

# 慢性阻塞性肺疾病全球倡议(2014 更新版) 解读

金哲, 王广发(北京大学第一医院 呼吸和危重症医学科, 北京 100034)

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)居全球死亡原因第4位,是一个可以预防和治疗的重要的公共健康问题。近年来其发病率和病死率不断升高,根据世界银行/世界卫生组织(WHO)发表的一项研究,预计至2020年COPD的全球经济负担将跃居所有疾病的第5位。1998年,美国国立心、肺和血液研究所(NHLBI)、美国国立卫生研究院(NIH)和WHO联合发起成立了慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD),其目的是为了对COPD的认知,引起对COPD早期发现、管理及预防的重视。2001年GOLD第一次发布了共识性文件,即COPD诊断、治疗及预防的策略。此后,GOLD科学委员会每年对相关文献进行审阅,提出新的推荐意见,不断进行更新,并于2006及2011年进行了全面的修订。2011年的修订版沿用原报告形式,增加了急性加重和并发症两个章节,强调了COPD治疗的目标既要快速缓解和减轻症状,也要注意降低未来不良健康事件的发生风险,也就是强调了医生对于COPD给患者造成的短期和长期影响都必须重视<sup>[1]</sup>。同时一个重要的变化是在对患者疾病严重程度的评估中,不再仅依据单一的肺功能进行评价,而是结合了肺功能、症状评分及急性加重风险进行综合评估。发布于2013年1月和2014年1月的更新报告<sup>[2]</sup>(在www.goldcopd.org上公布)基于2011年的修订版,延续了其框架和中心内容,参

考了2011年后完成发表的学术论文,进行了一定的更新,更加强调了COPD的评估必须是基于患者的症状水平、未来急性加重风险、肺功能异常严重程度的综合评估,以及对并发症的识别诊断。2014年更新版指南的主要变化是在原第6章COPD与并发症中增加了关于支气管扩张的内容。并新增了第7章,哮喘和慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(ACOS)。

## 1 定义和概述

COPD是一种常见的以持续气流受限为特征的可以预防和治疗性疾病,气流受限进行性发展,与气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎性反应增强有关。急性加重和并发症影响着疾病的严重程度。吸入香烟烟雾和其他有毒颗粒如生物燃料的烟雾导致的肺脏炎症是COPD发生的重要原因。这种慢性炎性反应可以导致肺实质破坏(导致肺气肿),同时破坏正常的修复和防御机制(导致小气道纤维化)。本定义强调急性加重和并发症对疾病严重程度的影响,这一点不同于传统定义。这为疾病的防治指出了新的方向。

## 2 诊断和评估

COPD在临床上的一个难点是早期诊断,从而影响了早期干预。因此应加强对COPD的诊断意识。2014更新版指南强调凡是有呼吸困难、慢性咳嗽和(或)咳痰症状,以及有危险因素暴露史的患者应怀疑COPD。具有上述临床表现者需要进行肺功能检查,应用支气管扩张剂后第一秒用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)/用力肺活量(FVC) < 70%,可确定

基金项目:国家自然科学基金(81070006);国家自然科学基金(81370106);美国国立卫生研究院(NIH)资助项目(4760-RPFA05-3);美国健康效应研究院(HEI)资助项目(5R01ES015864-02)  
通讯作者:王广发 E-mail:wanguangfa@hotmail.com

存在持续性气流受限，继而诊断为 COPD。但应该注意，采用这样的固定比值来定义气流受限，对于老年人可能会导致过度诊断，而对于年龄 < 45 岁的人群，尤其是轻度 COPD 患者，则可能导致漏诊。COPD 评估的目标在于确定疾病的严重程度，包括气流受限程度、对患者健康状况的影响、未来不良事件的风险（如急性加重、住院或死亡），从而指导治疗。COPD 患者常存在并发症，包括心血管疾病、骨骼肌功能障碍、代谢综合征、骨质疏松、抑郁、肺癌等。这些并发症在轻、中、重度气流受限患者中均可出现，并且对患者住院率和死亡率有着独立的影响，因此，对于 COPD 患者，除进行诊断外，应积极寻找并发症，并有针对性地给予相应的治疗。

