

DOI : 10.12037/YXQY.2019.01-01



2019年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读

陈亚红（北京大学第三医院 呼吸与危重症医学科，北京 100191）

【摘要】慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）全球倡议（global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD）2019年修订版于2018年11月7日发布，相较于GOLD 2018，GOLD 2019最重要的改变是在慢阻肺稳定期章节增加了慢阻肺初始药物治疗方案和随访期药物调整策略，并强调了嗜酸粒细胞作为慢阻肺患者吸入激素获益的生物标志物。本文对新增加内容进行介绍和解读。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病；症状；急性加重；嗜酸粒细胞；个体化治疗

Interpretation of global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report

CHEN Ya-hong (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Corresponding author: CHEN Ya-hong, E-mail: chenyahong@vip.sina.com

【Abstract】 Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2019 report was released on Nov 7, 2018. The GOLD 2019 report is a minor revision of the GOLD 2017 report. This article mainly focus on interpreting updates of management cycle including initial pharmacological treatment and follow-up pharmacological treatment and the role of blood eosinophils in predicting inhaled corticosteroid effect in GOLD 2019 report.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Symptom; Acute exacerbation ; Eosinophils; Individualized treatment

1998年慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）全球倡议（global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD）启动，其目标是根据已发表的最佳研究结果制定慢阻肺的管理推荐。第1版慢阻肺诊断、治疗及预防全球策略于2001年发布，2006年和2011年分别根据已发表的研究进行了全面修订^[1]。GOLD 2011修订版的修订分别于2013年1月、2014年1月、2015年1月及2016年1月发布，国内呼吸领域相关专家亦分别对其进行了解读^[2-5]。2015—2016年，GOLD科学委员会发现，关于慢阻肺的病理生理、诊断、评估及治疗方法有较多新内容出现，因此需要进行全面修订，由写作委员会制订各章节大纲。2016年9月，GOLD科学委员会对各章节进行审阅，然后送至GOLD委员会之外的10名专家处，提出建

议并进行修改。GOLD 2017作为第4次全面修订，于2016年11月16日在美国费城举行的GOLD慢阻肺全程管理会议上发布（笔者对GOLD 2017、GOLD 2018进行了详细解读^[6,7]）。GOLD 2019是GOLD 2017的第2次修改，检索了2017年1月至2018年7月发表的文章，新增文献66篇，其中5篇是来自中国学者的研究，1篇中国学者参与的国际多中心研究，于2018年11月7日发布，从“起始治疗”和“随访治疗”两个角度建立管理循环，对稳定期慢阻肺患者的药物治疗路径进行了更为详尽和明确的推荐，并纳入嗜酸粒细胞（eosinophil, EOS）作为指导吸入糖皮质激素（inhaled corticosteroid, ICS）临床应用的生物标志物^[8]。2018年11月21日是世界慢阻肺日，主题为“早防早治，始终不晚”，呼吁不论是

基金项目：国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”专项课题（2016YFC1304301）；精准医学研究专项（2016YFC0903601；2016YFC0901102）

通讯作者：陈亚红 E-mail: chenyahong@vip.sina.com

临床医生、患者还是慢病防控政策的制定者，都应“重视气道疾病，从现在开始”。本文对GOLD 2019重要更新内容进行介绍和解读。

1 第一章：慢阻肺定义和概述

更新要点：慢阻肺定义与GOLD 2018的定义一致：是一种常见的、可以预防 and 治疗的疾病，以持续呼吸症状和气流受限为特征，通常是由于明显暴露于有毒颗粒或气体引起的气道和（或）肺泡异常所导致。炎症仍是慢阻肺进展的核心机制，会导致肺结构性变化、小气道狭窄及肺实质破坏，最终破坏肺泡与小气道的附着，降低肺弹性回缩能力。GOLD 2019新增了关于慢阻肺危险因素的4项研究，包括室内生物燃料、社会经济地位、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染及基因多态性。

1.1 室内生物燃料与慢阻肺 越来越多的证据表明，许多发展中国家的女性可能因暴露于室内烹饪过程中使用的现代或传统生物燃料而易发生慢阻肺。一项荟萃分析纳入了24项相关研究，其中5项病例对照研究，19项横断面研究，结果显示：暴露于生物烟雾的个体被诊断为慢阻肺的可能性是无暴露危险因素者的1.38倍（ $OR = 1.38$ ； $95\%CI: 1.28 \sim 1.57$ ）；生物燃料与慢性支气管炎显著相关（ $OR = 2.11$ ； $95\%CI: 1.70 \sim 2.52$ ）；横断面研究和病例对照研究的合并 OR 分别为1.82（ $95\%CI: 1.54 \sim 2.10$ ）和1.05（ $95\%CI: 0.81 \sim 1.30$ ）。因此，制定消除能源贫困的政策将减轻女性慢性呼吸道疾病的负担^[9]。

1.2 社会经济地位与慢阻肺 有证据表明贫困始终与气流阻塞有关。BOLD研究^[10]基于横断面研究，包括11个国家的12个城市，年龄 ≥ 40 岁的成人9255例。使用基于家庭资产的财富分数（0~10分）评估贫困程度，分数越低说明贫困程度越严重。气流阻塞患病率从克什米尔（4分）的16%到利雅得（9分）和槟城（10分）的3%；对年龄和性别进行调整后，财富分数每增加1分，第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分率（ FEV_1/FVC ）增加0.36%（ $95\%CI: 0.22 \sim 0.49$ ； $P < 0.001$ ）。较低的社会经济地位与慢阻肺的患病风险增加有关。

1.3 HIV感染与慢阻肺 近年来，人们提出HIV感染者慢阻肺的患病率增高。一项荟萃分析纳入了30项研究来自于WHO分布区域的151 686例受试者，慢阻肺总体患病率依据正常下限诊断为10.5%（ $95\%CI: 6.2 \sim 15.7$ ），依据固定比值诊断为10.6%（ $95\%CI: 6.9 \sim 15.0$ ）。HIV感染组患者的慢阻肺患病率显著高于HIV阴性对照组（合并 OR 为1.14； $95\%CI: 1.05 \sim 1.25$ ； $I^2 = 63.5\%$ ；11项研究），校正烟草消费量后慢阻肺患病率仍然增高（合并 OR 为2.58； $95\%CI: 1.05 \sim 6.35$ ； $I^2 = 74.9\%$ ；4项研究^[11]）。二者之间相关的机制尚不清楚，HIV医疗工作者、研究人员、政策制定者及企业应关注HIV感染者慢阻肺的诊断和治疗，在抗HIV治疗的同时还应强调戒烟和慢阻肺规范化治疗。

1.4 谷胱甘肽S-转移酶基因 MI 和 TI 多态性与慢阻肺发生风险——来自中国学者的荟萃分析^[12] 谷胱甘肽S-转移酶（glutathione S-transferase, GST）基因 MI 和 TI 与慢阻肺易感性一直存在争议。中国学者对 $GSTM1$ 和 $GSTT1$ 多态性在慢阻肺发生风险中的作用进行了荟萃分析，从2000年1月至2017年12月发表的符合条件的病例对照研究中共筛选出37篇文献，包括4674例慢阻肺患者和5006例对照者，发现 $GSTM1$ 和 $GSTT1$ 缺失基因型显著增加慢阻肺的发生风险（ $GSTM1: OR = 1.52$ ； $95\%CI: 1.31 \sim 1.77$ ； $GSTT1: OR = 1.28$ ； $95\%CI: 1.09 \sim 1.50$ ）；种族亚组分析发现， $GSTM1$ 缺失基因多态性与所有种族的慢阻肺易感性密切相关，而 $GSTT1$ 缺失基因多态性仅与亚洲慢阻肺患者相关；联合 $GSTM1/GSTT1$ 缺失基因型进一步增加了慢阻肺易感性（ $OR = 1.42$ ； $95\%CI: 1.21 \sim 1.66$ ）。需要进一步扩大研究人群进行验证。

