

慢性阻塞性肺疾病急性加重高风险患者识别与管理中国专家共识

中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会

通信作者：陈荣昌，Email:chenrc@vip.163.com；康健，Email:kangjian58@163.com

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）是加速慢性阻塞性肺疾病进展并导致早期死亡的关键，但当前临床医师对 AECOPD 风险重视尚不足，忽视对 AECOPD 风险进行评估，在预防与管理方面也存在诸多不规范。为提升临床对 AECOPD 风险识别与管理能力，我国慢性阻塞性肺疾病领域的专家们共同编写了本共识，并根据最新研究证据，围绕 AECOPD 风险评估的临床意义、急性加重事件识别与动态监测、高风险患者特征及预防和管理核心策略等，提出了六大推荐意见，希望优化对 AECOPD 高风险患者的临床实践。

【关键词】 肺疾病，慢性阻塞性；急性加重；高风险；识别；动态监测；管理
基金项目：国家重点研发计划（2017YFC1310600、2016YFC1304500）；国家自然科学基金（82170042）
DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20221030-00961

Expert consensus on identification and management of patients at high risk for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China

Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Respiratory Branch of Chinese Medical Association;Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Respiratory Physician Section of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Chen Rongchang, Email: chenrc@vip.163.com; Kang Jian, Email: kangjian58@163.com

【Abstract】 Acute exacerbation is the key point in accelerating the progression of chronic obstructive pulmonary disease and in leading to early death. However, at present, clinicians do not pay enough attention to the risks of acute exacerbation, neglect assessing the risks, and lack standard in preventing and managing the disease. In order to improve the recognition and management of acute exacerbation, experts in this field have compiled this consensus. According to the latest research evidence, six recommendations about the clinical significance of assessing the risk of acute exacerbation, identifying and dynamic monitoring of acute exacerbation events, the characteristics of patients at high risk of acute exacerbation, and the core prevention and management strategy have been put forward, hoping to optimize clinical practice on patients at high risk of acute exacerbation.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Acute exacerbation; High risk; Identification;Dynamic monitoring;Management

Fund program:National Key R&D Program of China (2017YFC1310600, 2016YFC1304500); National Natural Science Foundation of China (82170042)
DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20221030-00961

慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）是一种常见呼吸系统慢性疾病，由于患病率高、病程长、病死率高，已经成为威胁人类生活质量和生命健康的重

大慢性疾病之一。慢阻肺居全球死亡原因第 3 位，其死亡人数约占全球死亡人数的 6%^[1-2]。根据我国最新慢阻肺流行病学调查，40 岁及以上人群慢

阻肺患病率达到 3.7%，约有 1 亿例慢阻肺患者^[3]。慢阻肺是《健康中国 2030 行动计划》重点防治疾病之一。慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是慢阻肺患者疾病进程的重要组成部分，对患者生活质量、疾病进展和社会经济负担产生严重的负面影响，也是加速慢阻肺早期死亡的关键因素^[2,4]。准确识别 AECOPD 的重要意义包括：(1) 及时发现 AECOPD 高风险人群；(2) 为患者准确分组提供客观依据，从而可以合理选择降低未来 AECOPD 风险的稳定期维持药物治疗；(3) 有助于 AECOPD 早期干预；(4) 有助于延缓疾病进展，提高患者生活质量。所以，准确识别 AECOPD 是临床上慢阻肺管理关键问题。然而，AECOPD 涉及多维异质性，包括触发因素、严重程度、患者感知、对疾病的态度、医疗资源可及性等；再加上我国目前医疗信息管理“可溯源性”不充分，导致 AECOPD 识别存在明显不足^[5]，而未报告（未识别）AECOPD 对患者的疾病进展存在与报告的 AECOPD 类似的不良影响。目前而言，临床医师，尤其是基层医师对 AECOPD 风险重视尚不足，急性加重风险评估意识薄弱，急性加重事件存在大量漏诊、漏报，急性加重的预防及管理方面也存在诸多不规范行为。因此，中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组和中国医师协会呼吸医师分会慢阻肺工作委员会专家共同编写了本共识，期望可以提高一线基层医务人员对 AECOPD 的重视，以及识别和评估能力，为实现降低 AECOPD 为导向的个体化预防与管理策略提供支持。

1 AECOPD 的管理现状

1.1 AECOPD 流行病学与危害 文献报道我国慢阻肺患者平均每年会发生 0.5~3.5 次急性加重^[6]。首次发生重度急性加重事件后，急性加重将越来越频繁，即使仅发生一次中度急性加重事件，未来急性加重风险也会增加 70%^[7]。这不仅会导致慢阻肺患者肺功能恶化、生活质量下降、合并症增多、生存期缩短，而且会大大增加患者的经济负担。慢阻肺患者 25% 肺功能下降可归因于 AECOPD，并且可显著加速慢阻肺进展^[8]。首次急性加重发生后，肺功能会快速下降，且部分患者在急性加重 8 周后肺功能仍然处于受损状态，难以恢复至急性加重前的水平^[9]。AECOPD 不仅会影响肺功能，还会增加心肌梗死、肺栓塞、卒中等合并症发生风险^[10-11]。中度急性加重后，5 d 内心肌梗死风险增

加 1 倍，10 d 内卒中风险增加 40%^[11]。频繁中度或重度急性加重均会增加慢阻肺死亡风险。2 次中度急性加重死亡风险增加 80%，1 次重度急性加重未来住院风险增加 21%^[12]。AECOPD 医疗费用会给个人和社会带来巨大的经济负担。2011 年中国 4 个城市横断面研究发现，每个慢阻肺患者平均年度直接医疗费用为 11 968 元人民币^[13]。尤其因 AECOPD 死亡的病例在末次住院期间医疗费用明显增加，这与生命支持等诊治措施费用明显增高有关。

