

慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防 全球策略(2011年修订版)介绍

柳涛 蔡柏蔷

中国医学科学院 北京协和医院呼吸内科(北京 100730)

自从 2001 年颁布第 1 版慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊断、处理和预防全球策略以来,已经整整 10 年了,10 年中 COPD 的研究取得了相当大的进展。2011 年底颁布的“Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011)”^[1](以下简称全球策略修订版)在原版本的基础上,根据 COPD 临床研究的最新进展进行了重大修改。

一、“COPD 诊断、处理和预防全球策略”出台的背景资料

在介绍 COPD 全球策略修订版之前,首先需要澄清两个基本含义: GOLD: GOLD 的英文是“Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease”的缩写, GOLD 是一个组织机构,于 1998 年成立,译为“COPD 全球倡议”;“COPD 诊断、处理和预防全球策略”,即“Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease”,则是 GOLD 发布的共识文件,故本文将 GOLD 发布的这一文件简称为“COPD 全球策略”,而不再简称为“GOLD”。

2001 年 COPD 全球策略首次阐述了 COPD 的诊断、处理和预防全球策略。这一报告并不旨在强调教科书上关于 COPD 的内容,而是概括了这一领域的当前诊疗状况。对于呼吸内科专科医师和其他临床医师而言, COPD 全球策略提供了有关 COPD 的综合资料。对于其他相关人员来说, COPD 全球策略可以作为资料来源进行信息交流,其中包括执行概要(Executive Summary), 健康保健人员袖珍指南和患者指南。

2001 年 COPD 全球策略发布后不久, GOLD 委员会指定成立了一个科学委员会,以保证 COPD 全球策略能够汇集发表的研究资料,评估和推荐这些研究结果对于 COPD 全球策略文本的影响,并且每

年在 GOLD 网站上对 COPD 全球策略进行年度更新。根据 2001 年 1 月至 2002 年 12 月发表的文献, 2003 年 7 月 COPD 全球策略进行了第一次更新。第二次更新是在 2004 年 7 月,第三次在 2005 年 7 月。2005 年 1 月 GOLD 科学委员会着手进行 COPD 全球策略的修订,并于 2006 年发布修订版,这是 COPD 全球策略的第一次重大修订。每年年度文本的更新以及 2006 年的修订版的修改方法,都在每年的 COPD 全球策略文本中加以阐明。2009 年 GOLD 科学委员会认识到近来 COPD 临床和基础研究方面已经有不少新发现,尤其是 COPD 的诊断和处理方面获得许多重要进展,需要对 COPD 全球策略进行更新。2011 年 11 月在上海举行的第 16 届亚洲和太平洋呼吸年会(APSAR)上发布了 COPD 全球策略(2011 年修订版)。

二、COPD 全球策略修订版修改的重点

2011 年 COPD 全球策略修订版对 COPD 的定义进行了更新。COPD 的新定义:“COPD 是一种可以预防和可以治疗的常见疾病,其特征是持续存在的气流受限。气流受限呈进行性发展,伴有气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应的增加。急性加重和合并症影响患者整体疾病的严重程度。” COPD 的新定义较前简洁明了,并首次将“急性加重和合并症”写入定义。以“持续存在的气流受限”取代旧定义中的“不完全可逆性气流受限”。COPD 全球策略修订版重申: COPD 在全世界范围内是一种发病率和死亡率较高的重要疾病,造成严重的经济和社会负担,而且这种负担在不断增加。吸烟和其他有害颗粒的吸入,例如生物燃料所致的肺部炎症,是发生 COPD 的重要原因。这一慢性炎症反应诱发肺实质的破坏(产生肺气肿),损伤正常的修复和防御机制(造成小气道纤维化)。这些病理学改变导致气体陷闭和进行性气流受限,诱发呼吸困难和 COPD 的其他症状。

本次修订的重点之一是 COPD 治疗的目标。

通讯作者:蔡柏蔷, E-mail: caibq2009@hotmail.com

COPD 的治疗目标包括两个方面: 其一是迅速缓解患者的症状和减轻患者的临床表现; 其二是降低患者未来健康恶化的风险, 例如反复发作的 COPD 急性加重(AECOPD)。这就需要临床医师注意关注 COPD 患者的短期治疗效应和长期治疗效应。

修订的重点之二是关于 COPD 严重程度的分期, 原来旧版本的全球策略应用简单、直观的方法对 COPD 的严重程度进行分期, 也就是根据 FEV₁ 进行 COPD 分期, 因为当初认为大部分 COPD 患者的疾病进展是与气流受限的严重程度相关。而现在已经进一步认识到 COPD 患者的临床特点并不完全与分期相关, 例如急性加重风险的水平、住院和死亡等。每一个 COPD 患者的 FEV₁, 相对于呼吸困难、运动受限和健康状态的损害而言, 并不是一项可靠的标志物。这一修订版保留了 COPD 的分级系统, 因为 FEV₁ 仍然是能够预测未来风险的一个重要因素。但是 2011 年颁布的 COPD 全球策略修订版中, 不再应用术语“分期(Stage)”, 取而代之为“分级(Grade)”。

在原有 COPD 全球策略旧版本中, 临床症状的减轻和健康状态的改善是治疗的目标, 但是临床症状的评估对于治疗方案的选择并未产生直接影响。由于健康状态的评估是一个复杂的过程, 既往仅仅局限于临床药物研究。目前已经有了简单和可靠的问卷可以在日常临床工作中应用, 而且有了多种语言的版本(包括中文), 在此基础上形成了一种新的评估系统, 能够根据患者的症状、健康状态的未來风险评估来综合评价患者的病情。临床上通过应用这一新的评估系统, 能够指导 COPD 患者的治疗, 使 COPD 患者的病情评估与治疗措施之间获得更进一步匹配。新的评估处理系统适用于世界上任何医疗机构, 使 COPD 的治疗成为个体化医学, 即患者的治疗更加贴近其病情的需要。

三、COPD 的诊断、鉴别诊断和评估

1. COPD 的诊断: 任何患有呼吸困难、慢性咳嗽或多痰的患者, 并且有暴露于危险因素的历史, 在临床上需要考虑 COPD 的诊断(表 1)。作出 COPD 的诊断需要进行肺功能检查, 吸入支气管扩张剂之后 FEV₁/FVC < 0.70 表明存在气流受限, 即可诊断 COPD。

应用支气管扩张剂后测定肺功能, FEV₁/FVC < 0.70 定义为气流受限。已经认识到应用这一固定比值(FEV₁/FVC)可能在老年人群中导致诊断过度。因为正常情况下随着年龄的增长, 肺容积和气流可能受到影响, 从而某些老年人有可能被诊断为

轻度的 COPD, 相反, 年龄 < 45 岁的成人有可能导致 COPD 的诊断不足。

表 1 考虑诊断 COPD 的主要关键线索

年龄在 40 岁以上人群, 如存在以下情况, 应考虑 COPD, 并进一步进行肺功能检查。以下线索并不是诊断 COPD 所必须的, 但如果符合越多, COPD 的可能性越大。确诊则需有肺功能检查结果。	
呼吸困难	· 进行性加重(逐渐恶化) · 通常在活动时加重 · 持续存在
慢性咳嗽	· 可为间歇性或无咳痰
慢性咳痰	· 可为任何类型慢性咳痰
接触危险因素(尤其是)	· 吸烟(包括当地大众产品) · 家中烹调时产生的油烟或燃料产生的烟尘 · 职业粉尘和化学物质
COPD 家族史	

2. COPD 的鉴别诊断: 全球策略修订版指出, “COPD 应与支气管哮喘、支气管扩张症、充血性心力衰竭、肺结核等鉴别”(表 2)。对于有些慢性哮喘患者, 用目前的影像学及生理学检查很难与 COPD 明确鉴别。这些患者可能同时共同合并 COPD 和哮喘, 目前的治疗方案包括抗炎药物的应用和其他治疗需要个体化。