2 第二章：诊断和初始评估

更新要点：慢阻肺的诊断标准需基于症状和危险因素，并通过肺功能检查明确诊断。GOLD 2019指出，通过慢阻肺预测模型和邮寄筛查问卷，有助于筛查慢阻肺病例。大量慢阻肺患者在基层，通过上述方法可以提高慢阻肺在基层医疗实践中的诊断率，是值得借鉴的方法。GOLD 2019慢阻肺的初始评估与GOLD 2018相同，需评估患者的症状、气流

受限程度、急性加重发生风险、合并症，依据症状、急性加重发生风险将患者分为A—D组。

2.1 基于基层医疗日常电子健康记录的风险评分有助于慢阻肺筛查^[13] 一项在英国西米德兰兹郡初级保健电子健康记录的常规数据显示，2398例40～79岁的受试者，先前未被诊断为慢阻肺，评分模型包括：吸烟状况，年龄，呼吸困难，沙丁胺醇处方和抗生素处方，使用肺活量测定法评估未诊断的慢阻肺风险评分。使用来自初级保健电子健康记录的常规数据的新风险评分可以识别未诊断的症状性慢阻肺高危患者，这一评分可与临床信息系统相结合，以帮助基层临床医生有目的地发现慢阻肺患者。

2.2 通过基层医疗邮寄筛查问卷进行系统主动病例筛查，也是识别未诊断慢阻肺患者的有效方法^[14] 一项在英国进行的多中心聚类随机对照试验（randomized control trial, RCT）发现，纳入40～79岁、先前未被诊断为慢阻肺的吸烟者，1：1随机分为系统性筛查组和常规实践组，系统性筛查组进一步1：1随机分为邮寄筛查问卷主动病例筛查组和机会病例筛查组，共74 818例受试者完成，主要终点是1年内被诊断为慢阻肺的百分比。与常规实践相比，系统性筛查可发现更多慢阻肺患者（1%：4%），主动病例筛查组慢阻肺患者更多（5%：2%，校正后的OR = 2.34），且主动病例筛查组较机会病例筛查组的花费更少（£333：£376）。基层医疗邮寄筛查问卷进行系统主动病例筛查是识别未诊断慢阻肺患者的有效方法。

3 第三章：预防和维持治疗的支持证据

更新要点：支气管扩张剂治疗仍然是慢阻肺管理的基石。大多数长效抗胆碱能药物（long-acting antimuscarinic antagonists, LAMA）联合长效 β_2 受体激动剂（long-acting β_2 -agonists, LABA）治疗的研究是针对慢阻肺急性加重频率低的人群。针对急性加重高风险人群〔既往1年中 ≥ 2 次慢阻肺急性加重和（或）1次住院〕的研究证实，与LABA + LAMA相比，ICS + LABA更大程度地减少了急性加重。相当一部分患者需要在LAMA + LABA基础上添加ICS治疗，以更好地改善症状，降低未来的急性加重发生风险。与单独使用维兰特罗相比，

糠酸氟替卡松联合维兰特罗可使中度慢阻肺患者FEV₁下降慢9 ml/年。在GOLD 2019常用药物一览表中，新增了2种基于同一吸入装置的三联药物：糠酸氟替卡松 + 乌美溴铵 + 维兰特罗（Fluticasone + Umeclidinium + Vilanterol）和丙酸倍氯米松 + 福莫特罗 + 格隆溴铵（Beclometasone + Formoterol + Glycopyrronium）。

3.1 中国好声音——噻托溴铵治疗早期慢阻肺研究^[15] 由广州呼吸疾病研究所钟南山院士团队发表于《新英格兰医学杂志》的文章，研究了噻托溴铵治疗早期慢阻肺的临床疗效与安全性，这是在中国进行的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，共纳入841例GOLD 1级（轻度）或GOLD 2级（中度）的慢阻肺患者，将其随机分为噻托溴铵（18 μ g，吸入治疗，每日1次）组（419例）和安慰剂组（422例），在入选的第1个月及其后续每3个月均进行随访，共随访2年；主要终点为使用支气管扩张剂前从基线至治疗24个月FEV₁变化的组间差异，次要终点包括使用支气管扩张剂后从基线至治疗24个月FEV₁变化的组间差异，以及使用支气管扩张剂前后患者在治疗30天至治疗24个月FEV₁年下降量的组间差异。其中388例噻托溴铵组患者和383例安慰剂组患者纳入全分析集，整个研究期间，噻托溴铵组患者FEV₁明显高于安慰剂组（平均差异范围：使用支气管扩张剂前为127～169 ml，使用支气管扩张剂后为71～133 ml， $P < 0.001$ ）。使用支气管扩张剂前，两组患者的FEV₁年均下降量无明显差异[噻托溴铵组（38 \pm 6）ml：安慰剂组（53 \pm 6）ml，两组差异15 ml， $P = 0.06$]。使用支气管扩张剂后，噻托溴铵组患者FEV₁的年均下降量明显低于安慰剂组[噻托溴铵组（29 \pm 5）ml：安慰剂组（51 \pm 6）ml，两组差异22 ml， $P = 0.006$]。与此同时，噻托溴铵可以减少慢阻肺患者急性加重次数、改善其生活质量，与其他研究结果相同。两组患者不良反应发生率基本相似。本研究入选的患者均是来自于社区筛查的慢阻肺患者，GOLD 1级患者占40%，其中70%患者慢阻肺评估测试（COPD assessment test, CAT）评分 < 10 分。这些患者很少发生急性加重，较少使用药物治疗。在24个月的

治疗中，与安慰剂相比，噻托溴铵提高了GOLD 1级和GOLD 2级慢阻肺患者的FEV₁，降低了使用支气管扩张剂后患者FEV₁的下降速率。噻托溴铵在慢阻肺的早期干预中发挥了重要作用。

3.2 嗜酸性粒细胞计数 识别急性加重高风险人群对于临床医生制订个体化治疗方案非常重要。 GOLD自2017年起增加了血EOS作为预测急性加重的生物标志物，指导慢阻肺稳定期吸入激素的个体化治疗，但更多研究是基于事后分析，缺乏前瞻性研究，不能在临床实践中进行推广应用。2018年美国胸科学会（American Thoracic Society, ATS）年会慢阻肺正反方辩论赛中的一个话题就是关于血EOS是否能够作为慢阻肺的生物标志物，不同的研究结论甚至相反。笔者在ATS会后组织国内专家就此话题进行了讨论，并发表于医师报。随着研究证据的进一步积累，GOLD 2019在第三章中专门增加了一节关于血EOS计数的内容，其中依据的部分临床研究笔者在GOLD 2017和2018解读中均已介绍，根据多项临床研究的事后分析，提出了血EOS的界值及其在指导治疗中的价值。在GOLD 2019增加的研究数据中，一项是基于COPDGene和ECLIPSE两项独立研究^[16]，对COPDGene研究进行了发现分析（1553例），并对ECLIPSE研究进行了验证分析（1895例），评估慢阻肺患者急性加重风险与血EOS计数之间的关系。COPDGene研究发现，血EOS计数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 时，慢阻肺急性加重风险增加1.32倍；并在ECLIPSE研究中得到验证，血EOS计数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 时，慢阻肺急性加重风险增加1.2倍。另一项事后分析研究纳入了3项多中心、随机、双盲双模拟、平行对照研究^[17]，其中的慢阻肺患者（4528例，有哮喘病史者除外）均使用布地奈德+福莫特罗治疗，所有患者在入组前1年内至少发生过1次急性加重。根据入组时的血EOS计数建模，主要终点为暴露时间和研究设计调整后的年急性加重率（中度和重度）。当血EOS计数 $< 100/\mu\text{l}$ 时，含有ICS的方案对急性加重无影响；当血EOS计数 $\geq 100/\mu\text{l}$ 时，与单用福莫特罗相比，布地奈德+福莫特罗显著降低急性加重风险（RR = 0.75；95%CI：0.57 ~ 0.99）。当血EOS计数为100 ~ 190/ μl 时，急性加重风险下降25%；

