍然发生急性加重、有慢性支气管炎和重度至极重度气流阻塞的患者，可以考虑联合 PDE4 抑制剂（**B 级证据**）。
- 对于适当治疗后仍然发生急性加重的过去吸烟患者，可以考虑大环内酯类治疗（**B 级证据**）。
- 不建议使用他汀类治疗预防急性加重（**A 级证据**）。
- 仅建议在经选择的患者中使用抗氧化剂祛痰（**A 级证据**）。

表 4.7. 使用其他药物治疗的关键点

- 确诊有肺气肿的重度遗传性 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症患者可能适于接受 α -1 抗胰蛋白酶补充疗法（**B 级证据**）。
- 不建议使用镇咳药（**C 级证据**）。
- 对于 COPD 继发肺动脉高压的患者，不建议使用获准用于治疗原发性肺动脉高压的药物（**B 级证据**）。
- 可以考虑使用低剂量长效口服和肠外阿片类药物治疗重度 COPD 患者的呼吸困难（**B 级证据**）。
- 核查并理解治疗方案。

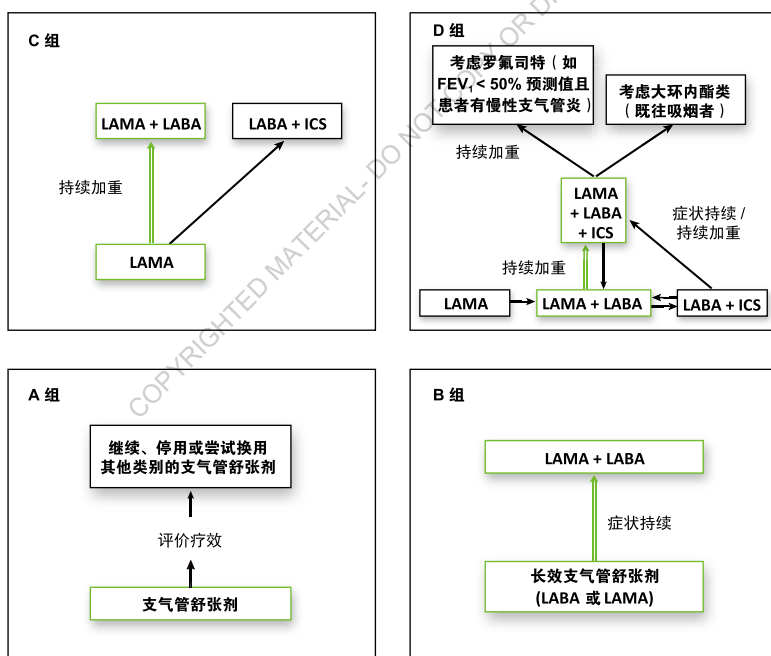
药物治疗路线图

图 4.1 为根据对患者症状和急性加重风险的个体化评估提出的 COPD 管理起始和后续升级和（或）降级治疗的模式。

既往版本的 GOLD 报告仅就起始治疗给出了建议。然而许多 COPD 患者已经在接受治疗，但因起始治疗后症状持续存在，或者有一小部分患者因一些症状消失后续可能需要较少的治疗，而再至医院就诊。因此，本次更新提出了升级（和降级）策略。这些建议基于现有的有效性和安全性数据提出。我们充分明白治疗的升级未经系统检验，降级治疗的临床试验也很有限并且仅包括 ICS。

我们将在取得新的数据时对这些建议进行重新评价。

图 4.1. 根据 GOLD 分级制定的药物治疗路线图（高亮方框和箭头为首选治疗路径）



对于主观症状和气流受限程度出入较大的患者，需要进一步评价。

表 4.8. COPD 的非药物管理			
患者分组	必要	建议	根据当地治疗指南
A 组	戒烟 (可包含药物治疗)	体力活动	接种流感疫苗 接种肺炎球菌疫苗
B~D 组	戒烟 (可包含药物治疗) 肺康复治疗	体力活动	接种流感疫苗 接种肺炎球菌疫苗