表 2 COPD 的鉴别诊断

诊断	鉴别诊断要点
COPD	中年发病; 症状缓慢进展; 长期吸烟史或其他烟雾接触史
支气管哮喘	早年发病(通常在儿童期); 每日症状变化快; 夜间和清晨症状明显; 也可有过敏史、鼻炎和/或湿疹; 哮喘家族史
充血性心力衰竭	胸部 X 线片示心脏扩大、肺水肿; 肺功能测定示限制性通气障碍(而非气流受限)
支气管扩张	大量脓痰; 常伴有细菌感染; 粗湿啰音、杵状指; 胸片或 CT 示支气管扩张、管壁增厚
结核病	所有年龄均可发病; 胸片示肺浸润性病灶或结节状阴影; 微生物检查可确诊; 流行地区高发
闭塞性细支气管炎	发病年龄较轻, 且不吸烟; 可能有类风湿关节炎病史或烟雾接触史, CT 在呼气相显示低密度影
弥漫性泛细支气管炎	主要发生在亚洲人群中, 大多数为男性非吸烟者; 几乎所有患者均有慢性鼻窦炎; 胸部 X 线片和 HRCT 显示弥漫性小叶中央结节影和过度充气征

3. COPD 的评估: 2011 全球策略修订版中, COPD 评估是一个全新的概念。COPD 的评估是根据患者的临床症状、未来急性加重的风险、肺功能异常的严重程度以及并发症的情况进行综合评估。

COPD 评估的目的是决定疾病的严重程度, 包括气流受限的严重程度, 患者的健康状况和未来的风险程度(例如急性加重、住院或死亡), 最终目的是指导治疗。COPD 的评估包括 4 个方面, 即症状评估、肺功能评价气流受限的程度、急性加重风险评估和合并症的评估。

(1) 症状评估: 评估症状采用改良英国 MRC 呼吸困难指数(modified british medical research council, mMRC) 或 COPD 评估测试(COPD assessment test, CAT)。当前已经有数种评估 COPD 症状的问卷。全球策略修订版选用 mMRC(表 3) 或者 CAT 问卷进行评估。

表 3 改良英国 MRC 呼吸困难指数(mMRC)

mMRC 分级	mMRC 评估呼吸困难严重程度
mMRC 分级 0	我仅在费力运动时出现呼吸困难
mMRC 分级 1	我平地快步行走或步行爬小坡时出现气短
mMRC 分级 2	我由于气短, 平地行走时比同龄人慢或者需要停下来休息
mMRC 分级 3	我在平地行走 100 米左右或数分钟后需要停下来喘气
mMRC 分级 4	我因严重呼吸困难以至于不能离开家, 或在穿衣服、脱衣服时出现呼吸困难

COPD 评估测试(CAT) 包括 8 个常见临床问题, 以评估 COPD 患者的健康损害。评分范围 0 ~ 40 分, CAT 与圣乔治呼吸问卷(SGRQ) 相关性很好, 其可靠性和反应性均较满意。请参见网站(<http://www.catestonline.org>)。

(2) 肺功能评估: 气流受限程度仍采用肺功能严重度分级, 即 FEV₁ 占预计值 80%、50%、30% 为分级标准。COPD 患者的气流受限的肺功能分级分为 4 级(Grades), 即: GOLD 1—轻度, GOLD 2—中度, GOLD 3—重度, GOLD 4—非常严重。COPD 分期(Stage) 的概念已经被废除, 因为单纯基于 FEV₁ 进行 COPD 分期是不恰当的, 而且分期系统缺乏循证医学证据。此外, 本次全球策略修订版中已不再将“合并慢性呼吸衰竭”作为 COPD 分级中最为严重的 GOLD 4 的一个指标(表 4)。

表 4 COPD 患者气流受限分级(吸入支气管扩张剂后的 FEV₁)

GOLD 分级	患者肺功能 FEV ₁ / FVC < 0. 70
GOLD 1: 轻度	FEV ₁ % pred ≥ 80%
GOLD 2: 中度	50% FEV ₁ % pred < 80%
GOLD 3: 重度	30% FEV ₁ % pred < 50%
GOLD 4: 非常重度	FEV ₁ % pred < 30%

(3) 急性加重风险评估: 采用急性加重病史和肺功能评估急性加重的风险, 上一年发生 2 次或以上的急性加重或 FEV₁ % pred < 50% 提示风险增加, 需要正确评估合并症并给予恰当的治疗。

(4) 合并症评估: COPD 患者常常伴有合并症, 包括心血管疾病、骨质疏松、焦虑和抑郁、肺癌、感染、代谢综合征和糖尿病等。最常见的合并症是心血管疾病、抑郁和骨质疏松。这些合并症可发生在轻度、中度、重度和严重气流受限的患者中, 并且分别影响患者的住院和死亡, 应该努力发现患者的合并症并给予适当的治疗。

(5) COPD 的综合评估: 临床上要了解 COPD 病情对患者本人的影响, 应该综合症状评估、肺功能分级以及急性加重的风险。综合评估这些项目, 从而达到改善 COPD 的疾病管理的目的, 综合评估示意图(图 1) 及表格(表 5) 如下。

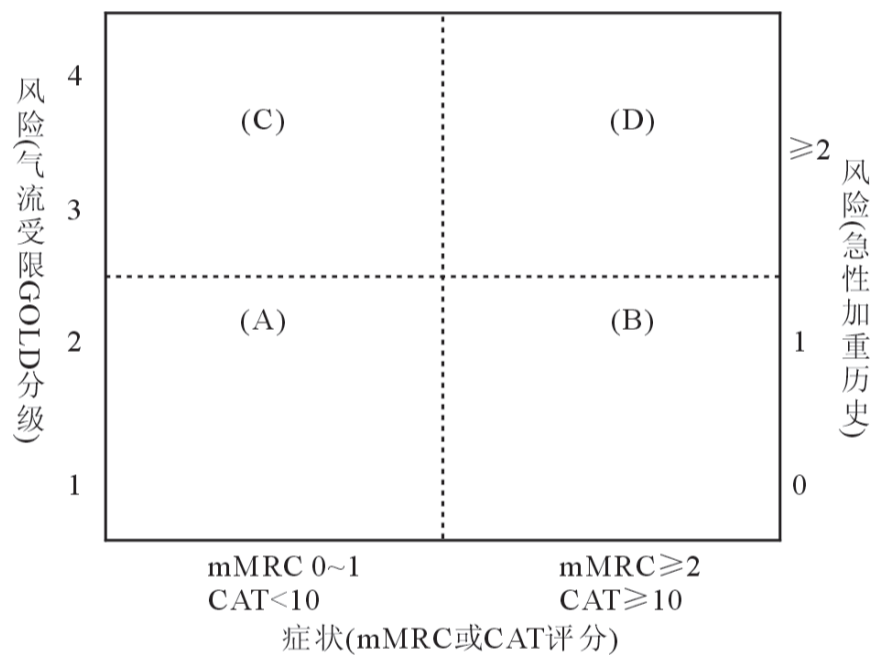


图 1 COPD 的综合评估

如上所述, 临床上推荐 mMRC 或者 CAT 分值作为症状评估, mMRC 分级 2 或者 CAT 分值 10 表明症状较重。全球策略修订版推荐应用 CAT 分值, 因为 CAT 能够提供较为准确临床症状评估, 若无 CAT 分值评估, mMRC 分级也能提供呼吸困难的影响评估, 但是没有必要同时使用两种评估方法。

现在有两种方法评估 AECOPD 的风险。第一种常用的方法是应用 GOLD 的肺功能分级, 即: GOLD 3 或者 4 级表明具有高风险。第二种方法是根据患者急性加重的病史进行判断, 在过去的 1 年中有 2 次或 2 次以上的急性加重次数, 表明具有高风险。如果当肺功能评估获得的风险分类与急性加重史获得的结果出现不一致时, 则以两种方法评估所得到的风险最高的结果为准。