总之，AECOPD 是慢阻肺临床过程中的重要事件，对患者疾病进展、生活质量和社会经济负担都造成了严重的负面影响。提高临床医师对 AECOPD 的重视、早期识别高风险人群和正确识别急性加重、规范预防和管理是临床上一项重大而艰巨的任务。

1.2 AECOPD 临床识别和管理的现状与未被满足的需求 在我国，慢阻肺患者急性加重高风险比例高^[14]，临床实践中对 AECOPD 识别与管理存在不足，特别是对轻中度急性加重认知存在严重不足。对 3 个不同级别 57 家公立医院的研究显示不同级别医院之间存在明显差异。对慢阻肺及急性加重相关问题认识方面，三级医院医师明显优于一级医院医师。仅 19.4% 全科医师知晓慢阻肺分为急性加重期和稳定期^[15]。在慢阻肺诊断能力方面，我国 18 个地市慢阻肺诊疗能力现状调查显示，三级医院 80% 配备了简易肺功能仪，82.5% 配备了大肺功能仪，而二级医院和一级医院配备率明显低下，一级医院仅 13.8% 配备了简易肺功能仪，0.8% 配备了大肺功能仪^[16]。近几年来由中华医学会呼吸病学分会、中华医学会全科医学分会、中国医师协会呼吸医师分会、中国医师协会全科医师分会共同发起基层呼吸规建项目，推动基层呼吸疾病规范化防治，提升呼吸疾病规范化照护能力，促进人人享有呼吸初级保健“呼吸小康”。2020 年抗疫国债支持的公共卫生体系建设和重大疫情防控救治体系建设项目中设立基层呼吸系统疾病早期筛查干预能力提升项目，明确了基层医疗卫生机构肺功能仪的配备数量、质量、招标采购过程及经费使用等评估指标，在一定程度上较既往明显提高了肺功能仪的配备率。但在不同肺功能检查项目开展方面，三级医院中有 82.5% 可开展用力肺活量检测，二级医院中开展肺活量试验比例为 51.9%，一级医院中仅 14.1% 可进行用力肺活量检测^[16]。这也许是我国仅有 1/3 慢阻肺患者进行肺功能检查的原因之一^[17]。在慢阻肺治疗方面，吸入药物配备率在三

级医院为 100%，二级医院为 91.4%，而一级医院仅 35.5% 且均为短效吸入支气管舒张剂；糖皮质激素、茶碱类、抗感染药物和祛痰药物在各级医疗机构的配备率均在 85% 以上^[16]，受到药物可及性、价格、患者偏好、医保政策等多因素的影响。对上海基层医院的研究显示，仅 55.3% 的医师认为在慢阻肺稳定期需要治疗，部分医师对药物治疗的方案和吸入装置的使用并不清楚，无法正确对患者进行吸入装置教学^[15]。可见，我国不同级别医疗机构慢阻肺诊治能力差异巨大，尽管多数慢阻肺患者是在基层医疗机构中长期管理，但一线基层医师对 AECOPD 的认识不足，吸入药物配备率低，肺功能检查的开展率低下，是影响慢阻肺规范化诊治的重要因素，基层慢阻肺防治能力亟待提高。

我国慢阻肺负担重，到医院就诊的患者症状严重。调查研究的结果显示，约 85.7% 的慢阻肺患者慢阻肺评估测试（COPD Assessment Test, CAT）评分 ≥ 10 ，68.5% 的患者改良的医学研究委员会呼吸困难量表（Multiple Myeloma Research Consortium, mMRC）评分 ≥ 2 ^[18]。但是，现阶段我国慢阻肺相关知识普及度不高，公众对慢阻肺缺乏相应了解。在社区人群调查的数据显示，我国只有不到 1% 的人知道自己患有慢阻肺，不到 6% 的人曾经做过肺功能检查^[19]。关于 AECOPD 的认知，一项多国的横断面研究显示，仅 1.6% 的患者理解急性加重的含义，还有约 1/3 的人并不知道急性加重的发生^[20]。我国 AECOPD 未报告比例高达 53%^[21]，患者常常到症状无法忍受时才去医院就诊，入院前近一半患者未使用稳定期维持治疗药物^[22]。如何提高社会 and 患者对 AECOPD 的认知，合理防治，是优化慢阻肺长期管理策略中的重要问题。

推荐意见 1：AECOPD 是加速慢阻肺进展并导致早期死亡的重要因素，临床实践中需要重视全面准确评估急性加重，是慢阻肺患者个体化评估与管理策略的关键（证据等级：1A）。

2 AECOPD 的定义和诱发因素

2.1 定义和病理生理学变化 AECOPD 是指：慢阻肺患者呼吸道症状急性恶化，导致需要增加或额外的治疗^[2,6]。典型症状包括呼吸困难加重、咳嗽加剧、痰量增多和（或）痰液呈脓性。额外的治疗包括患者发生因症状加重需要改变治疗方案和（或）至医院就诊及需住院治疗^[23]。