当血EOS计数为200 ~ 340/ μl 时，急性加重风险下降26% ~ 50%；当血EOS计数为350 ~ 630/ μl 时，急性加重风险下降51% ~ 60%。当血EOS计数 $> 300/\mu\text{l}$ 时，ICS和血EOS之间存在连续关系。血EOS作为生物标志物，可以帮助预测在常规支气管扩张剂治疗中添加ICS是否能够减少急性加重方面获益。建议医生根据血EOS计数决定诊疗方案的选择，为早期使用ICS + LABA或ICS + LABA + LAMA以降低急性加重风险提供可行性。但GOLD 2019也指出，虽然血EOS在基层大样本中具有重复性，但高阈值存在较大的变异度，低阈值的重复性更好；目前对于预测个体未来急性加重风险的证据尚不充分。

3.3 疫苗对慢阻肺急性加重的作用 一项系统评价纳入了12项随机研究，评价慢阻肺患者注射疫苗的效果，结果显示，虽然没有证据表明接种疫苗可降低明确的肺炎链球菌肺炎（相对少见）的发生风险，但接种多价肺炎球菌疫苗可以保护患者避免感染社区获得性肺炎。疫苗接种降低了慢阻肺急性加重的可能，有中等质量的证据表明慢阻肺患者接种肺炎球菌疫苗有获益，但不同类型的肺炎球菌疫苗之间的比较证据目前尚不充分^[18]。

3.4 长效 β_2 受体激动剂联合长效抗胆碱能药物 与单药治疗相比，LABA + LAMA显著改善FEV₁及症状（A类证据）、减少急性加重（B类证据）。在临床实践中，联合治疗选用双支气管扩张剂还是ICS + LABA，需要结合患者的临床症状特点、急性加重风险及血EOS计数等指标来决定。目前或未来将会上市的双支气管扩张剂包括噻托溴铵/奥达特罗、福莫特罗/格隆溴铵、维兰特罗/乌地溴铵、福莫特罗/阿地溴铵、茚达特罗/格隆溴铵等，临床医生需要考虑每种药物的特点、吸入装置的选择、指导患者吸入方法及患者的治疗体验。

3.4.1 茚达特罗/格隆溴铵 SPARK研究^[19]是针对有急性加重病史的患者开展的研究，结果显示，长效支气管扩张剂联合治疗方案较单药治疗在预防急性加重方面更有效。该研究为一项双盲、随机、平行治疗64周的研究，共入组2224例慢阻肺患者，年龄 ≥ 40 岁，GOLD 3 ~ 4级，既往1年有1次或1次以上中度急性加重，1 : 1 : 1随机接受茚达特罗/

格隆溴铵、茛达特罗或噻托溴铵治疗，噻托溴铵为开放标签，其他两种治疗为双盲，结果发现双支气管扩张剂在预防中度至重度慢阻肺急性加重方面更具优势，并可改善患者的肺功能和健康状况。FLAME研究^[20]证实，与ICS + LABA相比，LABA + LAMA能够更大程度地减缓有急性加重病史的慢阻肺患者病情恶化。

3.4.2 噻托溴铵/奥达特罗 DYNAGITO研究^[21]发现，与单独使用LAMA相比，LABA + LAMA未能按照预期降低急性加重频率。该研究为52周随机、双盲、活性药物对照研究，将有急性加重病史的患者按照随机区组设计1 : 1分为噻托溴铵/奥达特罗5 μg/5 μg、噻托溴铵5 μg，主要终点为中重度急性加重年发生率，关键次要终点为至首次中重度急性加重的时间，次要终点包括导致住院的急性加重发生率、至首次导致住院的急性加重的时间、至全因死亡的时间。7880例患者随机分组，因法规部门要求，研究采用了0.01作为检验水准以提供更高质量的数据，数据分析显示变异度大，可能与未校正协变量有关，噻托溴铵/奥达特罗较噻托溴铵进一步减少了7%的中重度急性加重（ $P = 0.0498$ ）；在日本亚组可减少29%的中重度急性加重（ $P = 0.0434$ ）。参考FLAME等其他相似研究的数据分析方法，经过多协变量校正，两组治疗差异达9%~11%（ $P < 0.01$ ）。

GOLD 2019增加了中国专家白春学教授比较TONADO[®]试验中噻托溴铵+奥达特罗和单组分对东亚和全球人群中肺功能的改善情况及其安全性的研究^[22]。这是一项随机、对照、双盲的III期研究，为期52周，入组1152例年龄≥40岁的慢阻肺患者，吸入支气管扩张剂后FEV₁ < 80%，随机分为三组，噻托溴铵5 μg、奥达特罗5 μg、噻托溴铵+奥达特罗5 μg/5 μg，24周后噻托溴铵+奥达特罗5 μg/5 μg与单药比较，FEV₁ AUC_{0~3}和谷值FEV₁均明显改善，与总体人群相比，东亚人群噻托溴铵/奥达特罗5 μg/5 μg与噻托溴铵之间谷值FEV₁变化更大。与单药相比，联合治疗组的不良事件并未增加。噻托溴铵/奥达特罗5 μg/5 μg的疗效和安全性在东亚和全球人群中得到证实。

3.5 吸入糖皮质激素/长效β₂受体激动剂 GOLD一直强调，对于有急性加重病史的中度至极重度慢阻肺患者，ICS + LABA治疗改善患者肺功能和健康状况以及减少急性加重较二者单药治疗更有效（A类证据）。GOLD 2019增加了IMPACT研究进一步表明，针对高危患者[前一年急性加重≥2次和（或）住院治疗至少1次]，氟替卡松+维兰特罗（ICS + LABA）较维兰特罗+乌地溴铵（LABA + LAMA）能够更明显地降低血EOS水平较高患者的急性加重风险^[23]。SUMMIT研究比较了糠酸氟替卡松、维兰特罗、糠酸氟替卡松/维兰特罗较安慰剂对慢阻肺患者肺功能下降的影响，43个国家、1368个中心、16 590例患者被随机分为接受糠酸氟替卡松、维兰特罗、糠酸氟替卡松/维兰特罗或安慰剂治疗。与安慰剂或单独使用维兰特罗相比，单独使用氟替卡松或与维兰特罗联合使用可以减缓中度慢阻肺患者FEV₁的下降约9 ml/年^[24]。

3.6 吸入糖皮质激素/长效β₂受体激动剂/长效抗胆碱能药物 ICS + LABA + LAMA三联吸入治疗较ICS + LABA、LABA + LAMA及LAMA单药能够更好地改善患者的肺功能、临床症状及健康相关生活质量，并进一步降低急性加重风险（A类证据）。GOLD 2019增加了含ICS的三联疗法优于LAMA、LAMA + LABA、ICS + LABA的证据，从诊疗途径方面而言，任何有急性加重风险的患者均有可能转为三联治疗方案，研究入组患者大多为GOLD 2016 D组人群。

TRINITY研究^[25]是一项为期52周的随机、双盲、平行分组、多中心研究，纳入2691例吸入支气管扩张剂前FEV₁ ≤ 50%预计值、既往1年内有至少1次中重度急性加重病史（既往年均1.4次）且CAT评分≥10分的慢阻肺患者，随机接受噻托溴铵18 μg、每日1次（1074例），倍氯米松100 μg + 福莫特罗6 μg + 格隆溴铵12.5 μg固定剂量三联治疗（1077例），倍氯米松100 μg + 福莫特罗6 μg + 噻托溴铵18 μg、每日1次（538例），主要终点为中重度急性加重率。与单用LAMA相比，含ICS的三联方案可显著降低有急性加重病史患者的急性加重风险。