应用图 1 进行 COPD 的综合评估时, 首先应用 mMRC 或者应用 CAT 评估症状。如果患者在方格的左边一侧则为症状较轻的患者 (mMRC 0 ~1 或 CAT <10: A 或 C); 如果患者在方格的右边一侧则为症状较重的患者 (mMRC 2 或 CAT 10: B 或 D)。下一步是评估患者急性加重的风险, 如果患者在方格的下半部分为低风险; 而在上半部分为高风险。这时有两种方法进行判断: 应用肺功能测定气流受限的程度 (GOLD 1 和 GOLD 2 分级表明低风险, 而 GOLD 3 和 GOLD 4 分级表明高风险); 应用过去 12 个月中急性加重的次数进行评估 (0 或 1 次为低风险, 而 2 次或 2 次以上则表明高风险)。

举例: 假如患者 CAT 分值为 18, FEV₁ 为 45% 预计值; 既往 12 个月有 3 次急性加重。应用 CAT 进行症状评分表明患者症状较重 (CAT 10), 则症状评分提示患者属于 B 组或 D 组。肺功能检查为 GOLD 3 级 (严重气流受限) 患者属于高风险, 而且患者 12 个月内有 3 次急性加重, 故患者归类于 D 组。

总之, COPD 患者的评估可以概括如下 (表 5):

A 组患者: 低风险, 症状少。典型的患者其肺功能分级为 GOLD 1 或 GOLD 2 (气流受限属于轻或中等程度) 和/或每年有 0 ~1 次急性加重以及 mMRC 分级 0 ~1 或者 CAT 分值 <10。

B 组患者: 低风险, 症状较重。典型的患者其肺功能分级为 GOLD 1 或 GOLD 2 (气流受限属于轻或中等程度) 和/或每年有 0 ~1 次急性加重以及 mMRC 分级 2 或者 CAT 分值 10。

C 组患者: 高风险, 症状少。典型的患者其肺功能分级为 GOLD 3 或 GOLD 4 (气流受限属于严重或非常严重) 和/或每年有 2 次急性加重以及 mMRC 分级 0 ~1 或者 CAT 分值 <10。

D 组患者: 高风险, 症状较重。典型的患者其肺功能分级为 GOLD 3 或 GOLD 4 (气流受限属于严重或非常严重) 和/或每年有 2 次急性加重以及 mMRC 分级 2 或者 CAT 分值 10。

表 5 COPD 的综合评估

患者	特征	肺功能分级	每年急性加重次数	mMRC	CAT
A 组	低风险, 症状少	GOLD 1 ~2	1	0 ~1	<10
B 组	低风险, 症状多	GOLD 1 ~2	1	2	10
C 组	高风险, 症状少	GOLD 3 ~4	2	0 ~1	<10
D 组	高风险, 症状多	GOLD 3 ~4	2	2	10

全球策略修订版指出新的评估系统的循证医学证据如下: 急性加重风险较高的患者, 其肺功能常常是 GOLD 分级 3 和 4, 也很容易从患者本人的过去病史中获得线索。急性加重风险较高的患者常伴有 FEV₁ 的快速降低, 以及健康状态的迅速恶化。

CAT 评分 10 的患者健康状态显著恶化。即使某些患者并无频繁的急性加重, 但肺功能属于 GOLD 3 级和 4 级, 同样有较高的住院率和死亡率。

COPD 的综合评估系统反映了 COPD 的复杂性, 明显优于先前应用单一的气流受限进行疾病的分期, 其最终目的是更加合理地指导患者的治疗。

四、治疗

1. 治疗概述: COPD 全球策略修订版中增加了关于治疗概述的新章节 (第 3 章)。内容包括 COPD 药物治疗和非药物治疗的相关资料, 以及药物不良反应的识别。COPD 的治疗包括在以下章节内: COPD 稳定期的处理 (第 4 章), COPD 急性加重期的处理 (第 5 章), 以及 COPD 与合并症 (第 6 章)。

关于 COPD 稳定期的处理, 推荐 COPD 药物治疗和非药物治疗。吸烟仍然被认为是 COPD 最为危险和最为重要的危险因素, 排除这些危险因素是预防和控制 COPD 的最重要的措施。但识别 COPD 的其他危险因素也相当重要, 其中包括职业粉尘和化学烟雾, 燃烧生物燃料所致的室内空气污染, 厨房通风不佳等。这些因素在女性 COPD 患者的发病中尤为重要。对于继续吸烟的患者, 戒烟非常重要。药物治疗和尼古丁替代治疗可增加戒烟的成功率。

戒烟干预步骤: 推荐戒烟干预的 5 个步骤 (表 6), 对志在帮助患者戒烟的医务人员提供了有用的策略。指南强调烟草依赖是慢性疾病, 同时告诫医师应认识到烟草依赖和成瘾的慢性特征, 复发是很常见的。

表 6 帮助患者戒烟的五步策略

1. 询问 (ASK): 系统地对所有吸烟者进行询问。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。
2. 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, 鼓励其戒烟。
3. 评估 (ASSESS): 确定患者有无戒烟意愿。询问每个吸烟者是否愿意在近期 (如 30 d 内) 进行戒烟尝试。
4. 帮助 (ASSIST): 帮助患者戒烟。帮助吸烟者制定戒烟计划; 提供实用可行的咨询服务; 提供治疗范围内的社会支持; 帮助获得治疗范围外的社会支持; 推荐使用仅在某些特定场合下批准的药物; 提供辅助措施等。
5. 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。

2. COPD 的治疗药物: 在既往 COPD 全球策略中, COPD 的治疗仅基于肺功能分类。然而, 已经有证据表明 FEV₁ 不足以完全反映疾病的严重程度。因而 COPD 稳定期的处理还需要考虑疾病症状的影响和活动能力的受限, 以及未来疾病进展的风险 (尤其是急性加重)。适当的药物治疗能够减轻患者的症状, 降低急性加重的频率和程度, 改善健康状态和运动耐力。但研究证实现有的药物治疗并不能缓解 COPD 患者肺功能长期下降的趋势。每一项药物治疗措施的实施需要因人而异, 并根据疾病严重

程度, 现有的药物和患者的治疗反应综合考虑。目前常用治疗 COPD 的药物见表 7。

(1) 支气管扩张剂

支气管扩张剂是用来改善肺功能 FEV₁ 或改善其他肺功能参数的药物, 其主要是通过改变气道平滑肌的张力以扩张支气管, 而不能改善肺弹性回缩力, 因而这类药物称为“支气管扩张剂”。支气管扩张剂可以在休息和运动时改善肺的排空, 减少肺动态充气过度。但有时这些改善难以通过 FEV₁ 反映出来, 尤其是在重症和严重 COPD 患者中。支气管