慢阻肺主要病理生理学改变包括气流受限、气体陷闭和气体交换异常。AECOPD 时气道炎症增加，气道中炎症细胞大量激活，释放多种炎性介

质，细胞因子、趋化因子^[24]，引起气道黏液高分泌会导致气道炎症阻力增加、气道狭窄及气流受限加重；气流受限致肺过度充气、气体陷闭；呼吸负荷增加会导致呼吸肌疲劳，通气驱动力减弱，使肺泡通气量进一步明显下降，慢阻肺急性加重期肺实质也会发生广泛破坏，肺毛细血管床减少，使通气/血流比值失衡增加，气体交换异常^[25]。这一系列病理生理变化在 AECOPD 时会进一步紊乱，临床会出现咳嗽、咳痰、严重呼吸困难^[2]，及活动耐力、肺功能下降。首次重度急性加重发生后，患者急性加重会越来越频繁^[26]。反复发生的急性加重会导致疾病进程加速^[8]，最终引起患者心脑血管合并症、呼吸衰竭及死亡风险增加^[11-12]。

2.2 AECOPD 的诱发因素 AECOPD 最常见诱因包括呼吸道感染、吸烟和空气污染、吸入过敏原、环境理化因素（如气温变化等）、不规范稳定期维持治疗、痰液清除障碍等。

呼吸道感染是最常见的病因，其感染的病原体复杂，包括呼吸道病毒、细菌、非典型病原体和特殊病原体（例如：真菌等）等。也可能存在混合感染或继发感染，例如：上呼吸道病毒感染继发细菌感染，偶有继发真菌感染等。常见诱发 AECOPD 的细菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌等^[27]。诱发 AECOPD 的病毒有鼻病毒、流感病毒、副流感病毒、冠状病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、人偏肺病毒等，鼻病毒仍是最常见引起 AECOPD 的病毒^[28]，在新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情背景下，新型冠状病毒诱发的 AECOPD 受到重视，易诱发高龄、有合并症和并发症慢阻肺患者急性加重^[29]。感染诱发的急性加重通常更加严重，住院时间更长，肺功能损害更明显^[30]。其次，室内外空气污染物会引发或加剧气道炎症，并增加对病原微生物易感性，高浓度污染物促进 AECOPD 发生^[31]。此外，慢阻肺稳定期吸入治疗不规范、吸入装置使用不当或停用吸入治疗^[18]、痰液清除障碍^[30] 是我国 AECOPD 常见原因，误吸/隐性误吸等也是高龄慢阻肺患者急性加重的危险因素^[32]。也有部分患者临床上找不到明确的诱发因素。

对过去一年间有 2 次及以上中重度急性加重或 1 次及以上因急性加重住院的 AECOPD 高风险患者，应尽量避免诱发因素，减少急性加重。

3 AECOPD 的诊断与鉴别

3.1 诊断和鉴别诊断 目前 AECOPD 诊断主要

依赖于临床判断，判断患者症状〔呼吸困难和（或）咳嗽、咳痰〕短期内突然变化超过日常变异并导致需要额外治疗^[23]。因此，排查其他原因导致的症状变化也很重要。

对 AECOPD 的诊断与鉴别应该是一个综合的流程，根据患者实际情况，选择进行炎症标志物、血电解质、肝肾功能、动脉血气分析、胸部 X 线检查、心电图、心脏超声、心肌损伤标志物、D-二聚体、下肢加压超声等检查，以排查肺炎、自发性气胸、胸腔积液、肺栓塞、心功能不全、心律失常等。

现阶段已有学者开发出一些简易临床工具来帮助临床医师或患者识别急性加重。例如：慢阻肺急性加重识别工具（COPD Exacerbation Recognition Tool, CERT）^[33]、慢阻肺急性加重诊断临床预测模型（Development of AECOPD Identification Tool, DETECT）等。

CERT 包含咳嗽恶化、痰量增加、呼吸短促、呼吸困难和运动受限 5 个症状条目，每个症状条目分 4 个严重等级（表 1）^[33]。

表 1 慢阻肺急性加重识别工具^[33]

症状	严重程度			
咳嗽加重	☐ 与平时一样	☐ 轻微	☐ 中度	☐ 重度
痰量增加	☐ 与平时一样	☐ 轻微	☐ 中度	☐ 重度
感觉吸进去的空气不够用	☐ 与平时一样	☐ 轻微	☐ 中度	☐ 重度
喘气费力	☐ 与平时一样	☐ 轻微	☐ 中度	☐ 重度
活动受限	☐ 与平时一样	☐ 轻微	☐ 中度	☐ 重度

注：请在严重程度一栏标记最能反映您当时情况的选项，并在上面打√，每个问题只能标记 1 个选项

研究显示，5 个症状条目中有 2 个及以上中度或重度加重，提示该患者已经发生比较严重的急性加重事件，其敏感度、特异度较好，便于医师和患者快速识别急性加重事件，及时治疗。

DETECT 研究^[34]是由中国专家发起，旨在探索通过构建临床预测模型，以开发一个可识别 AECOPD 的临床评估工具。该研究共有 7 家全国不同地理位置的三级医院参与，共计纳入患者 299 例。在构建识别 AECOPD 模型中相关模型变量包括：性别、年龄、GOLD 分级、近 1 年急性加重病史、近 1 年导致住院的急性加重事件、痰的颜色、呼吸频率、胸闷程度。在构建识别重度 AECOPD 模型中相关模型变量包括：性别、年龄、近 1 年急性加重病史、近 1 年导致住院的急性加重事件、活动受限程度以及症状出现的主要时间。2 个构建的模型均表现良好，敏感度和特异度较高，有利于基层医师或患者快速识别与评估患者急性加重情况。