TRIBUTE研究^[26]是一项为期52周的随机、双

盲、多中心、对照研究，纳入1532例有症状慢阻肺患者（ $\text{post-FEV}_1 < 50\%$ ，且既往1年中重度急性加重 ≥ 1 次，CAT评分 ≥ 10 分），分别接受倍氯米松+福莫特罗+格隆溴铵（ $100\ \mu\text{g}/6\ \mu\text{g}/12.5\ \mu\text{g}$ ）2吸，每日2次，或茚达特罗+格隆溴铵（ $110\ \mu\text{g}/50\ \mu\text{g}$ ）每日1次，主要终点为中重度急性加重率。与LABA+LAMA相比，三联治疗显著降低慢阻肺中重度急性加重率。

IMPACT研究^[23]是一项为期52周的随机、双盲、平行对照研究，在10 355例慢阻肺患者中观察了ICS+LABA+LAMA、ICS+LABA、LABA+LAMA的治疗效果。入组患者CAT评分 ≥ 10 分； $\text{FEV}_1 < 50\%$ 时，既往1年 ≥ 1 次中度或重度急性加重；或 $50\% < \text{FEV}_1 < 80\%$ 时， ≥ 2 次中度或 ≥ 1 次重度急性加重。主要研究终点为中重度年急性加重率。与氟替卡松+维兰特罗（ICS+LABA）相比，氟替卡松+维兰特罗+茚地溴铵显著降低年中重度急性加重率15%；与茚地溴铵+维兰特罗（LABA+LAMA）相比，氟替卡松+维兰特罗+茚地溴铵显著降低年中重度急性加重率25%。与ICS+LABA或LABA+LAMA相比，三联治疗显著降低慢阻肺急性加重风险。

3.7 白三烯受体拮抗剂不能改善慢阻肺患者肺功能的下降——来自中国学者的荟萃分析^[27] 白三烯受体拮抗剂（leukotriene receptor antagonists, LTRA）作为抗炎药物是否能够用于慢阻肺的治疗存在争议。GOLD在抗炎药物的治疗选择不推荐慢阻肺患者常规应用LTRA，如果合并哮喘慢阻肺重叠

（asthma-COPD overlap, ACO）、过敏性鼻炎等，则可以考虑使用。中国学者针对LTRA对慢阻肺患者肺功能下降的影响进行了荟萃分析，纳入了涉及221例慢阻肺患者的6项研究，结果表明，LTRA的短期和长期暴露均不能改善慢阻肺患者肺功能的下降，需要大规模RCT研究来验证LTRA在慢阻肺短期目标和长期目标中的应用价值。

4 第四章：稳定期慢阻肺的管理

更新要点：GOLD 2019将慢阻肺药物治疗推荐方案细化为初始药物治疗、管理循环、随访期药物治疗。起始治疗在缺乏高质量证据的情况下，按照ABCD分组进行药物推荐：B组起始治疗依旧为单支气管扩张剂，D组推荐参考患者的CAT评分和血EOS计数选择起始用药。随访治疗不再依据ABCD分组推荐用药，而是将患者分为症状和急性加重两类进行治疗调整，对于急性加重发生频率较高的患者可同时考虑其血EOS计数，推荐相应含ICS的治疗方案。药物治疗的起始治疗原则和随访管理均已修订，使用了新的图表以提高清晰度，并结合了最新的知识，更新并纳入RCT研究的最新证据。这一章也是GOLD 2019变化最大的章节。

4.1 初始药物治疗 GOLD 2019根据ABCD分组评估方案对症状和急性加重风险的个体化评估制定了慢阻肺初始药物治疗模型。但在新诊断的慢阻肺患者中缺乏支持初始药物治疗策略的高质量证据（图1）。

所有患者均可以用短效支气管扩张剂作为急救药物按需使用。



图1 慢阻肺稳定期初始药物治疗

注：LAMA：长效抗胆碱能药物；LABA：长效 β_2 受体激动剂；ICS：吸入糖皮质激素；CAT：慢阻肺评估测试；EOS：嗜酸粒细胞；mMRC：改良版英国医学研究委员会呼吸问卷

A组（症状少，低风险患者）：给予短效或长效支气管扩张剂，如果有效则维持治疗。

B组（症状多，低风险患者）：推荐应用长效支气管扩张剂，优于按需使用的短效支气管扩张剂，LAMA或LABA在改善患者症状方面并无证据显示哪种更优，要依据患者症状的改善程度给予个体化治疗。当患者出现严重呼吸困难时，起始治疗可以考虑应用双支气管扩张剂。B组患者常存在多种合并症，影响患者的症状和预后，因此需要关注其合并症的治疗。

C组（症状少，高风险患者）：起始治疗可以是一种长效支气管扩张剂，在预防急性加重方面，LAMA优于LABA，因此推荐应用LAMA。

D组（症状多，高风险患者）：起始治疗推荐应用LAMA改善呼吸困难，降低急性加重。对于症状明显增加的患者（CAT评分 ≥ 20 分），特别是明显的呼吸困难和（或）活动受限，LAMA + LABA双支气管扩张剂联合治疗在改善症状方面优于LAMA单药治疗，可以依据症状的严重程度选择双支气管扩张剂。对于急性加重高风险（既往1年 ≥ 2 次中度急性加重或1次重度急性加重）、血EOS计数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 、ACO者，考虑含ICS + LABA的治疗方案。由于ICS可能引起肺炎等不良反应，起始应用含有ICS的治疗时，需在权衡利弊后针对特定患者给予个体化治疗。

4.2 管理循环 GOLD 2019借鉴全球哮喘防治倡议中哮喘管理的理念，提出制订慢阻肺起始治疗方案后，应重新评估患者的治疗目标，并在回顾患者对起始治疗的反应后，调整药物治疗。主要依据患者的症状和急性加重风险、吸入技术及依从性、非药物治疗（包括肺康复和自我管理）、患者的治疗反应包括是否存在不良反应等的评价来调整用药方案，如换用其他吸入装置、更换不同的化学成分药物、采取升/降阶梯治疗策略（图2）。

4.3 随访期药物治疗 GOLD 2019提供了一种基于症状（呼吸困难/活动受限）和急性加重管理的随访治疗方案，此方案不依赖于患者初诊治疗的ABCD组别（图3）。如需改善呼吸困难，则参照图3左侧的治疗药物进行调整；如需预防急性加重，则参照

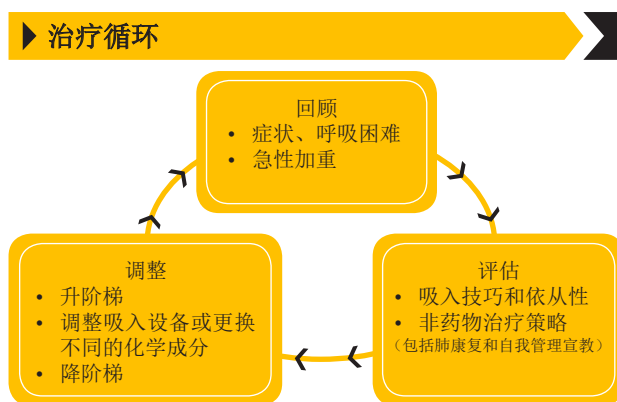


图2 慢阻肺管理循环

图3右侧的流程；如果治疗目标不仅仅是改善呼吸困难，同时也希望减少急性加重，则参照图3右侧急性加重流程调整治疗药物。这些建议纳入了临床试验的最新证据以及外周血EOS计数作为生物标志物的使用，明确指出了含有ICS的联合治疗方案对预防慢阻肺急性加重的临床获益。