表 7 2011 年 COPD 全球策略修订版推荐 COPD 常用药物的类型和推荐剂量

药物	吸入 (μg)	雾化溶液 (mg/mL)	口服	注射剂 (mg)	作用时间 (h)
β₂ 激动剂					
短效 β₂ 激动剂					
非诺特罗 (Fenoterol)	100 ~200 (MDI)	1	0.05% 糖浆剂		4 ~6
左旋沙丁胺醇 (Levalbuterol)	45 ~90 (MDI)	0.21, 0.42			6 ~8
舒喘灵 (Salbutamol)	100, 200 (MDI & DPI)	5	5 mg(片) 0.024% 糖浆剂	0.1, 0.5	4 ~6
特布他林 (Terbutaline)	400, 500 (DPI)		2.5, 5 mg(片)		4 ~6
长效 β₂ 激动剂					
福莫特罗 (Fomoterol)	4.5 ~12 (MDI & DPI)	0.01			12
阿福莫特罗 (Arformoterol)		0.0075			12
茚达特罗 (Indacaterol)	75 ~300 (DPI)				24
沙美特罗 (Salmeterol)	25 ~50 (MDI & DPI)				12
妥洛特罗 (Tulobuterol)			2 mg(经皮肤)		24
抗胆碱能药物					
短效抗胆碱能药物					
异丙托溴铵 (Ipratropium bromide)	20, 40 (MDI)	0.25 ~0.5			6 ~8
氧托品 (Oxitropium bromide)	100 (MDI)	1.5			7 ~9
长效抗胆碱能药物					
噻托溴铵 (Tiotropium)	18 (DPI), 5 (SMI)				24
短效 β₂ 激动剂和抗胆碱能药物联合制剂					
非诺特罗 / 异丙托溴铵 (Fenoterol/Ipratropium)	200 / 80 (MDI)	1.25 / 0.5			6 ~8
复方异丙托溴铵气雾剂 (Salbutamol/Ipratropium)	75 / 15 (MDI)	0.75 / 0.5			6 ~8
甲基黄嘌呤 (Methylxanthines)					
氨茶碱 (Aminophylline)			200 ~600 mg(片)	240	变化, 最高至 24 h
茶碱 [Theophylline (SR)]			100 ~600 mg(片)		变化, 最高至 24 h
吸入糖皮质激素					
倍氯米松 (Beclomethasone)	50 ~400 (MDI & DPI)	0.2 ~0.4			
布地奈德 (Budesonide)	100, 200, 400 (DPI)	0.20, 0.25, 0.5			
氟替卡松 (Fluticasone)	50 ~500 (MDI & DPI)				
长效 β₂ 激动剂 / 吸入糖皮质激素联合制剂					
福莫特罗 / 布地奈德 (Fomoterol/Budesonide)	4.5 / 160 (DPI), 9 / 320 (DPI)				
沙美特罗 / 氟替卡松 (Salmeterol/Fluticasone)	50 / 100, 250, 500 (DPI), 25 / 50, 125, 250 (MDI)				
全身性糖皮质激素					
泼尼松 (Prednisone)			5 ~60 mg(片)		
甲基泼尼松龙 (Methylprednisolone)			4, 8, 16 mg(片)		
磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 抑制剂					
罗氟司特 (Roflumilast)			500 μg(片)		24

注: MDI = 定量吸入器; DPI = 干粉吸入器; SMI = 精确雾化吸入器

扩张剂是控制 COPD 症状的主要药物, 短期按需应用可缓解症状, 长期规律应用可预防和减轻症状(表 8)。临床上可用 FEV₁ 作为衡量支气管扩张剂药效的指标, 各类支气管扩张药物的剂量-反应曲线相对比较平坦。药物的毒性也与剂量相关。在急性加重期, 增加 β_2 激动剂或抗胆碱能药物剂量, 尤其是在使用雾化吸入时, 效果会更好。但在稳定期不一定有多大帮助。

表 8 支气管扩张剂在 COPD 稳定期中的应用

- 支气管扩张剂是控制 COPD 症状的主要治疗措施
- 首选吸入疗法
- 如何选择 β_2 激动剂、抗胆碱能药、茶碱类或联合使用, 取决于药物是否可以获得以及不同个体的反应(包括症状是否能控制、不良反应等)
- 短期按需使用支气管扩张剂可缓解症状, 长期规律使用可预防和减轻症状
- 吸入长效支气管扩张剂更为方便, 而且效果更好
- 与应用一种支气管扩张剂的剂量相比, 联合应用多种支气管扩张剂可以增加疗效, 减少不良反应

β_2 激动剂: 短效 β_2 激动剂药效通常可维持 4~6 h。规律和按需使用短效 β_2 激动剂能够改善 FEV₁ 和症状。如果患者已经使用长效支气管扩张剂治疗, 不推荐应用高剂量的短效 β_2 激动剂进行按需治疗, 这主要是考虑到药物不良反应。对 COPD 患者, 左旋沙丁胺醇并不优于传统的支气管扩张剂。

长效 β_2 激动剂福莫特罗和沙美特罗吸入能够显著改善 FEV₁ 和肺容积, 缓解呼吸困难, 改善生命质量, 减少急性加重的频率, 但是对死亡率和肺功能降低的速率无影响。茛达特罗是一种新型长效 β_2 激动剂, 作用时间达 24 h, 能够显著改善 FEV₁, 缓解呼吸困难和改善生命质量。

不良反应: β_2 激动剂刺激 β_2 受体后可引起静息时的心动过速。某些易感患者有时可诱发心律失常, 但使用吸入剂型时很少见。某些老年患者应用大剂量 β_2 激动剂, 无论是吸入还是口服, 都可能引起骨骼肌震颤, 这在一定程度上限制了药物的使用剂量。 β_2 激动剂还可引起低钾血症(尤其是在与噻嗪类利尿剂合用时), 另外, 静息状态下可使机体氧耗量增加, 但这些代谢效应在使用一段时间后会逐渐减弱或消失。尽管目前 β_2 激动剂在治疗哮喘中的安全性受到高度关注, 但在 COPD 治疗中尚未发现应用 β_2 激动剂与急性加重增多和死亡率增加之间的关系。

抗胆碱能药: 吸入短效抗胆碱能药比吸入短效 β_2 激动剂作用时间要长, 一般可维持 8 h 以上。吸入长效抗胆碱能药噻托溴铵, 药效可持续 24 h 以

上。噻托溴铵选择性作用于 M₃ 和 M₁ 受体, 能够降低急性加重和相关的住院率, 改善症状和健康状态, 并可以有效地提高肺康复治疗的效果。噻托溴铵加上其他常规治疗并不能延缓肺功能下降的趋势, 噻托溴铵在减少急性加重方面优于沙美特罗, 但差别较小。

不良反应: 抗胆碱能药如异丙托溴铵、氧托溴铵以及噻托溴铵, 与阿托品相比, 由于吸收少, 全身不良反应很少见, 在较大的应用剂量范围内也是相对安全的。主要不良反应是口干。每天吸入 18 μ g 噻托溴铵干粉制剂, 对纤毛清除黏液的能力无影响。尽管有报道吸入抗胆碱药可引起前列腺症状, 但并未得到证实。还有研究表明, 吸入异丙托溴铵后可出现口苦和口中金属味道。COPD 患者规律应用异丙托溴铵治疗, 有报道出现心血管事件的少量意外增加。目前尚未发现 托溴铵导致心血管危险的证据。使用 Respimat 装置与应用 Handihaler 装置吸入噻托溴铵的潜在的不良反应需要进一步进行比较研究。应用面罩雾化吸入抗胆碱能药液可诱发急性青光眼, 这可能是由于药液直接对眼睛的刺激作用。

甲基黄嘌呤类: 目前, 关于甲基黄嘌呤类药物的具体作用还存在争议。甲基黄嘌呤是非选择性的磷酸二酯酶抑制剂, 除支气管扩张作用外, 还有其他一些非支气管扩张剂的作用, 但仍有争议。在 COPD 治疗时, 对甲基黄嘌呤类药物的作用时间, 无论是常规制剂或缓释制剂, 均缺乏资料。

茶碱是一种最为常用的甲基黄嘌呤类药物, 其代谢清除随着年龄的增加而降低, 许多因素和药物调节茶碱的代谢。给予茶碱治疗后, 可改变患者吸气肌功能, 但这些能否反映在肺功能改善上或者反映在肌肉的效应上, 目前尚不清楚。现在茶碱在 COPD 的治疗效应的证据都来自缓释制剂。与吸入长效支气管扩张剂相比较, 茶碱的治疗效果差且耐受性不佳。如果可以获得和应用长效支气管扩张剂, 则不推荐应用茶碱。当然, 如果与安慰剂相比, 茶碱仍然有改善症状的证据。低剂量茶碱能减少 COPD 患者急性加重发作, 但不能增加应用支气管扩张剂后的肺功能。

不良反应: 不良反应与剂量相关。甲基黄嘌呤类药物的治疗浓度很窄, 大部分治疗效应仅仅在接近中毒剂量时才能够获得。不良反应包括: 房性或室性心律失常(有时可能是致命的)、癫痫大发作(既往无癫痫病史的患者也可能出现)。其他比较常见的不良反应还有头痛、失眠、烧心等, 这些不良反应可能发生在茶碱的血清治疗剂量范围内。这类药