3.2 评估 AECOPD 常规评估是对严重程度的评估，未来更详细的评估可能需要包括诱发因素、炎症表型等。

3.2.1 AECOPD 严重程度评估 AECOPD 严重程度受到基础疾病严重程度、合并症等众多因素的影响，目前缺乏理想的分级标准。为了快速评估慢阻肺患者过去 1 年急性加重严重程度，准确判断患者当前慢阻肺严重程度，确定患者 ABCD 分组情况，AECOPD 严重程度通常分为：轻度：单独使用短效支气管舒张剂治疗；中度：使用短效支气管舒张剂和抗生素，加用或不加用口服糖皮质激素；重度：患者需要住院或急诊、ICU 治疗。这种严重程度的划分是基于事件来进行界定，重度急性加重患者比较容易发现，但是轻度和中度的往往就无法识别^[2]。

3.2.2 AECOPD 临床分级（治疗场所选择）根据其临床表现推荐以下临床分级方法，相应的特征和判读标准如下。（1）Ⅰ级：轻度急性加重合并症较少，慢阻肺程度为轻中度，血流动力学稳定，不需要呼吸机辅助治疗，吸氧后状态改善，无神智改变，一般在门诊即可治疗。（2）Ⅱ级：中度急性加重存在合并症，慢阻肺程度为中重度，血流动力学稳定，可使用呼吸机辅助治疗，吸氧后状态可改善，通常无神智改变，需要普通病房住院治疗。（3）Ⅲ级：重度急性加重存在合并症，慢阻肺程度多为重度，血流动力学不稳定，需要使用呼吸机辅助治疗，吸氧后状态改善不佳，可存在神智改变，有生命危险，需要入住 ICU 治疗。

3.3 既往 AECOPD 的回顾评估 多项大型队列研究结果显示，既往 1 年 AECOPD 发生频率是预测未来发生 AECOPD 的重要因素，也是疾病进展和制定治疗方案的重要指标^[35-36]。

3.3.1 基于门诊病史询问的评估 对于每一个就诊慢阻肺患者，都应该询问过去 1 年中发生 AECOPD 次数和目前属于稳定期还是急性加重期。然而，当前由于医师对急性加重病史认知和询问不够，患者往往也不能准确回忆过去 1 年症状加重情况，准确获取既往 1 年 AECOPD 次数是临床上极具挑战的问题^[5]。据估计，所有急性加重只有约 50% 被医师知晓^[21]。在临床实践中，建议采用分层询问办法。

3.3.1.1 急诊和住院史 详细询问患者近 1 年因 AECOPD 而急诊和住院次数、入院时间、入院时相关检查结果、治疗药物和措施、住院后恢复情况等。当患者难以准确忆述时，应考虑询问患者家属

提供相关信息。

3.3.1.2 非计划门诊史 非计划门诊是指慢阻肺患者除了按时定期复诊外，因症状加重的非计划就医，是轻中度 AECOPD 主要就医行为。由于患者常常难以准确回忆，可尝试采用时间分段方法，分别询问近 1 个月、近 3 个月和近 1 年的非计划门诊次数，包括因呼吸症状急性恶化在社区卫生院等初级卫生保健机构、急诊、门诊、乡村卫生室或居家接受或者调整药物治疗（如氨茶碱、多索茶碱、中药复合制剂平喘治疗、糖皮质激素和抗菌药物口服或静脉点滴）^[6]。如果患者无法回忆既往情况，可询问患者是否保留既往就诊资料（包括病史记录、实验室检查、药物处方等），可以从患者既往就诊资料中判断患者既往是否发生急性加重，以及急性加重的严重程度。

3.3.2 基于医疗保健数据的评估 如果患者有详细医疗保健记录，通过数据回顾分析，可以客观判断过去就医和用药情况，为 AECOPD 历史判断提供客观证据。美国一项研究利用患者既往药物使用情况（如抗生素/全身糖皮质激素相关的门诊/急诊处方）识别患者既往中度或以上急性加重，保险公司记录可能显示的住院诊断包括但不限于 AECOPD，如慢性支气管炎、慢性阻塞性肺气肿、慢性持续性哮喘、急性呼吸衰竭等；治疗药物包括抗菌药物、茶碱（静脉注射）或氨茶碱（静脉注射）或全身糖皮质激素或以下任何抗生素 [阿莫西林（单独或联合）、β-内酰胺酶抑制剂、第二代至第四代头孢菌素、大环内酯类、强力霉素或喹诺酮类药物]；其阳性预测值高达 98.3%和 96%，可以很好地评估患者既往急性加重情况，减少急性加重漏报率，有助于准确判断患者病情严重程度^[37]。英国一项回顾性研究根据初级保健电子医疗记录来判断患者急性加重情况，研究发现结合患者症状情况、抗生素和口服糖皮质激素处方可以很好地识别患者既往急性加重情况，阳性预测率高达 85.5%^[38]。

尽管我国目前医疗信息管理仍未完善，但随着

异地医保报销政策逐步完善，医保卡（或身份证）上所承载的医疗信息应该能满足既往病史与就诊记录地追溯。

推荐意见 2：在临床实践中对既往 1 年 AECOPD 的询问，推荐采用分层询问的办法，首先询问因呼吸道症状急性恶化而急诊和住院史，其次询问非计划的门诊或增加药物史。信息系统或病历记录条件允许情况下，查询既往诊疗信息和药物使用情况，努力做好 AECOPD 评估（证据等级：1B）。

3.4 AECOPD 的动态监测 前瞻动态监测方法或工具可以有效获取慢阻肺患者症状和治疗变化，是 AECOPD 识别的理想方法，也可以实现“客观量化”、早期识别，甚至早期预警。近 10 余年，有学者不断研发出一些前瞻监测的工具，其共同特点是，患者根据所选择的工具中的条目进行不间断自我评分记录，基于评分动态变化程度，实现对 AECOPD 早期识别和预警。繁复的记录条目虽然对于急性加重早期预警更加敏感，但其有可能影响患者使用的依从性，多用于临床试验研究^[39]。对于基层医院广大慢阻肺患者急性加重常规监测，更推荐条目简洁的患者报告结果（patient-reported outcome, PRO）日记卡。兹推荐 AECOPD 动态监测工具如下。