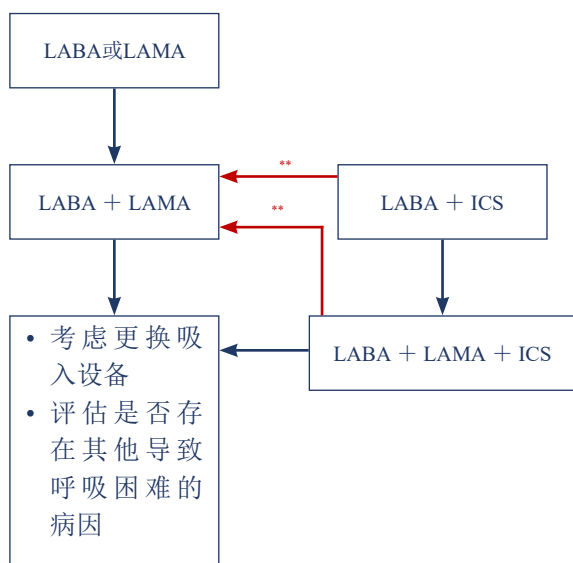
呼吸困难：①如果使用单支气管扩张剂治疗后仍然有持续呼吸困难或运动受限症状，推荐应用双支气管扩张剂。如果加用双支气管扩张剂仍不能改善症状，则降级为单药治疗，需要考虑更换吸入装置或药物成分。②在ICS + LABA治疗基础上仍有持续呼吸困难或运动受限症状，推荐升级至三联治疗。在下列情况下可以考虑由ICS + LABA转为LABA + LAMA：ICS用于无急性加重病史患者的症状治疗，或ICS治疗效果不佳，出现ICS不良反应需要停药。③在任何情况下，均应鉴别由于其他原因（非慢阻肺）所致的呼吸困难，并给予恰当治疗，吸入技术和依从性是导致疗效不佳的可能原因。

急性加重：①使用长效单支气管扩张剂后出现持续急性加重的患者，推荐升级至双支气管扩张剂或ICS + LABA治疗。ICS + LABA推荐用于既往诊断或疑似哮喘患者。血EOS计数可用于识别可能从ICS治疗中获益的患者。对于近1年发生1次急性加重的患者，血EOS计数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 可识别更易从ICS + LABA治疗中获益的患者。对于近1年发生 ≥ 2 次中度急性加重或 ≥ 1 次重度急性加重住院的患者，血EOS计数 $\geq 100/\mu\text{l}$ ，因为ICS在频繁或重度急性加重的患者中疗效更为明确。②接受双支气管扩张剂治疗后发生急性加重的患者，根据血

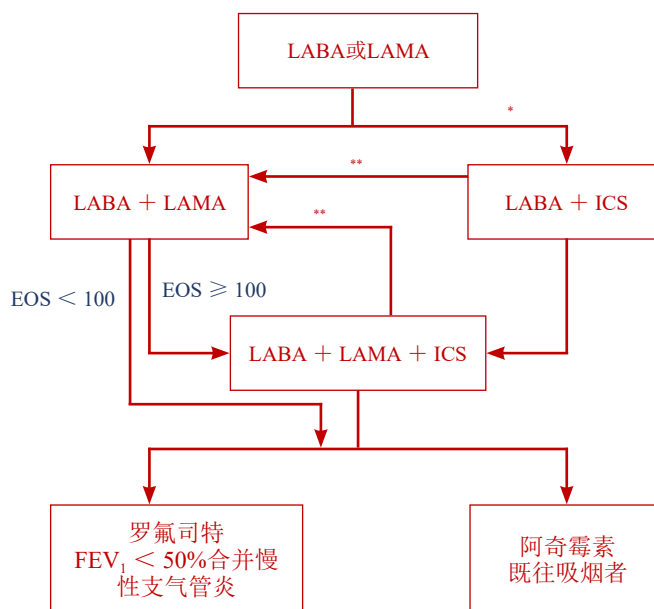
▶ 随访药物治疗

1. 若起始治疗适合，维持原治疗方案
2. 若不适合：
 - √ 针对最主要的症状治疗（呼吸困难或急性加重；若2个症状同时存在，首先解决急性加重）
 - √ 根据患者现有治疗放入下表中相应位置
 - √ 调整、评估及回顾疗效
 - √ 诊断时的分组情况和现在药物治疗无关

• 呼吸困难 •



• 急性加重 •



EOS = 嗜酸粒细胞 (μl)

*若EOS $\geq 300/\mu\text{l}$ ，或EOS $\geq 100/\mu\text{l}$ 且 ≥ 2 次中度急性加重或1次住院治疗

**若发生肺炎、无ICS应用适应证或ICS治疗无反应，考虑给予ICS降阶梯治疗或调整其他吸入装置或不同化学成分药物

图3 慢阻肺随访期药物治疗方案

注：LAMA：长效抗胆碱能药物；LABA：长效 β_2 受体激动剂；ICS：吸入糖皮质激素；FEV₁：第1秒用力呼吸容积

EOS计数推荐下列两种方案：a. 升级至三联疗法。血EOS计数 $\geq 100/\mu\text{l}$ 的患者添加ICS可能获益，血EOS计数越高，疗效越好。b. 若血EOS计数 $< 100/\mu\text{l}$ ，添加罗氟司特或阿奇霉素。③应用ICS + LABA治疗后出现急性加重的患者，推荐升级至三联疗法。当ICS治疗效果不佳，出现ICS不良反应时考虑停用ICS并转为LABA + LAMA。④使用三联疗法治疗后出现急性加重的患者，可以考虑下列方案：a. 添加罗氟司特：针对FEV₁%预计值 $< 50\%$ 和有慢性支气管炎的患者，尤其是近1年至少有1次急性加重住院的患者；b. 加用大环内酯类抗生素：阿奇

霉素用于现在非吸烟者可以减少其急性加重，但在治疗决策中需要考虑细菌耐药的产生；c. 降级治疗，停用ICS：当出现激素相关不良反应（如肺炎）或疗效不佳时，考虑停用ICS。血EOS计数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 的患者在撤除ICS后出现急性加重风险增加，因此需要严密监测以防急性加重复发。

GOLD 2019在随访治疗中提出了慢阻肺升/降级治疗策略，特别指出降级治疗应在密切的医疗监督下进行，治疗升级尚未得到系统检验，而降级试验的当前证据有限，仅包括ICS。WISDOM研究事后分析发现，对于急性加重 ≥ 2 次且血EOS计

数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 的患者，撤除ICS后急性加重风险显著增加^[28]。SUNSET研究^[29]纳入1053例非频繁急性加重（既往1年发生 ≤ 1 次中重度急性加重）且入组前已接受至少6个月的三联治疗的慢阻肺患者，将其按照1 : 1随机分为茚达特罗/格隆溴铵（撤除ICS）或噻托溴铵+沙美特罗/氟替卡松，主要目的是证明撤除ICS治疗26周FEV₁谷值自基线变化不劣于噻托溴铵+沙美特罗/氟替卡松。研究未能达到其非劣效的主要终点，撤除ICS后FEV₁在第26周时平均下降了26 ml（95%CI：-53 ~ 1 ml，超过非劣效研究设定的-50 ml界限）。亚组分析显示，血EOS计数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 的患者，撤除ICS后急性加重风险增加。这进一步验证了即使是非频繁急性加重的慢阻肺患者，对于特定人群撤除ICS治疗也可能导致肺功能下降或急性加重风险增加。

4.4 非药物治疗——中国特色慢阻肺康复方法

（1）肺道音方案对改善慢阻肺患者的活动耐力、患者报告结局及满意度方面的作用^[30]。肺道音（由中国古代道音技术演变而来）是一种康复技术，结合了特殊设计的手臂和身体动作以及控制呼吸练习，改善慢性呼吸系统疾病患者的生理和心理状态。来自中国的研究纳入了464例慢阻肺患者，被随机分配入肺道音组（参加为期3个月、每周10次监督的基于肺道音的肺康复计划）或仅继续接受常规治疗的对照组。经过3个月的干预，肺道音组患者的活动耐受水平和满意度均高于对照组。