### 3 治疗策略

吸烟是 COPD 的最主要原因，我国拥有最大的吸烟人群，因此戒烟应成为临床干预的基础。对于吸烟的 COPD 患者，戒烟非常重要。药物治疗和尼古丁替代疗法可以增加长期戒烟的成功率。恰当的药物可以减轻 COPD 患者的症状，减少急性加重的频率并且降低疾病的严重程度，改善患者健康状况，增加其运动耐量。

到目前为止，尚无药物能改变 COPD 患者肺功能的长期下降。每一种药物治疗都应个体化，结合患者症状的严重程度、急性加重的风险、药物的可获得性及患者的反应综合考虑。

长效抗胆碱能药物是目前治疗 COPD 的主要推荐药物之一。在长效抗胆碱能药物中，阿地溴铵具有至少 12 小时的持续时间，而噻托溴铵和格隆溴铵则具有超过 24 小时的持续时间。长效抗胆碱能药物阿地溴铵和格隆溴铵在改善肺功能及呼吸困难方面与噻托溴铵有相似的作用，然而在其他效果方面则缺乏更多的数据支持。目前研究比较多的仍是噻托溴铵，2013 年新版指南中指出应用软雾吸入器 Respimat 给药，在与安慰剂组对比的荟萃分析中显示，可明显改善患者生活质量，减少急性加重频率。但亚组分析中显示此种给药途径可能增加患者死亡的风险。2014 年新版指南提到，TIOSPIR 试验，比较了噻托溴铵通过干粉吸入和 Respimat 软雾吸入器吸入，结果显示在患者病死率

和急性加重风险方面均无差异<sup>[3]</sup>。有报道使用面罩吸入溶液能导致急性青光眼，可能与溶液对眼睛的直接作用有关。联合使用长效  $\beta_2$  受体激动剂和长效抗胆碱能药物可以显著改善肺功能，然而关于联合用药对患者的影响方面的研究仍很欠缺<sup>[4]</sup>。在预防急性加重方面，联合应用长效支气管扩张剂是否比单独应用长效抗胆碱能药物更有效仍缺乏足够证据<sup>[5]</sup>。2014 更新版指南增加了新的复合型药物。在长效  $\beta_2$  受体激动剂联合糖皮质激素的复合制剂中增加了药物维兰特罗 / 糠酸氟替卡松，25/100 DPI。

### 4 COPD 稳定期的管理

确定和减少危险因素的暴露对于预防和治疗 COPD 非常重要，应鼓励所有吸烟者戒烟。

FEV<sub>1</sub> 水平不能恰当地反映疾病对患者的影响，因此将症状的个体化评估及未来发生急性加重的风险也纳入到 COPD 稳定期的管理策略中，这是 2011 年指南重新修订以来的重要变化。

药物治疗可以用来减轻患者的症状，减少急性加重的频率和降低其严重程度，改善健康状况和运动耐量。但现有的治疗药物都不能显著改善 COPD 患者肺功能长期下降的趋势。不论  $\beta_2$  受体激动剂还是抗胆碱能药物，长效制剂均优于短效制剂。基于疗效和不良反应，吸入支气管扩张剂优于口服支气管扩张剂。在急性加重高风险的患者，推荐长期应用吸入糖皮质激素联合长效支气管扩张剂。对于 COPD 患者，不推荐长期单一应用口服或吸入糖皮质激素。对于 FEV<sub>1</sub> < 50% 预计值、慢性支气管炎及反复急性加重的患者，磷酸二酯酶-4 抑制剂罗氟司特可能减少急性加重。