表 4.8 总结了 A~D 组患者部分相关的非药物治疗措施。COPD 患者氧疗的处方路线图见图 4.2。

图 4.2. COPD 患者的氧疗处方

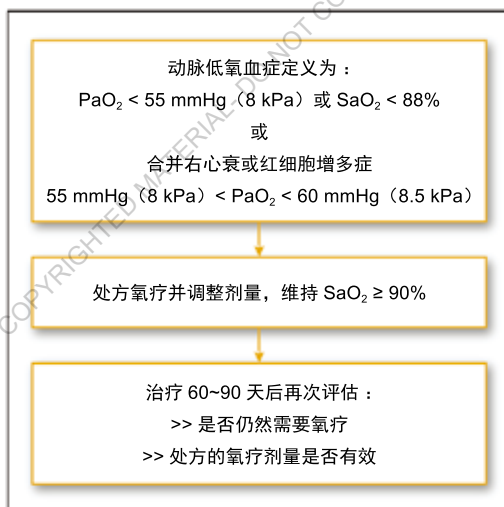


表 4.9 列出了使用非药物治疗的关键点。

表 4.9 使用非药物治疗的关键点
教育、自我管理和肺康复治疗
<ul style="list-style-type: none"> ● 改变患者的认识需要进行教育，但尚无证据表明单纯进行教育会改变患者行为。 ● 建议在病例管理专案人员的支持下，使用或不使用书面行动计划对患者进行预防急性加重并发病（如住院）的自我管理教育（B 级证据）。 ● 肺康复治疗适用于所有有相关症状和（或）急性加重高危患者（A 级证据）。 ● 体力活动是死亡的强预测因素（A 级证据）。尽管我们尚不清楚如何确保成功的最佳可能性，但应鼓励患者提高体能活动的水平。
免疫接种
<ul style="list-style-type: none"> ● 建议所有 COPD 患者接种流感疫苗（A 级证据）。 ● 建议所有 > 65 岁的患者以及有明显合并症（包括慢性心脏或肺疾病）的较年轻患者接种肺炎球菌疫苗 PCV13 和 PPSV23（B 级证据）。
营养
<ul style="list-style-type: none"> ● 对于有营养不良的 COPD 患者，考虑给予营养支持（B 级证据）。
终末期护理和姑息治疗
<ul style="list-style-type: none"> ● 所有治疗 COPD 患者的临床医生都应知晓姑息治疗对症状控制的有效性，并且在临床实践中加以使用（D 级证据）。 ● 终末期护理的内容应包括与患者及其家属讨论他们对复苏、预设医疗指示和死亡地点的偏好（D 级证据）。
低氧血症的治疗
<ul style="list-style-type: none"> ● 长期氧疗适用于重度静息状态下低氧血症的患者（A 级证据）。 ● 对于有静息性或运动性中度低氧的 COPD 稳定期患者，不建议常规处方长期氧疗。但在评价患者对氧疗的需求时，可考虑患者的个体因素（A 级证据）。 ● 乘坐飞机飞行期间，海平面静息氧合水平不能预防重度缺氧（C 级证据）。
高碳酸血症的治疗
<ul style="list-style-type: none"> ● 对于有重度慢性高碳酸血症和有急性呼吸衰竭导致住院病史的患者，可以考虑长期无创通气（B 级证据）。
支气管镜介入治疗和外科手术
<ul style="list-style-type: none"> ● 对于经选择的以上叶为主的肺气肿患者，应考虑肺减容手术（A 级证据）。 ● 对于经选择的进展性肺气肿患者，可以考虑支气管镜肺减容介入治疗（B 级证据）。 ● 对于经选择的肺大疱患者，可以考虑肺大疱切除术（C 级证据）。 ● 对于极重度 COPD 患者（进展性疾病、BODE 评分 7~10 分，并且不适于接受肺减容手术），如合并下列情况中的至少一种，可以考虑肺移植：①有因急性加重合并急性高碳酸血症（$PCO_2 > 50 \text{ mmHg}$）住院的病史；②尽管接受了氧疗，仍有肺动脉高压和（或）肺心病；或③ $FEV_1 < 20\%$，同时 $DLCO < 20\%$ 或有均质性肺气肿（C 级证据）。