（2）改良太极拳对慢阻肺患者的肺功能、运动能力、呼吸困难症状及健康状况的影响^[31]。24式太极拳是一种在中国老年人群中流行的传统运动，但其中有一些超出慢阻肺患者能力范围的复杂动作。中国学者开发了一种新的简单的6式太极拳，结合了慢阻肺特点、专家智慧及患者需求。慢阻肺患者可于约3小时内掌握，参与者对太极拳训练的依从性为86.0%，可有效改善患者的肺功能、运动能力及健康状况，预防慢阻肺患者呼吸困难症状加重，建议将其作为慢阻肺患者的运动疗法。

5 第五章：慢阻肺急性加重的管理

更新要点：慢阻肺急性加重是指呼吸道症状的急剧恶化，导致额外的治疗。对于慢阻肺急性加重

的治疗，GOLD 2019指出，单独布地奈德雾化可能是治疗某些患者急性加重的合适选择，其可以提供与静脉注射甲泼尼龙相似的获益，尽管这些措施的选择可能取决于当地的成本问题。上呼吸道感染发病时，强化布地奈德/福莫特罗联合治疗10天可减少急性加重，尤其是病情严重者。近期一项RCT研究显示门诊治疗的慢阻肺急性加重患者，在口服糖皮质激素基础上加用多西环素并不能延长下次急性加重发生的时间。小规模RCT研究显示，稳定期高碳酸血症慢阻肺患者经6周的经鼻高流量吸氧治疗能减轻高碳酸血症并改善健康状况。一旦患者病情好转能忍受至少4小时的非辅助呼吸，无创机械通气（non-invasive mechanical ventilation, NIV）能直接停止，无需过渡期。近期一项RCT研究显示远程监护并不能改变慢阻肺患者的住院率及急性加重率。

5.1 中国好声音——慢阻肺急性加重雾化吸入激素的临床应用 单独使用雾化布地奈德可能是某些急性加重患者合适的替代治疗方案^[32-34]，并且可以提供与静脉注射甲泼尼龙相似的获益，尽管治疗方案的选择可能是基于当地的消费水平^[35]。中国学者发表的关于雾化布地奈德对比静脉注射甲泼尼龙的研究被GOLD 2019 引用。该研究共纳入410例因慢阻肺急性加重而住院的患者，随机分为雾化布地奈德及静脉注射甲泼尼龙两组，研究结果显示，两组患者在症状、肺功能及血气分析方面均无明显差异，且雾化布地奈德不良事件发生率更低。中国慢阻肺急性加重住院患者真实世界中激素应用现状、雾化与静脉使用激素的疗效与经济学比较需要进一步研究。

5.2 慢阻肺急性加重布地奈德+福莫特罗的强化治疗 一项随机、双盲、安慰剂、对照试验纳入了450例患者，这些患者日常使用最低维持剂量的布地奈德+福莫特罗，在出现上呼吸道感染时随机分组至连续给予10天剂量加倍的加强治疗组或安慰剂组，其他维持剂量的药物不变。研究发现，上呼吸道感染期间给予高剂量布地奈德+福莫特罗可降低慢阻肺重度急性加重发作风险，特定患者包括：呼出气一氧化氮（FeNO） ≥ 15.5 ppm、重度气流阻塞、GOLD高风险人群、BODE指数 ≥ 2 ，加强治疗组能够减少任何急性加重事件^[36]。此项研究的临床应

用仍需进一步验证。

5.3 门诊治疗的慢阻肺急性加重的抗生素应用在最近的一项RCT研究中，口服皮质类固醇的门诊治疗的慢阻肺急性加重患者加用多西环素并不会延长距下次急性加重发生的时间^[37]。一项随机双盲对照研究纳入301例在既往3年内至少发生1次急性加重的轻至重度慢阻肺门诊患者，在接受10天、每天30 mg口服泼尼松龙的基础上，分别接受7天的口服多西环素（每天100 mg，第1天200 mg）或安慰剂治疗；主要终点为至下次急性加重的时间。研究发现，下次急性加重的中位时间：多西环素组为148天（95%CI：95 ~ 200），安慰剂组为161天（95%CI：118 ~ 211），RR为1.01（95%CI：0.79 ~ 1.31）。该研究对于门诊轻度慢阻肺急性加重患者应用抗生素治疗提出质疑。

5.4 经鼻高流量吸氧在慢阻肺稳定期中的应用一项多中心随机交叉研究纳入32例伴高碳酸血症的慢阻肺稳定期患者，随机分为两组，交叉接受6周经鼻高流量吸氧+长期氧疗或单纯长期氧疗。主要终点为12周时患者的圣乔治生活质量（SGRQ）评分变化。研究结果显示，6周的经鼻高流量吸氧可减轻稳定期慢阻肺患者的高碳酸血症，并改善健康相关的生活质量，治疗6周动脉血二氧化碳分压（PaCO₂）下降-4.1（-6.5 ~ -1.7）mmHg，pH增加0.02（0.01 ~ 0.02），夜间经皮CO₂分压下降-5.1（-8.4 ~ -1.8）mmHg，不影响动脉血氧分压（PaO₂）、呼吸困难评分、肺通气功能、肺容量、6分钟步行距离及体力活动。不良反应主要为夜间出汗^[38]。经鼻高流量吸氧在慢阻肺稳定期大样本长期应用的价值有待进一步研究。

5.5 慢阻肺急性加重无创通气撤机 一项RCT研究纳入120例既往无家庭NIV、因急性高碳酸血症入院并接受NIV治疗的慢阻肺患者，病情好转且能耐受至少4小时的无辅助呼吸后，分别接受连续3天夜间NIV（61例）或直接停用NIV（59例），研究发现直接停用和额外使用夜间NIV组患者停用NIV后8天内的急性高碳酸血症复发率分别为17%和13%。因此建议，一旦患者病情改善且可耐受至少4小时的无辅助呼吸，NIV可直接停用，而不需要任何的

“撤机期”^[39]。

5.6 远程医疗对慢阻肺住院或急性加重的影响 一项多中心RCT研究纳入312例GOLD 2 ~ 4级慢阻肺患者，既往1年有急性加重史且有至少1种肺外合并症，随机接受常规护理（158例）或远程监护（154例），随访9个月，主要终点为至首次住院时间和健康指数EQ-5D的变化。研究显示远程监护并不能改变慢阻肺患者的住院率、急性加重率及健康指数^[40]。

6 第六章：慢阻肺合并症

GOLD 2019对于慢阻肺合并症未做任何修改，要点如下：

- 慢阻肺常合并其他疾病（合并症），对预后具有显著影响。
- 总体来说，合并症不改变慢阻肺的治疗方案，同时也应常规治疗合并症。
- 肺癌常在慢阻肺患者中出现，是死亡的常见原因。
- 心血管疾病是慢阻肺最常见和最重要的合并症。
- 骨质疏松症和抑郁/焦虑是慢阻肺常见的重要合并症，但经常漏诊，其常与不良的健康状况和疾病预后有关。
- 胃食管反流与急性加重风险增加和较差的健康状况有关。
- 当慢阻肺作为多种合并症治疗计划中的一部分时，应保证治疗方法简单，减少药物种类。

7 GOLD 委员会关于慢阻肺的争议问题

GOLD委员会在最新的Ann ATS杂志上刊登了目前慢阻肺的争议问题^[41]，包括：①诊断与评估：气流受限是否是慢阻肺诊断和治疗所必需的？有哪些症状在慢阻肺评估和治疗中发挥关键作用？胸部影像在慢阻肺诊断和治疗中的价值？②与疾病发生发展有关的危险因素：宿主因素（遗传因素和儿童期疾病）；生物燃料暴露与主动/被动吸烟；儿童期和青少年哮喘；性别差异；衰老与慢阻肺。③稳定期患者的治疗进展：慢阻肺个体化治疗目标可否实现？慢阻肺稳定期治疗在起始阶段应用双支气管扩