3.4.1 PRO 日记卡 COSMIC 研究采用的 PRO 日记卡，对于动态监测 AECOPD 具有良好效果^[40]。PRO 最早形式是每日症状日记卡，患者需要在每天早晨记录过去 24 h 内呼吸急促、咳嗽、咳痰和夜间睡眠障碍的症状严重程度（表 2）。

日记卡总分最高分值 14 分，2 周内总分增加 1~2 分，中至重度急性加重风险增加 4.8 倍；总分增加 2~3 分，中至重度急性加重风险则增加 8.2 倍^[40]。此外，日记卡还能够准确计算急性加重持续时间、记录重要的临床结果和调整治疗目标^[41]。更重要的是，症状日记卡可以识别未报告的急性加重，因此可用于统计急性加重频率^[42]。随着信息化建设的不断完善，PRO 日记卡可以轻

表 2 COSMIC 研究患者报告结果日记卡^[40]

严重程度评分		
我没有呼吸困难	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	我休息时就感呼吸困难
我没有咳嗽	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	我咳嗽严重
我没有咳痰	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	我咳嗽时有大量痰液
我没有呼吸系统疾病导致夜间睡眠障碍	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	我由于呼吸系统症状导致夜间无法入睡

注：数字 0~4 表示严重程度，请标记最能反映您当时情况的选项，并在数字上打√，每个问题只能标记 1 个选项；分数越高表示您当前的症状越严重

松实现电子化，患者只在手机端输入症状的自我感受量值，相关信息便可实时传输到医疗控制平台，使急性加重早期即得到预警^[23]。

3.4.2 慢阻肺急性加重工具（Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool, EXACT） 急性加重识别的另一个重要工具是 EXACT，这是一份每日症状日记，由 14 个项目组成（表 3），可以记录临床试验中慢阻肺患者急性加重的频率、严重程度和持续时间。此工具分数评估范围从 0~100，其评分越高，症状越重^[43-44]。

多项研究证实 EXACT 评分对监测 AECOPD 症状驱动事件效能良好，对判定急性加重严重程度也非常有效^[43-46]。鉴于 EXACT 评分与气流受限程度和 mMRC 有非常强的相关性^[43]，就每个个体而言，其较稳定期基线增加值对急性加重预警更有意义。当 EXACT 评分增加值 ≥ 9 持续 ≥ 3 d 或 ≥ 12 持续 ≥ 2 d，对 AECOPD 具有良好的诊断价值^[45]。EXACT 虽然条目比较繁复，但准确性更好，被美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局认证为慢阻肺临床试验探索性终点可量化的工具^[47]。因此，在急性加重治疗临床试验中，EXACT 是一种有用的结果测量^[46]。

3.4.3 慢阻肺急性加重和症状（Exacerbations and Symptoms in COPD, ESCO）评分 ESCO 评分条目有 10 项，除呼吸道症状外，还包含体温和呼气峰流速（peak expiratory flow, PEF）测试。当 ESCO 量值较基线恶化时才给予赋分，根据条目权重赋分值为 0.5 分或 1 分，总分增加达到 1 分可作

出急性加重预警^[48]。ESCO 日记卡条目简单，患者使用依从性良好，也被大型随机化药物临床试验所采纳^[49]。

3.4.4 PEF 和其他呼吸生理参数监测 PEF 监测对早期诊断 AECOPD 具有一定价值。在 AECOPD 被诊断前数日 PEF 即开始下降，中位时间为 5 d；超过 24 h PEF 较基线下降 >28 ml/min，或超过 48 h 下降 >14 ml/min，可以对重度急性加重作出早期诊断^[50]，但对于轻中度急性加重预测研究有限。

近年来有报道探索一些家庭中呼吸生理参数监测方法来评估 AECOPD。例如，对长期家庭无创通气治疗稳定期慢阻肺患者利用呼吸机监测参数（呼吸频率、使用时长等）变化评估急性加重^[51]；也有探索家庭应用强迫振荡技术作为远程监测 AECOPD 的方法^[52]。这些方法的意义仍然需要进一步临床研究。

3.4.5 可穿戴设备 AECOPD 会伴有日常活动量改变，采用可穿戴设备（如智能手表等），有可能用于急性加重监测。有研究报道采用每天行走步数监测数据分析，与基线比较每日行走步数下降中位数达到 653 步，与急性加重发生具有良好相关性^[53]。心率和呼吸频率增高、指脉氧下降对急性加重也有一定预测作用^[54]，急性加重入院前 24 h 呼吸频率较基线增快 30%，或入院前 2 d 增快 15%，对急性加重预测具有一定价值^[55]。睡眠质量欠佳也明显增加 AECOPD 风险，当匹兹堡睡眠质量指数评分 >5 时，首次急性加重时间明显缩

表 3 慢阻肺急性加重工具（EXACT）^[43-44]

项目	严重程度症状评分
1. 您今天觉得胸闷吗？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
2. 您今天咳嗽的频繁程度如何？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
3. 您今天咳嗽时有多少黏液（痰）？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
4. 您今天咳出黏液（痰）的困难程度如何？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
5. 您今天是否感觉胸部不适？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
6. 您今天是否感觉胸口透不过气来？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
7. 您今天是否曾气喘？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
8. 今天，当您进行通常的个人护理活动（如个人清洁或穿衣）时，您是否觉得呼吸短促？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
9. 今天，当您进行通常的室内活动（如做清洁工作或家务劳动）时，您是否觉得呼吸短促？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
10. 今天，当您进行通常的室外活动（如庭院工作或户外活动）时，您是否觉得呼吸短促？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
11. 您今天是否感觉疲倦或乏力？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
12. 昨晚，您是否睡得不安稳？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
13. 您今天对您的肺部问题有多害怕或者担忧？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
14. 您今天的痰液是什么颜色的？	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