监测和随访

有必要对 COPD 患者进行常规随访。即使在现有最佳治疗下，肺功能仍然可能随时间推移而恶化。应对症状、急性加重和气流受限的客观测量指标进行监测，以明确何时调整治疗，以及识别出所有可能发生的并发症和（或）合并症。依据现有文献，与全科医生仅对 COPD 患者进行常规治疗相比，综合自我管理或常规监测并未显示出健康状态方面的长期获益^[100]。

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPD急性加重期的管理

关键点：

- COPD 急性加重指的是呼吸系统症状急性恶化，导致需要额外的治疗。
- COPD 急性加重可由多种因素所致。最常见的原因是呼吸道感染。
- COPD 急性加重治疗的目标是尽可能减少当前急性加重的不良影响和预防以后急性加重的发生。
- 建议使用短效吸入 β_2 激动剂联合或不联合短效抗胆碱能药作为急性加重期的起始支气管舒张剂治疗。
- 应在出院前尽早开始使用长效支气管舒张剂维持治疗。
- 全身应用糖皮质激素能够改善肺功能 (FEV_1)、氧合，缩短康复时间及住院时间。治疗时间不应超过 5~7 天。
- 对于有治疗指征的患者，抗菌药能够缩短康复时间、降低早期复发的风险、减少治疗失败和缩短住院时间。治疗时间不应超过 5~7 天。
- 甲基黄嘌呤类不良反应较多，因此不建议使用。
- 对于发生急性呼吸衰竭的 COPD 患者，在无绝对禁忌证时，无创机械通气是首选的机械通气模式。因为无创通气的改善气体交换、降低呼吸功、减少插管、缩短住院时间和提高生存。
- 在一次急性加重之后，应该开始采取适当的急性加重预防措施（见 GOLD 2017 完整报告的第 3 章和第 4 章）。

COPD 急性加重定义为呼吸道症状急性恶化，导致需要额外的治疗 ^[101,102]。

COPD 急性加重的分类：

- 轻度（仅需要短效支气管舒张剂治疗，SABD）
- 中度 [需要 SABD 联合抗菌药和（或）口服糖皮质激素]
- 重度（患者需要住院或看急诊）。重度急性加重还可能合并急性呼吸衰竭。

COPD 急性加重是 COPD 管理中的重要事件，因为急性加重对健康状态、住院和出院率以及疾病进展具有不良影响^[101,102]。COPD 急性加重是一组复杂事件，常合并气道炎症增加和黏液产生增多，以气体闭陷为标志。这些变化可增加呼吸困难，而后者是急性加重的关键症状。其他症状包括脓性痰和痰量增加，合并咳嗽和喘息增加^[103]。由于合并症在 COPD 患者中很多见，因此临床上急性加重必须与急性冠脉综合征、充血性心力衰竭病情加重、肺栓塞和肺炎等其他事件相鉴别。

治疗选择

治疗环境

COPD 急性加重期的治疗目标是尽可能减少当前急性加重的不良影响，并预防以后急性加重的发生^[104]。根据急性加重的严重程度和（或）基础疾病的严重程度，可以对急性加重进行门诊或住院治疗。80% 以上的急性加重可以在门诊使用包括支气管舒张剂、糖皮质激素和抗菌药在内的药物治疗处理^[15,23,24]。

COPD 急性加重的临床就诊具有异质性，因此我们建议对于住院患者，急性加重的严重程度必须依据患者临床体征进行评估，建议分为以下几类^[105]：

无呼吸衰竭：呼吸频率：20~30 次 / 分，未使用辅助呼吸肌，精神状态无变化，经文丘里面罩氧浓度 28%~35% (FiO_2) 给氧后低氧血症得到改善， PaCO_2 未升高。

急性呼吸衰竭——未危及生命：呼吸频率：> 30 次 / 分，使用辅助呼吸肌，精神状态无变化，经文丘里面罩氧浓度 25%~30% (FiO_2) 给氧后低氧血症得到改善，存在高碳酸血症（即 PaCO_2 高于基线或升高 50 ~ 60 mmHg）。