COPD 患者均应接受流感疫苗和肺炎链球菌疫苗的预防接种，可降低重症和死亡风险。在老年患者、严重疾病患者或合并心血管疾病的患者中疗效更好。我国临床医生及患者在这方面的认识不足，应加强宣传和推广。除治疗感染性 COPD 急性加重和其他细菌感染外，不推荐在 COPD 患者中常规使用抗生素。对于所有在平地常速行走即出现气短的 COPD 患者，均能从康复治疗中获益，使患者能维持体能，改善其运动耐量和生活质量，减轻呼吸困难和疲乏的症状。

## 5 急性加重的处理

COPD 急性加重的定义是指患者呼吸道症状恶化,超出日常变异,并导致药物治疗方案的改变。COPD 急性加重可由多种因素引起,最常见的原因是病毒性上呼吸道感染和气管支气管感染。COPD 急性加重的诊断完全依赖于患者症状[呼吸困难、咳嗽和(或)咳痰]加重的主诉,症状的变化超过了日常变异。急性加重的治疗目标是减小此次加重的影响,预防再次加重发生。急性加重时支气管扩张剂的使用推荐单独应用短效吸入 $\beta_2$ 受体激动剂或联合短效抗胆碱能药物。全身应用糖皮质激素和抗生素可以缩短康复时间,改善肺功能和低氧血症,降低早期复发及治疗失败的风险,缩短住院时间。

COPD 急性加重是可以预防的,戒烟、应用流感和肺炎链球菌疫苗、掌握包括吸入装置用法在内的治疗知识、应用长效吸入支气管扩张剂联合或不联合吸入糖皮质激素治疗、使用磷酸二酯酶-4抑制剂治疗等都可以减少急性加重和住院的次数。关于糖皮质激素的疗程在2013更新版指南中提到,急性加重时推荐使用泼尼松30~40 mg/d,疗程为10~14天(D级证据)。2014更新版指南中修改为泼尼松40 mg/d,疗程为5天(B级证据)<sup>[6]</sup>,较前疗程显著缩短。两个版本指南中关于激素在治疗急性加重时的疗程,均指出目前尚未有足够的证据对激素治疗COPD急性加重的疗程提供确切的结论。此外,2014更新版指南明确说明雾化吸入镁剂作为沙丁胺醇的佐剂,在治疗COPD急性加重时,对FEV<sub>1</sub>无改善。鉴于因COPD急性加重住院的患者深静脉血栓和肺栓塞的风险增加,应加强预防血栓形成的措施。

## 6 COPD 和并发症

COPD常与其他疾病合并存在,对预后产生显著影响。一般来说,存在并发症不应改变COPD的治疗,同时并发症也应给予治疗。心血管疾病是COPD的主要并发症,是与COPD共同存在的最为常见和重要的疾病。骨质疏松症和抑郁症也是COPD的重要并发症,常被漏诊,与不良的健康状况和预后有关。肺癌常见于COPD患者,在轻度

COPD患者中,肺癌是常见的死亡原因。

2014更新版指南在并发症一章中增加了一段关于支气管扩张的内容。一些初诊即为支气管扩张的患者,其公认的特征是持续性气流受限。然而,随着在COPD患者的评估中越来越多地使用计算机断层扫描,先前即存在的未被发现的支气管扩张被鉴别出来<sup>[7]</sup>,这包括了从轻微的管状支气管扩张到较为严重的曲张样支气管扩张,然而囊状支气管扩张并不常见。这些影像学改变对患者的影响与初诊即为支气管扩张的患者是否相同尚不得而知,但其的确与急性加重的病程延长<sup>[8]</sup>及死亡率增加有关。治疗COPD患者的支气管扩张,应在针对支气管扩张的基础上增加常用的COPD治疗。为预防急性加重,是否需要更长疗程地口服或吸入抗生素尚不确定。治疗合并支气管扩张的COPD,应该按照常规进行治疗,有些患者可能需要更为积极和更长疗程的抗生素治疗。

## 7 ACOS

关于ACOS诊断的内容也是新增加的一章。是由哮喘全球倡议(GINA)和GOLD科学委员会联合起草的。预计于2014年春季在GINA关于全球哮喘管理与预防策略的文件中发表。在2014更新版指南中仅提供了一个简短的概要,整个章节及参考文献将于正式出炉后在GOLD网站上发布,全文将刊载于2015年GOLD更新版附录中。