注：1~14 个问题，每个问题 0~5 分，从“没有”至“非常严重”，最后总分换算为百分制（总得分/70 $\times$ 100）。此外，电子版的 EXACT 工具通常还包含 3 个慢阻肺管理相关问题，不计入最终的评分：1. 今天您有任何以上列出的感冒或者流感症状吗？2. 今天您有因呼吸困难或感冒去看医师或护士吗？3. 是否有与日志有关的事情您需要研究组联系您？

短^[56]。随着可穿戴设备开发和普及，患者睡眠、心率、呼吸频率、指脉氧、活动能力等指标动态变化，也可通过信息管理平台整合计算后实时传输到医师端^[57]，并可以同步对患者进行急性加重预警。

综上，对慢阻肺患者急性加重动态监测一般管理，推荐使用 COSMIC 研究 PRO 日记卡；在精细化管理或临床研究上，推荐使用 EXACT-PRO 日记卡。我国的通讯技术已有长足发展，从 PRO 日记卡到呼吸生理指标和可穿戴设备信息，都可以实现远程监测。多维度数据综合分析，应该更有利于 AECOPD 早期发现。各级医院，特别是广大的基层医院应切实利用好信息化带来的便利，教育和管理好慢阻肺患者，通过医师与患者之间信息互联互通，不仅可有效捕捉到未报告急性加重事件，还可真正实现 AECOPD 早期预警。

推荐意见 3：推荐通过一些动态监测方法或工具监测慢阻肺患者的症状和（或）治疗变化，实现 AECOPD 的早期预警和早期识别，准确客观评估 AECOPD（证据等级：1A）。

4 AECOPD 高风险患者

AECOPD 会加速疾病进程，准确识别急性加重风险有助于患者准确诊断和精准治疗。近年来越来越多的研究证实，除 AECOPD 病史外，症状、肺功能、嗜酸粒细胞计数、合并症等均与 AECOPD 高风险相关。AECOPD 高风险患者通常具有以下特征：（1）既往有急性加重病史。上一年发生 1 次及以上因急性加重住院或 2 次及以上中重度急性加重。（2）多症状、活动耐量差。（3）肺功能异常。第 1 秒用力呼气容积（forced expiratory volume in the first second, FEV₁）%pred<50%或 FEV₁ 每年下降速率≥40 ml。（4）合并其他慢性疾病，如心血管疾病、哮喘、肺癌等。（5）生物标志物异常。血嗜酸粒细胞≥300 个/μl（血嗜酸粒细胞检测前需无全身性激素用药）或血浆中纤维蛋白原≥3.5 g/L。各风险因素对急性加重风险预测价值见表 4。

推荐意见 4：准确识别患者急性加重风险有助于患者的精准治疗。AECOPD 风险的评估通常可参考以下临床因素：（1）既往发生中重度急性加重病史（证据等级：2A）；（2）症状、活动耐量（证据等级：2A）；（3）肺功能（证据等级：2A）；（4）伴随其他合并症（证据等级：2A）；（5）生物标志物：嗜酸粒细胞、纤维蛋白原、C 反应蛋白（证据等级：2A）。

5 AECOPD 风险的预防和管理

5.1 非药物治疗 降低急性加重风险是慢阻肺管理重要目标之一。AECOPD 通常也是可以预防的，戒烟、呼吸康复训练、疫苗接种、氧疗和呼吸支持、个人卫生防护等非药物干预方法可以有效降低患者未来急性加重风险。

戒烟：戒烟是所有吸烟慢阻肺患者的关键干预措施，应该强烈鼓励和支持所有吸烟者戒烟。对所有就医吸烟者应进行简短戒烟干预，对烟草依赖患者进行诊治^[4]。

呼吸康复：对于有呼吸困难症状患者，呼吸康复应作为常规推荐^[78]。在 AECOPD 住院期间或出院后 4 周内进行呼吸康复训练可以改善患者肺功能，降低患者未来急性加重和再住院风险^[2,79]。有研究证实，单纯给予慢阻肺患者运动训练后，显著改善了 6 分钟步行距离，降低 1 年内因急性加重住院风险，缩短了住院时间^[80]。AECOPD 后短期运动训练与定期强化运动训练可以降低患者未来住院风险，延长再住院时间^[81]。运动训练联合心理干预使患者焦虑、抑郁等不良情绪及呼吸困难症状显著改善，患者急性加重次数减少，比单独运动训练具有更佳的临床疗效^[82]。研究发现，体力活动对于 AECOPD 也有影响，低强度体力活动（<2.7 Mets）每增加 1 000 步/d，急性加重减少 20%，高强度体力活动不会降低慢阻肺患者未来急性加重风险^[83]。