物与其他常用药物也有显著的交叉反应,例如:洋地黄和华法林等。与其他支气管扩张剂不同,黄嘌呤类衍生物剂量也可能累积药物过量的风险。

支气管扩张剂的联合应用:联合应用不同药理机制和不同作用时间的支气管扩张剂可以增加支气管扩张的程度,并可以减少药物不良反应。与各自单用相比,联合应用短效₂激动剂和抗胆碱能药可使 FEV₁ 获得更大、更持久的改善。联合应用₂激动剂、抗胆碱能药和/或茶碱类可进一步改善肺功能和生命质量。短期联合应用福莫特罗和噻托溴铵与应用单一制剂相比,对 FEV₁ 有较大的改善。

(2) 糖皮质激素

吸入糖皮质激素:目前有关吸入激素的剂量-反应关系以及长期使用的安全性问题还不清楚。现有的临床研究均选用中-大剂量吸入激素。在哮喘治疗时,吸入糖皮质激素的效应和不良反应取决于糖皮质激素的剂量和剂型。但在 COPD 的治疗中是否也是如此,现在尚不清楚。对 COPD 患者,糖皮质激素是否能够抑制肺部炎症和全身炎症存在争议。

在治疗稳定期 COPD 患者时,吸入性糖皮质激素局限应用于有一定指征的患者。在 FEV₁% pred < 60% 的 COPD 患者中,规律吸入糖皮质激素治疗可以改善症状、肺功能和生命质量,降低急性加重的频率,在某些患者中停用吸入糖皮质激素治疗可能导致急性加重。规律吸入糖皮质激素治疗不会改变 FEV₁ 长期下降的趋势,也不能改善 COPD 患者的死亡率。

不良反应:吸入糖皮质激素伴有较高的口腔念珠菌、声音嘶哑和皮肤淤斑的发生率,同时伴随肺炎发生率增加的风险。曲安西龙(triamcinolone)长期治疗可能伴发骨密度降低的风险增加,吸入其他糖皮质激素的资料还有争议。一项长期研究表明,布地奈德对骨密度和骨折的发生率均无影响。在骨质疏松高发的众多 COPD 患者中,应用 500 μg 氟替卡松,每日 2 次单用或者联合应用沙美特罗,未发生骨矿物质密度的下降。

联合吸入糖皮质激素/支气管扩张剂治疗:在中度至非常严重的 COPD 患者中,联合吸入糖皮质激素和长效₂激动剂比各自单用效果更好,可以有效地改善肺功能和健康状况,并减少急性加重的发生。一项前瞻性的临床试验未证实联合治疗对于降低死亡率有显著的统计学意义。联合吸入糖皮质激素和长效₂激动剂可能增加肺炎发生的风险,但无其他不良反应。长效₂激动剂/糖皮质激素联合托溴铵吸入治疗可以改善肺功能和生命质量,也可

能进一步减少急性加重,但是对于三联疗法需要进行更多的研究。

(3) 磷酸二酯酶-4 抑制剂:磷酸二酯酶-4 抑制剂的作用原理是通过抑制细胞内 cAMP 的降解来抑制炎症反应。磷酸二酯酶-4 抑制剂罗氟司特在某些国家已经获得批准应用。每日 1 次口服罗氟司特无直接的支气管扩张作用,但在已经应用沙美特罗或托溴铵治疗的患者中,有资料显示能够改善 FEV₁。在已经应用糖皮质激素治疗的慢性支气管炎,以及严重、非常严重和伴有急性加重史的 COPD 患者中,罗氟司特能够减少 15% ~ 20% 的中等和严重的急性加重。长效支气管扩张剂治疗时加用罗氟司特也显示有改善肺功能的效应,而对于患者的预后尤其是对急性加重的影响仍然有争议。现在尚无罗氟司特和吸入糖皮质激素的比较研究。

(4) 其他药物治疗

疫苗:COPD 患者接种流感疫苗可降低疾病的严重性,并使病死率降低。推荐应用含有灭活病毒的疫苗。因为对老年 COPD 患者更为有效。年龄 65 岁或 < 65 岁伴 FEV₁% pred < 40% 的 COPD 患者建议接种肺炎球菌多糖疫苗,以减少 COPD 患者社区获得性肺炎的发生率。

1 抗胰蛋白酶补充疗法:严重的遗传性 1 抗胰蛋白酶缺乏症患者,且被证实有肺气肿的年轻患者,可试用 1 抗胰蛋白酶补充治疗,但较昂贵且不易获得。对于和 1 抗胰蛋白酶缺乏不相关的 COPD 患者,不推荐用此疗法进行治疗。

抗生素:持续预防性应用抗生素对 COPD 的急性加重无效。近期应用阿奇霉素每日 1 次治疗,表明有减少急性加重的效果。然而,考虑效应和不良反应的关系,现在不能推荐这种治疗。因此,基于目前的资料,除用于治疗 COPD 感染性加重以及其他明确细菌性感染,COPD 稳定期不推荐常规应用抗生素治疗。

祛痰药(黏液溶解剂,如氨溴索、厄多司坦、羧甲半胱氨酸、碘甘油等):对于有些痰液黏稠的患者,祛痰药可能会有一定作用,但仍然有争议。因此,目前对 COPD 患者不推荐常规应用祛痰药。抗氧化剂药物如 N-乙酰半胱氨酸可能具有抗氧化效应,可用于反复发生急性加重的患者。已有证据表明,未经吸入糖皮质激素治疗的患者应用祛痰药如羧甲半胱氨酸和 N-乙酰半胱氨酸治疗,有可能减少急性加重。

免疫调节剂:免疫调节剂对降低 COPD 急性加重程度、减少急性加重频率可能有一定的作用,但

需要进一步的研究证实其长期效果,因此目前尚不作为常规推荐用药。

镇咳药:虽然咳嗽有时很麻烦,但咳嗽有明显的保护性作用。因此,在 COPD 稳定期,常规应用镇咳药是禁忌的。

血管扩张剂:肺动脉高压与 COPD 预后较差相关,既往曾试图降低右室后负荷,增加心排出量,以改善氧供和组织氧合。已经对很多药物进行了评估(包括吸入 NO),但结果均令人失望。在 COPD 患者中,对于那些低氧血症主要是由通气-灌注失衡引起,而不是由肺内分流增加(如非心源性肺水肿)引起的患者,吸入 NO 后由于改变了低氧血症调整后的通气-灌注平衡,可能会使气体交换恶化。因此,在 COPD 稳定期 NO 是禁忌使用的。同时,治疗肺动脉高压的指南不推荐应用内皮素调节剂治疗 COPD 合并肺动脉高压。

麻醉药品(吗啡):治疗非常严重 COPD 患者的呼吸困难,口服鸦片(opioids)是有效的。但尚无充分的资料说明雾化鸦片是有效的。一些临床研究提示,吗啡用于控制呼吸困难可能带来严重的不良反应,其益处仅局限于少数敏感的患者。

其他:奈多罗米、白三烯调节剂及其他治疗在 COPD 中的研究还不充分,因此,目前尚不推荐作为常规治疗。

3. COPD 稳定期的处理

(1) COPD 稳定期处理的基本观点: COPD 的预防和治疗中,识别和降低风险因素是重要的步骤。FEV₁ 的水平作为单一指标来判断疾病的严重程度是不适当的, COPD 稳定期的处理需要综合评估患者的症状和未来的风险。应用药物治疗可以减少症状,降低急性加重的频率和程度,改善健康状态和运动耐力。研究证实,现有的 COPD 药物治疗并不能缓解肺功能长期下降的趋势,这是 COPD 的特点。

长效支气管扩张剂、激动剂和抗胆碱能药物两者均优于短效支气管扩张剂。基于疗效和不良反应的考虑,吸入支气管扩张剂优于口服制剂。长期吸入糖皮质激素和长效支气管扩张剂的治疗,推荐应用于具有急性加重风险的患者。COPD 患者不推荐长期单一使用口服或吸入糖皮质激素的治疗。磷酸二酯酶抑制剂—罗氟司特,对于 FEV₁ % pred < 50%、慢性支气管炎和反复加重患者,可能能够减少急性加重。