在有呼吸道症状的患者中鉴别诊断主要因年龄而异。在儿童和青年中,当感染性疾病和非呼吸系统疾病(如先天性心脏疾病,声带功能障碍)被排除,最可能的慢性气道疾病即是哮喘。在成人中(通常指40岁以上者)COPD更为常见,其与哮喘的区别在于COPD所致的慢性气流受限更为突出。

大部分表现有慢性气道疾病症状的患者同时具有哮喘和COPD的特点。很多用于诊断这类患者的术语,大都包括“重叠”一词,与之相关的课题已被广泛研究。然而目前关于这种慢性气流受限尚缺乏被普遍认同的术语或特征性的定义。

很多研究表明,同时具有哮喘和COPD特征的患者会有更为频繁的急性加重,生活质量更差,肺功能下降更快,且死亡率更高,与所消耗的医疗



资源不成比例。在这些研究中，同时具有哮喘和 COPD 特征的患者比例在 15%~55%，这与所使用的诊断标准有关。

关于慢性气道疾病的诊断文件由 GINA 和 GOLD 科学委员会共同制定，根据现有的文献和共识进行详细回顾。该文件提供了区分哮喘、COPD 及哮喘和 COPD 重叠状态的方法，建议称重叠状态为 ACOS。

总之，2014 更新版指南出现了一些值得关注的变化，主要是更加重视并发症的存在及干预。另外对于与哮喘的重叠提出了 ACOS 的概念，这或许提示我们此类患者可能是 COPD 的一个特殊表型。在治疗上虽然并无显著的改变，但针对并发症，包括合并哮喘、支气管扩张症等的患者，在治疗上或许需要个体化。这方面的研究和证据尚不足，需要更进一步的临床研究来佐证。

#### 参考文献

[1] 陈建, 王广发. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2011 修订版解读 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2012, 4 (1): 42-44.

- [2] Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014)[EB/OL]. <http://www.goldcopd.org/> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
- [3] Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium respimat inhaler and the risk of death in COPD[J]. N Engl J Med, 2013, 369(16):1491-1501.
- [4] Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study[J]. Eur Respir J, 2013, 42(6):1484-1494.
- [5] 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.
- [6] Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 309(21):2223-2231.
- [7] O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care[J]. Thorax, 2000, 55(8):635-642.
- [8] Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(4):400-407.

收稿日期: 2014-02-06

• 信息窗 •

## 第四届中国高血压大会暨中国医师协会高血压专业委员会 2014 年年会会议通知

近年来，随着经济的快速发展和人们生活方式的改变，我国高血压发病率越来越高，而高血压患者的低知晓率和治疗率、高致残率，使得相关医疗费用迅猛增长且数额巨大。控制高血压面临着严峻的问题，高血压引发的各种并发症也给患者、家庭、国家带来沉重的经济负担，有效防治高血压已成为时代和社会对我们发出的迫切要求，建设高素质的高血压专科医师队伍也迫在眉睫。

为了进一步加快我国高血压的防治进程，加强科研协作和学术交流，经中国医师协会批准，中国医师协会高血压专业委员会定于在天津召开“第四届中国高血压大会暨中国医师协会高血压专业委员会 2014 年年会”。

本次大会拟邀请近百位在国内从事高血压临床及研究的知名专家作专题学术报告，预计参会医师将超过 2000 人。

本次会议将充分展示过去一年国内外在高血压学科领域所取得的研究成果，由国内外著名专家对相关领域新技术、新方法、新进展的最新动态作专题报告；并从循证医学的角度探讨相关疾病的诊断、治疗，通过病例实战讨论解答临床医生遇到的实际问题。

会议正式代表将授予国家级学分。

会议地点：天津·滨海国际会议中心

会议时间：2014 年 4 月 25 ~ 27 日