张剂治疗还是采取升阶梯方案，逐渐增加支气管扩张剂治疗；吸入激素在慢阻肺治疗中的地位；外周血EOS是否能够作为慢阻肺的生物标志物？④急性加重的评估和治疗：慢阻肺急性加重的定义是否需要修改？明确慢阻肺急性加重的病因是否重要？慢阻肺急性加重是否能够完全预防？目前关于急性加重的治疗是否充分？肺外治疗在预防慢阻肺急性加重中是否有益？

这些问题也是未来慢阻肺研究所重点关注的。

(1) 气流受限是否是慢阻肺诊断和治疗所必需的？

持续气流受限是诊断慢阻肺的必需条件。但研究发现无气流受限的吸烟者存在呼吸道症状，生活质量受到影响，并出现急性加重样事件。有学者推荐用“慢阻肺前期”来定义，目前尚存争议。GOLD 2001—2006曾将这部分人群划分为GOLD 0期，也有学者称这部分人群为“早期慢阻肺”，但对于“早期慢阻肺”的定义，国内外的意见并不统一。国内郑劲平教授认为“早期慢阻肺”为时间概念，疾病尚未发生或未产生全部临床影响。有三类典型“早期慢阻肺”人群均为长期吸烟或生物燃料暴露：①无气流受限，有慢性支气管炎症状；②无气流受限，无或有症状，有肺气肿；③有气流受限，无症状。这三类人群已存在肺部结构性改变，处于肺功能快速下降阶段，生活质量和运动耐量均下降，发生急性加重，咳嗽咳痰，低一氧化碳弥散量，肺气肿，发展为慢阻肺的风险增高。国外学者对于“早期慢阻肺”的定义包括必备条件：①年龄< 50岁；②吸烟史> 10包年，并存在下列三项中的一项或多项：a. FEV₁/FVC低于正常下限；b. 胸部CT提示存在肺气肿、气体陷闭、支气管壁轻度或重度增厚；c. FEV₁加速下降的证据(> 60 ml/年)。国内外学者对于“早期慢阻肺”定义的差别也进一步说明此问题仍需要进一步研究。

(2) 胸部影像在慢阻肺诊断和治疗中的价值？

慢阻肺具有异质性，胸部CT可以评价是小气道病变还是肺气肿病变，明确肺大血管和微血管病变对临床预后和肺组织损伤修复的影响，分析慢阻肺临床表型，给予个体化治疗。例如，肺气肿患者如果以上肺症状为主、活动耐力低，行肺减容手术

可以减轻症状、改善生存。部分肺功能正常的受试者不仅出现小气道病变、肺气肿，呼气相CT还会出现气体陷闭。影像检查还可以观察肺外表现，如骨质疏松、动脉硬化及代谢综合征。因此，胸部CT在慢阻肺的诊断和治疗中具有重要价值。

(3) 慢阻肺个体化治疗目标是否可以实现？

慢阻肺表型研究有助于认识慢阻肺的发病机制和各种治疗的风险与获益。目前国际慢阻肺表型研究包括ECLIPSE^[42]、COPDGen^[43]、SPIROMICS^[44]、BODE^[45]、CanCOLD^[46]，根据慢阻肺患者人口学特征、生理和影像特征将其分为不同的亚型，给予个体化治疗。例如依据外周血EOS百分比和绝对值预测急性加重风险，以及是否能够从吸入激素或抗白介素-5 (interleukin-5, IL-5) 抗体治疗中获益。未来希望通过检测生物学机制 (内型) 来推动慢阻肺的精准治疗。

(4) 慢阻肺稳定期治疗在起始阶段应用双支气管扩张剂治疗还是升阶梯方案，逐渐增加支气管扩张剂治疗？

吸入支气管扩张剂能够改善患者的肺功能、活动后呼吸困难、运动耐力及健康状况。支气管扩张剂的应用应基于呼吸生理改变、症状严重程度、急性加重风险、药物安全性、费用、患者对于吸入装置和药物的喜好等方面给予个体化治疗。起始阶段应用双支气管扩张剂的依据是LAMA和LABA可以通过不同的作用机制发挥最佳的持续改善呼吸力学的作用。因此，对于症状较重的患者，采取双支气管扩张剂较单药更加有效，但同时带来的不良反应风险高于单支气管扩张剂。对于症状不严重的患者，起始治疗是采用双支气管扩张剂，还是先单支气管扩张剂，效果不佳再升阶梯治疗，目前尚缺乏相关证据。但考虑许多患者会低估自身症状，且存在气体交换异常、静息和运动后肺过度充气的情况，而后者增加了病死率和重度急性加重的风险，推荐首选固定剂量的双支气管扩张剂作为一线治疗。如选择单支气管扩张剂，噻托溴铵为首选。

(5) 吸入激素在慢阻肺治疗中的地位。

慢阻肺稳定期治疗不推荐单用吸入激素，而是建议吸入激素联合支气管扩张剂，可以联合LABA，

也可以三联治疗（ICS/LABA + LAMA在2种吸入装置中，或三联药物在1种吸入装置中），可用于减少中重度慢阻肺患者急性加重的发生。临床医生需要寻找可以从激素治疗中获益的人群，并且识别激素治疗的不良反应，特别是发生肺炎、结核和非结核分枝杆菌感染的风险，一旦发现患者激素治疗的弊大于利，可以考虑在应用双支气管扩张剂的基础上撤除激素，也可以考虑换用安全性较好的吸入激素。如患者属于急性加重高风险、外周血EOS增多、症状较多、合并哮喘等，撤除激素带来的风险将增加。

（6）外周血EOS是否能够作为慢阻肺的生物标志物？

部分慢阻肺稳定期和急性加重期患者合并血EOS气道炎症，由于气道采样耗时，可将外周血EOS作为慢阻肺的生物标志物预测患者是否为急性加重高风险人群，是否能够从吸入激素治疗中获益，以及停用激素是否增加急性加重风险。目前存在的问题是确定血EOS的界值。COPD Gene和ELCIPSE研究发现血EOS计数 $> 300/\mu\text{l}$ 的患者急性加重风险增加。荟萃分析发现血EOS计数 $> 100/\mu\text{l}$ 的慢阻肺患者吸入激素可减少急性加重，血EOS计数越高获益越大。当血EOS计数 $> 300/\mu\text{l}$ 时，美泊利单抗（抗IL-5）能最大限度地减少急性加重。然而，血EOS存在较大的变异性，其在高水平时重复性差，低水平时重复性尚可接受。需要进一步明确血EOS在中国人群中的分布、界值及其指导意义。

（7）慢阻肺急性加重的定义是否需要修改？

慢阻肺急性加重定义为呼吸道症状急性恶化导致需要改变治疗方案，临床医生可以基于症状或事件来判断，但存在严重的低估。国内外学者一直对是否修改其定义存在争议。正方观点认为，慢阻肺急性加重具有异质性，目前的定义具有主观性，客观的生物标志有助于识别慢阻肺急性加重，提出了未来重新定义慢阻肺急性加重可能的方法。反方观点认为，慢阻肺急性加重的定义自1987年基于症状最先提出，经过30余年的研究发现临床指标预测慢阻肺急性加重优于生物标志物，可以停止寻找用生物标志物预测慢阻肺急性加重频率。正方和反方专家均认为慢阻肺急性加重定义的修改仍然需要大量