COPD 患者中,流感疫苗能够降低重症患者的风险(例如因下呼吸道感染所致的住院)和死亡。应该给每一位 COPD 患者提供流感和肺炎链球菌疫

苗,这对于老年患者、重症患者和合并心脏病的患者更为有效。目前,在 COPD 患者稳定期治疗中无使用抗生素的指征,除非治疗感染性 AECOPD 和其他细菌感染。

COPD 患者在居室平地行走出现呼吸困难时,康复治疗是有益的。应该维持生理活动,改善运动耐力和生命质量,减轻呼吸困难的症状和疲劳。

(2) 稳定期治疗: COPD 的治疗目标包括缓解症状,改善运动耐力,改善健康状态,阻止疾病进展,预防和治疗急性加重,降低病死率。其中前 3 项主要针对缓解症状,后 3 项主要是降低风险。现有药物治疗的证据都是基于气流受限严重程度(FEV₁ % pred)获得的。然而,FEV₁ 水平并不能很好的反映疾病状态,因此稳定期 COPD 的治疗应基于症状和急性加重情况综合制定治疗策略。

COPD 的稳定期治疗分为两大部分:非药物治疗和药物治疗,概括如下。

COPD 稳定期的非药物治疗:可以根据患者的症状评估和急性加重评估推荐应用非药物治疗(表 9),非药物治疗包括康复治疗、氧疗、通气支持和外科治疗等,COPD 全球策略修订版中改动不大,请参阅原文。

表 9 COPD 稳定期的非药物治疗

患者	基本措施	推荐	根据当地指南决定
A 组	戒烟(可以包括药物治疗)	体育活动	流感疫苗 肺炎疫苗
B、C、D 组	戒烟(可以包括药物治疗) 肺康复	体育活动	流感疫苗 肺炎疫苗

COPD 稳定期的药物治疗:在开始药物治疗之前,应该对患者进行症状和急性加重风险的评估。详见表 4 中 COPD 的综合评估。根据评估结果选择适当的药物治疗(表 10)。

A 组患者:症状少和低风险。特别的证据提示,患者 FEV₁ % pred > 80% (GOLD 1) 时药物治疗的效果不明显。然而,所有的 A 组患者可以在有呼吸困难症状时用药,首先推荐使用短效支气管扩张剂,第二选择是联合使用短效支气管扩张剂或者使用一种长效支气管扩张剂。

B 组患者:症状多,但急性加重的风险较低。长效支气管扩张剂优于短效支气管扩张剂。目前无证据表明某一种长效支气管扩张剂优于另外一种长效支气管扩张剂。在患者个体化治疗中,应该根据症状的缓解情况选择药物。对于症状较重的患者,第

表 10 COPD 稳定期的药物治疗

患者	首选 (First choice)	第二选择 (Second Choice)	备选 (Alternative Choice)
A 组	SAMA 必要时 或 SABA 必要时	LAMA 或 LABA 或 SAMA 和 SABA	茶碱
B 组	LAMA 或 LABA	LAMA 和 LABA	SABA 和 /或 SAMA; 茶碱
C 组	ICS/LABA 或 LAMA	LAMA 和 LABA	PDE-4 抑制剂; SABA 和 /或 SAMA; 茶碱
D 组	ICS/LABA 或 LAMA	ICS 和 LAMA; 或 ICS/LABA 和 LAMA; 或 ICS/LABA 和 PDE-4 抑制剂; 或 LAMA 和 LABA; 或 LAMA 和 PDE-4 抑制剂	羧甲司坦; SABA 和 /或 SAMA; 茶碱

注 1: SABA: 短效₂激动剂; SAMA: 短效抗胆碱能药物; LABA: 长效₂激动剂; LAMA: 长效抗胆碱能药物; ICS: 吸入糖皮质激素; PDE-4 抑制剂: 磷酸二酯酶抑制剂。注 2: 备选药物可单用, 或与首选和第二选择药物联合应用。注 3: 表格中的药物按英文字母顺序排列。

二选择是联合应用长效支气管扩张剂, 但需要密切随访。其他备选包括短效支气管扩张剂和茶碱, 如果没有吸入型的支气管扩张剂制剂, 则可以选择茶碱。

C 组患者: 症状少但有较高的急性加重风险。首选推荐吸入糖皮质激素和长效₂激动剂联合治疗, 或者吸入长效抗胆碱能药物。第二选择为两种长效支气管扩张剂的联合应用, 或者联合吸入糖皮质激素和长效抗胆碱能药物。长效抗胆碱能药物和长效₂激动剂均能减少急性加重的风险, 可以联合应用这两种药物。如果没有吸入的长效支气管扩张剂, 备选药物包括短效支气管扩张剂和茶碱。如果合并有慢性支气管炎, 可考虑使用磷酸二酯酶抑制剂。

D 组患者: 症状多且伴有急性加重的高风险。首选治疗与 C 组相同, 这是合理的。因为减少急性加重是最重要的治疗目标。第二选择推荐联合应用三种药物(吸入糖皮质激素 + 长效₂激动剂 + 长效抗胆碱能药物)。如果有慢性支气管炎, 也可以加用磷酸二酯酶抑制剂作为首选药物。在长效支气管扩张剂应用的基础上, 加用磷酸二酯酶抑制剂是有效的。备选药物包括短效支气管扩张剂, 如果没有长效支气管扩张剂, 可应用茶碱或者羧甲司坦。

药物治疗的推荐: ₂激动剂和抗胆碱能药物的长效制剂均优于短效制剂。如果单一制剂不能控制症状, 则联合应用短效₂激动剂或长效₂激动剂和抗胆碱能药物。吸入支气管扩张剂优于口服支气管扩张剂。基于茶碱类药物疗效差和不良反应多这一现实, 一般不推荐使用茶碱, 除非缺乏其他长期应用的支气管扩张剂。

目前无证据表明使用短期口服糖皮质激素可以预测患者对吸入糖皮质激素或其他治疗的效果。长期吸入糖皮质激素推荐用于严重和非常严重的 COPD 患者, 以及经常发生急性加重且长效支气管扩张剂不能良好控制症状的患者。目前不推荐长期单一口服糖皮质激素治疗, 也不推荐长期单一吸入糖皮质激素治疗, 除非与长效支气管扩张剂联合应

用, 单一吸入糖皮质激素治疗效果较差。磷酸二酯酶抑制剂罗氟司特对合并支气管炎的 COPD 患者、严重和非常严重的患者、经常发生急性加重且长效支气管扩张剂不能适当控制症状的患者, 也能减少急性加重。

4. AECOPD 的处理

COPD 全球策略修订版中 AECOPD 的定义: AECOPD 是指一种急性起病的过程, 其特征是患者呼吸系统症状恶化, 超出日常的变异, 并且导致需要改变药物治疗。

AECOPD 的诊断唯一依靠患者急性起病和症状加重的临床表现(呼吸困难、咳嗽、多痰), 这些变化超出了正常的日间变异。AECOPD 可由多种因素所致。最为常见的原因是病毒性上呼吸道感染和气管支气管感染。AECOPD 的治疗目标是减少当前急性加重的临床表现和预防以后急性加重的发生。

(1) AECOPD 的评估: 急性加重的评估是基于患者的病史和临床症状的严重程度(表 11)。评估 AECOPD 的实验室检查基本同前。

表 11 AECOPD 的评估

AECOPD 的评估	
病史	<ul style="list-style-type: none"> · 根据气流受限的程度判断 COPD 的严重程度 · 病情加重或新症状出现的时间 · 既往加重次数 · 合并症 · 目前稳定期的治疗方案 · 既往应用机械通气的资料
体征	<ul style="list-style-type: none"> · 辅助呼吸肌参与呼吸运动 · 胸壁矛盾运动 · 进行性加重或新出现的中心性紫绀 · 外周水肿 · 血流动力学不稳定 · 精神状态恶化