急性呼吸衰竭——危及生命：呼吸频率：> 30 次 / 分，使用辅助呼吸肌，精神状态急性改变，文丘里面罩或要求 $\text{FiO}_2 > 40\%$ 给氧后低氧血症未改善，存在高碳酸血症（即 PaCO_2 高于基线或升高 > 60 mmHg）或出现酸中毒 ($\text{pH} \leq 7.25$)。

表 5.1. 入院评估的可能指征*

- 诸如静息状态下呼吸困难突然加重、高呼吸频率、氧饱和度降低、意识模糊、嗜睡等重度症状。
- 急性呼吸衰竭。
- 出现新的体征（如发绀、外周水肿）。
- 急性加重期起始药物治疗失败。
- 存在严重并发症（如心力衰竭、新发心律失常等）。
- 家庭支持不足。

* 需要考虑当地资源。

表 5.2. 重度但未危及生命的急性加重的管理*

- 评估症状的严重程度、血气分析、胸片。
- 给予氧疗，系列测定动脉血气、静脉血气和进行脉搏血氧饱和度监测。
- 支气管舒张剂：
 - >> 增加短效支气管舒张剂的剂量和（或）给药次数。
 - >> 联合使用短效 β_2 激动剂和抗胆碱能药。
 - >> 患者病情稳定时考虑使用长效支气管舒张剂。
 - >> 适时使用储雾器或气动雾化装置。
- 考虑口服糖皮质激素治疗。
- 有细菌感染体征时考虑抗菌药（口服）治疗。
- 考虑无创机械通气（NIV）。
- 随时：
 - >> 监测体液平衡。
 - >> 考虑皮下注射肝素或低分子量肝素预防血栓栓塞。
 - >> 鉴别和治疗并发症（如心力衰竭、心律失常、肺栓塞等）。

* 需要考虑当地资源。

表 5.1 列出了在 COPD 急性加重期间评估的是否需要住院治疗的指征。当 COPD 急性加重期患者至急诊就诊时，应该给予氧疗，并对其进行评估以明确急性加重是否危及生命，以及呼吸功增加或气体交换受损是否需要考虑无创通气。表 5.2 列出了重度但不危及生命的急性加重的处理方法。

表 5.3 列出了 COPD 急性加重期管理的关键点。

表 5.3. COPD 急性加重期管理的关键点

- 建议将短效吸入 β_2 激动剂联合或不联合短效胆碱能药作为急性加重期的起始支气管舒张剂治疗方案 (**C 级证据**)。
- 全身应用糖皮质激素能够改善肺功能 (FEV₁)、氧合和缩短康复时间及住院时间。治疗时间不应超过 5~7 天 (**A 级证据**)。
- 对于有治疗指征的患者, 抗菌药能够缩短康复时间、降低早期复发风险、减少治疗失败和缩短住院时间。治疗时间不应超过 5~7 天 (**B 级证据**)。
- 甲基黄嘌呤类因不良反应较多, 因此不建议使用 (**B 级证据**)。
- 对于发生急性呼吸衰竭的 COPD 患者, 无创机械通气是首选的机械通气模式 (**A 级证据**)。
- 对于发生急性呼吸衰竭的 COPD 患者, 在无绝对禁忌证时 NIV 应是首选的机械通气模式。因为无创通气能改善气体交换、降低呼吸功、减少插管、缩短住院时间和提高生存 (**A 级证据**)。

表 5.4. 呼吸科或内科重症监护病房收治指征 *

- 起始急诊治疗反应不佳的重度呼吸困难。
- 精神状态改变 (意识模糊、嗜睡、昏迷)。
- 给予氧疗后, 仍有持续性低氧血症或低氧血症加重 (PaO₂ < 5.3 kPa 或 40 mmHg) 和 (或) 重度呼吸性酸中毒 / 呼吸性酸中毒加重 (pH < 7.25)。
- 需要有创机械通气。
- 血流动力学不稳定——需要升压药治疗。

* 需要考虑当地资源。

无创机械通气

- 对于 COPD 急性加重住院患者, 治疗急性呼吸衰竭的首选机械通气模式是无创机械通气 (NIV), 而非有创机械通气 (气管插管和正压通气)。
- 表 5.5 列出了 NIV 的指征^[108]。

表 5.5. 无创机械通气 (NIV) 的指征

至少符合以下一个条件 :