研究的支撑。

（8）明确慢阻肺急性加重的病因是否重要？

慢阻肺急性加重病因具有异质性，50% ~ 70%是由感染引起，包括细菌、病毒、非典型病原体，20%左右是由于治疗依从性差、环境因素或过敏所致，同时诊断慢阻肺急性加重需要同其他疾病相鉴别。目前，针对急性加重的药物治疗主要是抗生素和激素，抗生素治疗能够降低短期病死率约77%，降低治疗失败率约53%，减少脓性痰约44%。全身激素治疗能降低治疗失败风险约50%，但增加不良反应约200%。生物标志物研究用来对急性加重进行表型分类并指导治疗，如C反应蛋白水平在细菌或病毒感染时均可以升高，降钙素原（procalcitonin, PCT）反映细菌感染，基于PCT指导的策略可以减少抗生素处方，对临床预后未产生不良影响。临床上有必要区分不同原因引起的急性加重，从而给予个体化治疗。

（9）慢阻肺急性加重是否能够完全预防？

自GOLD 2017报告开始列出能够减少慢阻肺急性加重的药物和非药物治疗措施，在吸入药物的基础上，如果仍然发生急性加重，可以考虑口服药物。虽然既往吸烟者长期应用大环内酯类药物可减少急性加重，但引起听力下降、细菌耐药增加、Q-T间期延长。尽管罗氟司特存在严重的不良反应，但对于已应用吸入激素、支气管扩张剂治疗或联合治疗、伴咳嗽咳痰的重度慢阻肺患者，该药能够减少急性加重。黏液调节剂如大剂量N-乙酰半胱氨酸可以减少急性加重，尤其是GOLD 2级和3级患者，羧甲司坦能够减少25%的急性加重，但其适合的人群尚不明确。小剂量缓释茶碱可以延长下一次急性加重的发生间隔，由于其不良反应，目前仅作为预防急性加重的四线药物。因此还需要进一步研究预防慢阻肺急性加重的其他药物。

（10）肺外治疗对预防慢阻肺急性加重是否有益？

慢阻肺存在多种合并症和全身炎症，合并症是导致慢阻肺急性加重的危险因素，GOLD报告自2011年起指出慢阻肺的管理应包括识别和治疗合并症。合并症应按照相应指南治疗，且确保治疗方案简单，避免处方多药，同时应重视慢阻肺呼吸康复在预防急性加重中的作用。

8 小结

GOLD 2019关于慢阻肺的筛查对于中国基层医生尤其是家庭签约医生具有重要的指导意义,有助于慢阻肺的早期诊断和早期干预。GOLD 2019关于慢阻肺起始治疗和随访调整治疗的修改是慢阻肺个体化治疗的一大进步,形成慢阻肺管理闭环,但相对于基层医生来说,图表较复杂,建议精简。另外,随访期治疗方案所关注的症状是呼吸困难或活动受限,在临床实践中发现很多患者因为呼吸困难而调整生活方式和活动量,从而造成对呼吸困难的低估,导致治疗不足。同时,慢阻肺患者具有症状表型异质性,有些患者表现为呼吸困难,有些患者表现为慢性咳嗽咳痰,有些患者合并喘息,或同时存在上述症状,对于症状的改善不应仅局限于关注呼吸困难或活动受限。呼吸困难加重、咳嗽咳痰增加是慢阻肺急性加重的核心症状,也是急性加重的预测因素,改善症状是慢阻肺治疗的短期目标,而减少急性加重发生则是慢阻肺治疗的长期目标。因此,在调整治疗方案时建议临床医生识别急性加重高风险人群,从而采取有效的措施预防急性加重。近期,《中华全科医师杂志》发表了《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)》^[47],其中指出,临床医生通过识别急性加重高风险特征,例如症状多、重度或极重度气流受限、既往频发急性加重、合并哮喘、外周血EOS增多等,明确哪些患者需要应用含有吸入激素的二联或三联治疗。GOLD是依据循证医学证据而编写,但将循证医学研究结果应用到真实世界的慢阻肺患者中,还需要进一步在真实世界进行疗效比较研究验证。对于有多种合并症的慢阻肺患者,治疗应使用恰当的药物达到最优的效果,既不能治疗不足也不能治疗过度,需要定期评价患者的治疗效果。未来研发新的评估工具、寻找新的生物学靶点、制订更好的预防和治疗措施、多学科交叉合作将有助于减轻慢阻肺的全球负担,希望越来越多的中国证据将来被纳入GOLD报告。

参考文献

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of

- chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011)[EB/OL]. (2011-11) [2012-01-02]. <http://www.goldcopd.org/guidelinespocket-guide-to-copd-diagnosis.html>.
- [2] 黄俊,王广发.慢性阻塞性肺病全球倡议慢性阻塞性肺病指南(2013更新版)解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(3):58-60.
- [3] 金哲,王广发.慢性阻塞性肺疾病全球倡议(2014更新版)解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):94-97.
- [4] 陈亚红,王辰.2015年更新版GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球策略简介[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(2):34-39.
- [5] 庞红燕,杨汀,王辰.2016年更新版GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球策略简介[J].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(7):30-34.
- [6] 陈亚红.2017年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防的全球策略解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(1):37-47.
- [7] 陈亚红.2018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),2017,9(12):21-33.
- [8] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report[EB/OL]. [2018-12-02]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- [9] Sana A, Somda SMA, Meda N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2018, 5(1):e00246.
- [10] Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(6): pii:1601880.
- [11] Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(2):e193-e202.
- [12] Ding Z, Wang K, Li J, et al. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis[J]. *Clin Genet*, 2018. [Epub ahead of print]
- [13] Haroon S, Adab P, Riley RD, et al. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the Target COPD score[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(6): pii:1602191.
- [14] Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(9):720-730.
- [15] Zhou Y, Zhong N, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10):923-935.
- [16] Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 2037-2047.
- [17] Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(2):117-126.
- [18] Walters JA, Tang JN, Poole P, et al. Pneumococcal vaccines

- for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1:CD001390.
- [19] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomized, double-blind, parallel-group study[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(3):199-209.
- [20] Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23):2222-2234.
- [21] Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomized, parallel-group, active-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5):337-344.
- [22] Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:3329-3339.
- [23] 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.
- [24] Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(1):47-55.
- [25] Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082):1919-1929.
- [26] Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125):1076-1084.
- [27] Liu L, Wang JL, Xu XY, et al. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(3):829-834.
- [28] Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(9):1219-1221.
- [29] Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD (SUNSET): a Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(3):329-339.
- [30] Zhang HL, Li JS, Yu XQ, et al. An evaluation of activity tolerance, patient-reported outcomes and satisfaction with the effectiveness of pulmonary daoyin on patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:2333-2342.
- [31] Zhu SC, Shi K, Yan J, et al. A modified 6-form Tai Chi for patients with COPD[J]. *Complement Ther Med*, 2018, 39:36-42.
- [32] Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(5):698-703.
- [33] Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(4):660-667.
- [34] Stallberg B, Selroos O, Vogelemeier C, et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbation of COPD. A double-blind, randomized, non-inferiority, parallel-group, multicenter study[J]. *Respir Res*, 2009, 10:11.
- [35] Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A Randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2016, 121:39-47.
- [36] Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(9):1136-1146.
- [37] Van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(6):492-499.
- [38] Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(4):432-439.
- [39] Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1). pii:1601448.
- [40] Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, et al. Telemonitoring in COPD: The CHROMED Study, a Randomized Clinical Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(5):620-628.
- [41] Criner GJ, Martinez FJ, Aaron S, et al. Current Controversies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Report from the GOLD Scientific Committee[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018. [Epub ahead of print]
- [42] Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE)[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(4):869-873.
- [43] Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design[J]. *COPD*, 2010, 7(1):32-43.
- [44] Couper D, LaVange LM, Han M, et al. Design of the subpopulations and intermediate outcomes in COPD study (SPIROMICS)[J]. *Thorax*, 2014, 69(5):491-494.
- [45] Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(10):1005-1012.
- [46] Bourbeau J, Tan WC, Benedetti A, et al. Canadian cohort obstructive lung Disease (CanCOLD): fulfilling the need for longitudinal observational studies in COPD[J]. *COPD*, 2014, 11(2):125-132.
- [47] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11):856-870.

收稿日期: 2018-12-03