(2) AECOPD 的治疗

药物治疗: 急性加重的药物治疗包括三大类:

支气管扩张剂、全身糖皮质激素和抗生素。单一吸入短效₂激动剂,或短效₂激动剂和短效抗胆碱能药物联合吸入,通常在急性加重时为优先选择的支气管扩张剂。这些药物可以改善症状和 FEV₁,使用 MDI 和雾化吸入没有区别,但后者可能更适用于较重的患者。急性加重时长效支气管扩张剂合并吸入糖皮质激素是否效果更好尚不确定。茶碱仅适用于短效支气管扩张剂效果不好的患者,不良反应较常见。

全身应用糖皮质激素和抗生素能够缩短康复时间,改进肺功能(FEV₁)和动脉血氧分压(PaO₂),并降低早期复发的危险性,减少治疗失败的概率和缩短住院时间。推荐口服泼尼松 30 ~40 mg/d,使用 10 ~14 d,也可以选用雾化吸入布地奈德。

当 AECOPD 具有三个症状即呼吸困难、痰量增加、脓性痰时推荐使用抗菌药物,如果仅有两个症状且其中一个是脓性痰时也推荐使用,包括病情危重需要机械通气的患者。抗菌药物类型应根据当地细菌耐药情况选择。推荐治疗疗程为 5 ~7 d。旧版 COPD 全球策略中关于“COPD 患者急性加重时严重程度分层、潜在的病原体和抗菌药物治疗”的推荐表格已经被删除。氧疗是急性加重住院的重要治疗,根据患者血氧情况调整并维持患者氧饱和度 88% ~92%。无创通气可以改善二氧化碳潴留,降低呼吸频率和呼吸困难程度,缩短住院时间,减少死亡和插管。其他治疗包括维持液体平衡,特别注意利尿剂的使用、抗凝、治疗合并症、改善营养状况、积极戒烟。

AECOPD 是可以预防的。应用戒烟,流感疫苗和肺炎链球菌疫苗,现有疗法包括单独应用长效支气管扩张剂吸入,或长效支气管扩张剂和糖皮质激素联合吸入,可降低急性加重的次数和减少住院。

治疗原则:见表 12。

呼吸支持:包括氧疗和机械通气等。氧疗是急性加重的重要治疗,根据患者血氧情况调整并维持患者氧饱和度 88% ~92%。一旦氧疗开始,30 ~60 min 后应该进行动脉血气分析检查。Venturi 面罩(高流量装置)与鼻导管给氧相比较,可以提供较为准确的氧流量和控制氧气的释放,但是耐受性较差。

无创通气:可减轻二氧化碳潴留,降低呼吸频率,减轻呼吸困难,减轻合并症和减少住院天数。降低死亡率和减少气管插管。总之,大多数情况下,临床上可以试用无创通气,有益无害。无创通气(NIV)的指征见表 13。

表 12 AECOPD(但无生命危险)患者的治疗

评估症状的严重程度、血气分析、胸片
氧疗和系列测定动脉血气
支气管扩张剂
· 增加短效支气管扩张剂的剂量和/或次数
· 联合应用短效 ₂ 激动剂和抗胆碱能药物
· 应用储雾器或气动雾化装置
加用口服或静脉糖皮质激素
当有细菌感染,考虑应用抗生素(口服,或偶尔静脉应用抗生素)
考虑无创通气
随时:
· 监测液体平衡和营养
· 考虑应用肝素或低分子肝素皮下注射
· 鉴别和治疗合并症(心力衰竭、心律不齐)
· 密切监护患者

表 13 无创通气的指征

至少符合以下一个条件:
· 呼吸性酸中毒(动脉血 pH < 7.35 和/或 PaCO ₂ > 45 mm Hg)
· 严重呼吸困难合并临床症状,提示呼吸肌疲劳
· 呼吸功增加;例如应用辅助呼吸肌呼吸,出现胸腹矛盾运动;或者肋间隙肌群收缩

注:1 mm Hg = 0.133 kPa

有创通气:降低呼吸频率,改善 PaO₂、PaCO₂和 pH,降低死亡率,减少治疗失败的风险,但是需要气管插管和延长住院治疗。有创通气指征见表 14。

表 14 有创通气的指征

· 不能耐受 NIV 或 NIV 治疗失败(或不适合 NIV)
· 呼吸或心脏暂停
· 呼吸暂停伴有意识丧失
· 精神状态受损,严重的精神障碍需要镇静剂控制
· 大量吸入
· 长期不能排出呼吸道的分泌物
· 心率 < 50 次/min 伴有意识丧失
· 严重的血流动力学不稳定,对液体疗法和血管活性药物无反应;
· 严重的室性心律失常;
· 威胁生命的低氧血症,不能耐受 NIV
· 不能耐受 NIV 或 NIV 治疗失败(或不适合 NIV)

AECOPD 的其他治疗:维持液体平衡,特别注意利尿剂的使用、抗凝、治疗合并症和改善营养状况等改动较少。

五、COPD 和合并症

“COPD 和合并症”是全球策略修订版中的全新章节,重点提及心血管疾病、骨质疏松、焦虑和抑郁、肺癌、感染、代谢综合征和糖尿病等。COPD 常常和其他疾病合并存在,可对疾病的进展产生显著影响。存在合并症不需要改变 COPD 的治疗。COPD 患者无论病情轻重,都可以出现合并症,鉴别诊断有时很困难。例如,如果患者同时患有 COPD 和心力衰竭,则心力衰竭恶化可影响 AECOPD。

1. 心血管疾病: 心血管疾病(CVD)是 COPD 的主要合并症,是与 COPD 共存的最为常见和最为重要的疾病。CVD 常见四种类型:缺血性心脏病、心力衰竭、心房颤动和高血压。

(1) 缺血性心脏病(IHD): COPD 患者中 IHD 发病率增加,但 COPD 患者发生心肌损伤容易被忽略,因而 IHD 在 COPD 患者中常常诊断不足。

COPD 患者合并 IHD 治疗:应该按照 IHD 指南进行治疗。COPD 合并 IHD 的治疗与单纯的 IHD 并无不同。无论是治疗心绞痛或其后的心肌梗死,对相当多合并 IHD 的患者推荐应用 β_1 阻断剂。选择性 β_1 阻断剂治疗是安全的,但是相关的研究相对较少。如果 β_1 阻断剂有应用指征,其有益的一面高于治疗带来的潜在风险,即使重症 COPD 患者也如此。

IHD 患者的 COPD 治疗:按 COPD 常规治疗进行,目前无证据表明在患有 IHD 时 COPD 的治疗需要改变。在合并存在不稳定心绞痛时,应该避免使用高剂量的 β_2 激动剂。

(2) 心力衰竭(HF): HF 也是 COPD 常见的一种合并症。大约 30% 稳定期的 COPD 患者合并一定程度的 HF, HF 的恶化需要与 AECOPD 进行鉴别诊断。此外,大约 30% 的 HF 患者临床上合并 COPD。合并 COPD 常常是急性 HF 患者住院的原因。HF、COPD 和哮喘是呼吸困难的常见原因,经常被混淆。临床上处理这些合并症时需要格外小心。

COPD 患者合并 HF 治疗: HF 应该按照常规 HF 的指南进行治疗,现无证据表明合并 COPD 时需要改变 HF 的治疗。选择性 β_1 阻断剂治疗显著改善 HF 的生存率,然而合并 COPD 却成为患者不能获得充分治疗的最为常见的原因。但是,心力衰竭患者如果合并 COPD,其治疗应该与治疗 HF 相似,选择性 β_1 阻断剂治疗是安全的。研究表明,在应用比索洛尔(bisoprolol)治疗 COPD 患者合并 HF 时,FEV₁ 有一定程度的降低,但未出现症状和生命质量的恶化。选择性 β_1 阻断剂优于非选择性 β 阻断剂。选择性 β_1 阻断剂治疗 HF 的临床优越性明显高于治疗带来的潜在风险,即使在重症 COPD 患者中也是如此。