- 呼吸性酸中毒 (PaCO₂ ≥ 6.0 kPa 或动脉血 pH ≤ 7.35)。
- 严重呼吸困难合并提示呼吸肌疲劳和 (或) 呼吸功增加的临床症状, 例如使用辅助呼吸肌呼吸、胸腹矛盾运动或肋间隙肌群收缩。
- 尽管给予氧疗, 低氧血症仍持续存在。

表 5.6. 有创机械通气的指征

- 不能耐受 NIV 或 NIV 治疗失败。
- 呼吸或心脏暂停。
- 意识丧失、镇静药控制不佳的精神运动性激越。
- 大量吸入或持续呕吐。
- 持续不能排出呼吸道分泌物。
- 重度血流动力学不稳定，对液体疗法和血管活性药物无反应。
- 重度室性或室上性心律失常。
- 不能耐受 NIV 的患者发生危及生命的低氧血症。

有创机械通气。 表 5.6 列出了急性加重期间有创机械通气的起始治疗指征，包括了 NIV 起始治疗失败的患者^[109]。

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

出院和随访

出院后应尽可能早期随访（1个月内），可减少急性加重相关的再住院^[110]。表 5.7 总结了出院标准和随访建议。

表 5.7. 出院标准和随访建议	
<ul style="list-style-type: none"> ● 全面回顾所有临床和实验室数据。 ● 核查并了解维持治疗。 ● 重新评估吸入装置使用技术。 ● 确保患者理解急性期治疗药物 [糖皮质激素和（或）抗菌药] 的停用。 ● 评估继续氧疗的需求。 ● 提供合并症管理和随访计划。 ● 确保安排好随访：早期随访 < 4 周，根据情况后期随访 < 12 周。 ● 已识别所有临床或研究性异常。 	<p>1~4 周随访</p> 
<ul style="list-style-type: none"> ● 评价患者应对日常环境的能力。 ● 核查并了解治疗方案。 ● 重新评估吸入装置使用技术。 ● 重新评估长期氧疗的需求。 ● 记录患者从事体力活动的能力和日常活动。 ● 记录症状：CAT 或 mMRC。 ● 确定合并症情况。 	<p>12~16 周随访</p> 
<ul style="list-style-type: none"> ● 评价患者应对日常环境的能力。 ● 核查并了解治疗方案。 ● 重新评估吸入装置使用技术。 ● 重新评估长期氧疗的需求。 ● 记录患者从事体力活动的能力和日常活动。 ● 肺功能检查：FEV₁。 ● 记录症状：CAT 或 mMRC。 ● 确定合并症情况。 	

发生急性加重后，应该采取适当措施预防以后的急性加重（表 5.8）。

表 5.8. 减少 COPD 急性加重频率的干预措施

干预措施分类	干预措施
支气管舒张剂	LABAs LAMAs LABA+LAMA
含糖皮质激素方案	LABA+ICS LABA+LAMA+ICS
抗炎（非甾体）	罗氟司特
抗感染	免疫接种 大环内酯类长期治疗
祛痰药	N-乙酰半胱氨酸 羧甲半胱氨酸
其他类别	戒烟 肺康复治疗 肺减容术

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPD和合并症

关键点：

- COPD 常与其他疾病合并存在（合并症），可对疾病进程产生显著影响。
- 一般而言，存在合并症不应改变 COPD 的治疗，而合并症的治疗也不应受到 COPD 的影响。
- COPD 患者常并发肺癌，并且是患者死亡的主要原因。
- 心血管疾病是 COPD 常见和重要的合并症。
- 骨质疏松症、抑郁 / 焦虑和阻塞性睡眠呼吸暂停是 COPD 常见的重要合并症，常容易漏诊，而且与健康状态及预后不佳有关。
- 胃食管返流（GERD）与急性加重风险升高及健康状态较差相关。
- 当 COPD 作为多疾病治疗计划的一部分时，应注意确保治疗的简洁性和最大程度减少药物使用。