由于康复可及性问题，许多慢阻肺患者不能及时转诊到有康复资质医疗机构接受系统性康复干预，新型冠状病毒感染疫情使到医疗机构接受康复治疗更加困难。远程康复被认为可以作为传统康复替代模式，通过电话、手机 APP、社交媒体、网络视频会议等方式开展康复干预，其安全性和效果跟传统的、以医院为中心的康复相当。有研究发现，经过 8 周强化康复干预后，居家远程监督下维持康复可以显著降低 1 年内的 AECOPD、住院和急诊就诊风险^[84]。有研究发现，跟常规治疗相比，远程康复在 4 个月随访期内慢阻肺患者因急性加重住院或死亡的中位时间延长，住院次数减少^[85]。随访 1 年的研究发现传统康复与居家康复在 AECOPD、住院和死亡方面差异无统计学意义^[86]。远程康复患者完成度比以医院为中心的康复要高，提示远程康复患者依从性更好。然而，这种新兴康复干预方式对于 AECOPD 长期作用目前尚缺乏临床证据，且其康复治疗标准化、康复模式优化、质量监管、效果反馈等方面还有待深入研究。

表 4 慢阻肺急性加重高风险患者特点

慢阻肺急性加重高风险因素	循证学证据
既往 1 年发生急性加重事件	
既往 1 年发生中重度急性加重事件	与没有发生急性加重患者相比，过去 1 年发生 1 次中重度急性加重者未来发生频繁急性加重风险升高 2.53～5.22 倍 ^[58-59] 与没有发生急性加重患者相比，既往 1 年发生重度急性加重风险者未来发生中度急性加重风险升高 3.93 倍，发生重度急性加重风险升高 2.96 倍 ^[58]
既往 1 年发生频繁急性加重事件	与没有发生急性加重患者相比，过去 1 年发生频繁急性加重患者未来发生急性加重风险升高 4.47～7.31 倍 ^[60] ，而未来发生频繁急性加重风险升高 6.03～12.71 倍 ^[59]
症状多、活动耐量差	
mMRC 评分	当 mMRC 评分为 2、3、4 时，未来发生重度急性加重风险分别提高了 1.36、2.0、3.82 倍 ^[61] ；mMRC 评分 >2 是预测未来发生频繁急性加重的独立危险因素 ^[62]
CAT 评分	CAT 评分每升高 1 分，患者发生急性加重次数会增加 0.12 倍 ^[63] ；CAT 评分预测未来发生急性加重事件最佳临界值为 11～15；CAT 评分预测发生中重度急性加重最佳临界值为 17 ^[64-65] ，此外 CAT 评分临界值 17 可以较好地预测慢阻肺患者死亡事件 ^[66]
6 分钟步行距离	6 分钟步行距离预测未来发生重度急性加重和死亡的阈值分别为 331.1～357 m 和 299.5～334 m ^[67-68]
肺功能损害特征	
气流受限严重	基础肺功能越差，未来发生急性加重风险越高 ^[60-61] ，GOLD 分级每增加 1 级，未来发生急性加重风险升高 1.74 倍 ^[60] ；FEV ₁ %pred<50%是预测未来发生频繁急性加重的独立危险因素 ^[62]
肺功能加速下降	肺功能动态下降速度与急性加重事件发生密切相关：在 GOLD1 级患者中，FEV ₁ 下降速度超过 48 ml/年与急性加重发生密切相关，而 FEV ₁ 下降速度超过 113 ml/年与重度急性加重发生密切相关 ^[69]
合并其他慢性疾病	
胃食管反流	合并胃食管反流病是慢阻肺急性加重事件的独立预测因素，使未来发生急性加重风险增加 7.57 倍 ^[70] ，未来发生频繁急性加重风险增加 1.25 倍 ^[71]
心血管疾病	合并心血管疾病，特别是心肌缺血与心力衰竭与慢阻肺急性加重住院相关 ^[72]
哮喘	合并哮喘患者未来发生频繁急性加重与重度急性加重风险明显升高 ^[71]
肺癌	合并肺癌患者未来发生频繁急性加重风险升高 1.85 倍 ^[71]
焦虑/抑郁	合并焦虑/抑郁症患者未来发生重度急性加重风险增加近 2 倍，并且因急性加重事件导致的 30 d 内再入院风险升高 2.65～3.83 倍 ^[72-73]
生物标志物	
EOS	当 EOS 计数≥100 个/μl 时，如未给含 ICS 的治疗方案，未来急性加重风险将增加 ^[74] 血 EOS 升高（≥200 个/μl 和/或≥2%）与急性加重风险增加以及因急性加重再住院发生密切相关 ^[72] ，而在血 EOS 计数≥300 个/μl 患者撤出 ICS 治疗，未来急性加重风险将增加 ^[75]
纤维蛋白原、白细胞计数、C 反应蛋白	血浆中纤维蛋白原≥3.5 g/L 是急性加重的独立预测因子：纤维蛋白原≥3.5 g/L 患者发生重度急性加重风险升高 1.64 倍，且距离未来发生第一次急性加重事件时间明显缩短，3 年内全因死亡风险几乎增加了 2 倍 ^[71,76] 当纤维蛋白原（>14 μmol/L）、白细胞计数（>9×10 ⁹ /L）和 C 反应蛋白（>3 g/L）同时升高时，未来 1 年内发生频繁急性加重事件风险增加约 3.7 倍 ^[77]

注：EOS 为嗜酸粒细胞；ICS 为吸入糖皮质激素；血 EOS 计数可作为预测 ICS 治疗效果的生物标志物，但由于血 EOS 易受到众多因素影响，不同时间检测结果存在波动，与气道 EOS 炎症存在不一致，且目前尚缺乏血 EOS 计数指导中国慢阻肺人群 ICS 治疗的研究，临床应用存在局限性，另外需注意的是血 EOS 检测前无全身糖皮质激素用药；FEV₁ 为第 1 秒用力呼气容积；评估血 EOS 水平时需无全身性激素用药记录