HF 患者的 COPD 治疗: COPD 应该按常规进行治疗,目前无直接的证据表明合并 HF 时 COPD 的治疗需要调整。研究也发现, HF 患者吸入 β_2 激动剂治疗增加了死亡和住院的风险,提示重症 HF 患者在进行 COPD 治疗时需要密切随诊。

(3) 心房颤动(AF): AF 是一种最为常见的心律失常, COPD 患者中 AF 的发生率增加。COPD 合

并 AF 对于临床医师而言是一个难题。由于疾病的共同存在,造成明显的呼吸困难和活动能力下降。

COPD 患者合并 AF 的治疗: AF 应该按照常规 AF 的指南进行治疗,现无证据表明合并 COPD 时 AF 的治疗需要改变。如果应用 β_1 阻断剂,则优先应用选择性 β_1 阻断剂(见前所述)。

AF 患者的 COPD 治疗: COPD 应该按常规进行治疗,但目前 AF 患者中应用治疗 COPD 的药物尚无充分的证据,因为在临床研究中这些患者通常被排除在外。如果应用大剂量的 β_2 激动剂治疗应当格外谨慎,因为可能导致难以控制心率。

(4) 高血压:在 COPD 患者中,高血压是最为常见的合并症,对疾病的进展产生很大的影响。

COPD 患者合并高血压的治疗:高血压应该按照高血压指南进行常规治疗,现无证据表明合并 COPD 时高血压的治疗需要改变。在目前的高血压指南中,选择性 β_1 阻断剂的地位有所降低。如果 COPD 患者要应用这类药物,则应该选择选择性 β_1 阻断剂。

高血压患者的 COPD 治疗: COPD 应该按常规进行治疗,目前无直接的证据表明存在高血压时 COPD 的治疗需要调整。

2. 骨质疏松:骨质疏松是 COPD 的主要合并症,经常被漏诊,可伴有健康状况恶化和疾病进展。与其他 COPD 亚组相比,骨质疏松更多见于肺气肿患者。在体重指数下降和无脂体重降低的 COPD 患者中,骨质疏松也较多见。COPD 患者合并骨质疏松时,应按照骨质疏松常规指南进行治疗。骨质疏松的患者在患有 COPD 时,其稳定期 COPD 的治疗与常规治疗一样。研究表明,吸入曲安西龙(triamcinolone)可能导致骨质丢失的增加,但另外的研究发现,吸入布地奈德(budesonide)或者吸入氟替卡松(fluticasone)则未出现类似情况。研究也发现了吸入糖皮质激素和骨折之间的关系,然而,这些研究并未考虑到 COPD 的严重程度和急性加重以及药物治疗的影响。

全身应用糖皮质激素治疗显著增加骨质疏松的风险,应该避免在 AECOPD 时反复使用糖皮质激素治疗。

3. 焦虑和抑郁:焦虑和抑郁也是 COPD 常见的合并症,两者常发生在年龄较轻、女性、吸烟、FEV₁ 较低、咳嗽、SGRQ 评分较高以及合并有心血管疾病的患者中。COPD 患者合并焦虑和抑郁的治疗应该按照常规指南进行。同样,焦虑和抑郁的患者如果并发 COPD 时,也应按照 COPD 的常规进行治疗。

应该重视肺康复对这类患者的潜在效应, 体育活动通常对抑郁有一定的疗效。

4. 肺癌: COPD 患者常并发肺癌。在轻度 COPD 患者中, 肺癌是患者死亡的最为常见的原因。COPD 患者合并肺癌的治疗应该按照肺癌的指南进行, 但是由于 COPD 患者肺功能常常明显降低, 肺癌外科手术往往受到一定限制。肺癌患者如果并发 COPD, 其治疗也是与常规一样, 没有证据表明合并肺癌后其治疗需要改变。

5. 感染: 在 COPD 患者中常见重症感染, 尤其是呼吸道感染。COPD 患者合并感染时, 应用大环内酯类抗生素可以增加茶碱的血浓度。除此之外, 合并 COPD 时的感染治疗与感染性疾病治疗常规相同。但是, 反复应用抗生素治疗可能有增加抗生素耐药菌株的风险, 严重感染时需要反复作细菌培养。感染患者合并 COPD 时, COPD 的治疗不需要改变。但是, 如果患者在吸入糖皮质激素治疗时反复发生肺炎, 则建议停止吸入糖皮质激素, 以便观察是否由吸入药物引起。

6. 代谢综合征和糖尿病: 研究表明, COPD 患者合并代谢综合征和糖尿病较为常见, 且糖尿病对疾病的进展有一定影响。糖尿病应该按常规指南进行。但是, 对于重症 COPD 患者, 不主张其体重指数低于 21 kg/m²。如果糖尿病患者患有 COPD 时, 其 COPD 的治疗也无需改变。

综上所述, COPD 全球策略 2011 年修订版对 COPD 的定义有所改动, 修订版重申 COPD 诊断需要进行肺功能检查, 支气管扩张剂后 FEV₁/FVC < 0.70 证实存在持续气流受限。强调 COPD 疾病评估的重要性, 提出了 COPD 综合评估的新方法。COPD 的综合评估包括症状、气流受限程度、急性加重风险和合并症的评估。综合评估 COPD 的症状和急性加重的风险是 COPD 疾病管理的基础, 全球策略 2011 修订版对 COPD 疾病管理包括推荐治疗方案进行了重新修订, COPD 稳定期治疗包括药物治疗和非药物治疗。COPD 的预防在很大程度上是可能的, 并应作为临床工作的重点。治疗 AECOPD 的目的是尽量减少急性加重的影响并预防下次急性加重的发生。短效₂激动剂和/或抗胆碱能药物是 AECOPD 首选的支气管扩张剂, 全身用糖皮质激素和抗菌药物可以加快疾病康复, 改善肺功能, 减少早期复发, 缩短住院时间, 降低治疗失败的风险。应注意 COPD 患者有无合并症, COPD 的治疗及合并症的治疗均应按各自的方案进行。

参 考 文 献

1 GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011). www.goldcopd.com

(收稿日期: 2012-01-05)

(本文编辑: 许扬)

《中国呼吸与危重监护杂志》第二届编委会名单

- 名誉主任委员: 钟南山 殷大奎 朱元珩
- 名 誉 编 委: 罗慰慈 赵鸣武 钮善福 叶秀文 钱桂生 陈文彬 王曾礼 黄绍光 邓伟吾
张珍祥 崔德健 Stephen T Holgate(英国) Peter Bamers(英国)
- 主 任 委 员: 冯玉麟
- 副 主 任 委 员: 刘又宁 王 辰 林江涛 何权瀛 王长征 周 新 俞森洋
- 常 务 编 委: 刘春涛 李 强 陈荣昌 施 毅 陈宝元 朱 蕾 沈华浩 瞿介明 胡成平
- 编 委: (以汉语拼音为序)
- 白 冲 程德云 陈 萍 陈 平 陈佰义 蔡映云 蔡后荣 蔡柏蔷 曹 彬
何礼贤 黄建安 黄奕江 康 健 康 焰 黎毅敏 李为民 林 勇 刘辉国
刘大为 梁宗安 陆慰萱 罗永艾 蒋捍东 金先桥 邱海波 冉丕鑫 施焕中
孙铁英 孙培宗 孙永昌 宋 青 万欢英 万献尧 王广发 文富强 吴大玮
吴昌归 吴亚梅 谢灿茂 许文兵 许 媛 徐 军 徐永健 徐作军 杨 岚
姚婉贞 殷凯生 张 波 张湘燕 郑劲平 钟小宁 周建英 朱光发
陈惠明(中国香港) 郭汉彬(中国台湾) 赖其伟(中国香港)
Peter Calverley(英国) Micheal A Matthay(美国) Stephen Rennard(美国)
- 总 编 辑: 刘春涛