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

参考文献

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2095-128.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442.
3. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; **373**(2): 111-22.
4. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 758-64.
5. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(2 Pt 1): 301-10.
6. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(5): 693-718.
7. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; **374**(9691): 733-43.
8. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(5): 557-65.
9. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; **365**(9478): 2225-36.
10. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; **378**(9795): 991-6.
11. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7): 891-7.
12. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 741-50.
13. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; **327**(7416): 653-4.
14. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; **75**(5): 397-415.
15. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; **6**(1): 59-63.
16. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; **1**(1): 43-50.
17. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ* 1960; **2**: 1662.
18. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(3): 295-301.
19. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; **121**(5): 1434-40.
20. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; **56**(11): 880-7.
21. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine* 2015; **3**(6): 443-50.
22. Goossens LM, Leimer I, Metzendorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; **14**: 163.
23. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1819-27.
24. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.

25. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; **283**(24): 3244-54.
26. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives,. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; **28**: 3244-54.
27. U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American journal of preventive medicine* 2008; **35**(2): 158-76.
28. Glynn T, Manley M. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. In: U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute., editor.; 1990.
29. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **5**(5): CD000165.
30. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; **259**(19): 2883-9.
31. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; **125**(6): 2011-20.
32. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733.
33. Wongsurakiat P, Lertakyananee J, Maranetra KN, Jongriritanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; **86**(6): 497-508.
34. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; **331**(12): 778-84.
35. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; **58**(RR-8): 1-52.
36. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >/=65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; **63**(37): 822-5.
37. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; **61**(3): 189-95.
38. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; **320**(7245): 1297-303.
39. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; **272**(19): 1497-505.
40. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; **340**(25): 1948-53.
41. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**(9167): 1819-23.
42. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**(15): 1543-54.
43. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**(10): CD010177.
44. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; **13**: 26.
45. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **1**: CD010139.
46. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 697-714.

47. Kemsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; **26**(2): 256-64.
48. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; **8**(4): 479-501.
49. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): Cd006101.
50. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **364**(12): 1093-103.
51. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; **1**(7): 524-33.
52. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; **16**(2): 97-105.
53. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; **64**(6-7): 457-64.
54. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
55. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
56. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; **119**(6): 1661-70.
57. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; **33**(2): 152-60.
58. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; **150**(1): 123-30.
59. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; **11**(5): 603-10.
60. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; **48**(3): 227-32.
61. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23**(4): 257-67.
62. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; **65**(5): 354-62.
63. Tashkin DP, Pearl J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; **6**(1): 17-25.
64. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(9): 1068-79.
65. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**(9): CD006829.
66. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **8**(8): CD006826.
67. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **7**(7): CD002991.
68. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; **12**: 107.
69. van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(10): 1358-63.

70. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60**(6): 480-7.
71. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; **148**(2): 389-96.
72. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; **371**(14): 1285-94.
73. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulman Dis* 2015; **10**: 2207-17.
74. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(8): 741-50.
75. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; **63**(7): 592-8.
76. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; **106**(3): 382-9.
77. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; **106**(1): 91-101.
78. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; **70**(6): 519-27.
79. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; **13**(1): 1-10.
80. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388**(10048): 963-73.
81. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; **146**(8): 545-55.
82. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; **103**(7): 975-94.
83. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374**(9691): 685-94.
84. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **11**(11): CD002309.
85. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **11**(11): CD009764.
86. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS one* 2015; **10**(3): e0121257.
87. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; **24**(137): 451-61.
88. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **7**(7): CD001287.
89. Roodmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; **23**(5): 323-8.
90. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by COPD Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **Epub 13 July 2016**.
91. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2**(2): CD003793.
92. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **4**(4): CD001744.
93. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 121-3.

94. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 152-9.
95. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; **174**(12): 1982-93.
96. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2014; **2**(9): 698-705.
97. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; **108**(5): 722-8.
98. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2015; **11**(6): 663-70.
99. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(3): 325-31.
100. Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; **345**: e7642.
101. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96.
102. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1418-22.
103. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**(2): 196-204.
104. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; **4**(1): 101-24.
105. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; **29**(6): 1224-38.
106. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; **341**: c5462.
107. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>.
108. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. *Chest* 1999; **116**(2): 521-34.
109. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; **28**(12): 1701-7.
110. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; **148**(2): 375-81.