疫苗接种：病毒和细菌感染是 AECOPD 最主要的原因。国内外多个指南推荐慢阻肺患者接种疫苗，包括流感疫苗、肺炎球菌疫苗、新型冠状病毒疫苗、百日咳疫苗及疱疹病毒疫苗。流感疫苗可以减少慢阻肺患者严重下呼吸道感染的住院及死亡风险^[2]，接种流感疫苗可以降低 AECOPD 住院风险，并且这种保护作用随着肺功能受损严重程度增加而加强^[87]。近期一项 meta 分析^[88] 指出，流感疫苗接种可有效降低气流受限较严重（FEV₁%pred<50%）患者年住院人次，但对于气流受限相对较轻患者无此保护作用。系统综述证实肺炎球菌疫苗可以减少 AECOPD 及肺炎发生风险^[89]，同时还可以

减少 65 岁以下伴有 FEV₁%pred<40%或有合并症的慢阻肺患者社区获得性肺炎发生风险^[78]。有研究发现慢阻肺患者接种流感疫苗或肺炎球菌疫苗均可以减少第二年 AECOPD 发生率，两者同时接种效果更好^[90]。百日咳在慢阻肺患者中发病情况目前尚缺乏相关数据，来自美国的数据显示 50 岁及以上老年人百日咳发病率被严重低估^[91]，我国 15～69 岁人群百日咳发生率也严重被低估^[92]。美国疾病控制与预防中心推荐，青春期之前没有注射过白喉、百日咳及破伤风疫苗的慢阻肺患者可以接种百白破疫苗，50 岁以上慢阻肺患者可以接种疱疹病毒疫苗，然而这 2 种疫苗对于 AECOPD 的预防作

用还有待研究证实。新型冠状病毒 (SARS-Cov-2) 感染使慢阻肺患者罹患重症肺炎的概率增加^[93], 因此 WHO 推荐慢阻肺患者注射新型冠状病毒疫苗^[2]。

氧疗及呼吸支持: AECOPD 患者, 尤其是伴有高碳酸血症患者出院后进行呼吸支持可以改善患者症状, 提高患者肺功能, 降低未来急性加重和死亡风险。随机对照研究显示, 慢性呼吸衰竭符合长期家庭氧疗适应证患者, 跟传统氧疗方式相比, 经鼻高流量氧疗每天使用 6 h, 3 个月后 mMRC 评分下降, 12 个月时改善了 SGRQ 评分, 增加了活动耐量, 降低了 PaCO₂, 减少了急性加重次数和再入院风险^[94]。另有文献报道在家庭氧疗基础上增加家庭无创通气可延长持续性高碳酸血症患者在危及生命的 AECOPD 后重新入院或死亡时间, 12 个月时降低 17% 再住院或病死率^[95]。慢阻肺合并阻塞性睡眠呼吸障碍性疾病, 持续气道正压通气治疗可以改进生存率, 降低再住院风险。AECOPD 患者出院后, 根据患者的具体情况, 评估并给予患者合适的呼吸支持, 可以降低患者未来急性加重风险。

个人卫生防护: 新型冠状病毒大流行期间, 全球范围内 AECOPD 住院率都有所下降, 因此专家认为佩戴口罩、手卫生、保持一定的社交距离等传染病预防措施发挥了一定作用, 推荐在冬季将个人卫生防护列入慢阻肺患者预防急性加重的优先考虑^[2]。

患者自我管理: 慢阻肺患者自我管理是一种结构化、个体化、包含多个组成部分的干预措施, 目的是激励、吸引和支持患者采用健康的行为方式, 形成管理疾病的良好技巧。关于患者自我管理能力提升与 AECOPD 相关预后事件关系研究结果不一致, 这种结果异质性与干预本身特异性、实施连贯性和一致性、人群特征、随访次数等相关。

体质量及体成分异常与营养不良^[96]: 体质量及体成分相关评估指标包括骨骼肌质量指数 (skeletal muscle mass index, SMI)、去脂体质量指数 (fat free mass index, FFMI)。体质量及体成分异常包括肥胖、肌肉减少型肥胖 (体质量指数 30~35 kg/m² 且 SMI<同性别同种族 20~30 岁健康人参考值-2SD)、肌少症 (SMI<同性别同种族 20~30 岁健康人参考值-2SD)、恶液质 (男性 FFMI<17 kg/m² 或女性 FFMI<15 kg/m², 伴有 6 个月内非意向性体质量下降>5%)、恶液质前期 (6 个月内非意向性体质量下降>5%)。上述异常体成分慢阻肺患者存在不同程度死亡风险及心血管事件风险^[97]。来自 COPDGene 队列相关研究指

出, 肥胖症 (体质量指数>30 kg/m²) 被认为是重度急性加重的独立危险因素^[96], 另有研究发现体质量指数<18.5 kg/m² 也是 AECOPD 的高风险因素^[98]。在急性加重期患者因多种原因^[99] 发生营养摄入下降与消耗增加、整体营养状态恶化^[97]、肌肉组织萎缩^[97] 以及异位脂肪蓄积。可以通过少食多餐、高脂高蛋白饮食 (脂肪占总能量的 45%、蛋白质占总能量的 20%)、提高不饱和脂肪酸含量来改善患者的营养状态^[97]。当正常食物无法满足营养需求时, 可以使用营养补充剂。荟萃分析表明, 以 FFMI 为结局的临床研究中, 将营养与运动相结合, 在活动耐量、呼吸肌力量方面均产生获益^[100]。特殊元素 (维生素 D^[101]、钙剂、维生素 E) 与睾酮补充对于急性加重患者预后改善与否, 现有研究结果尚无定论。补充多酚、多不饱和脂肪酸可促进肌细胞线粒体代谢并限制异位脂肪蓄积, 补充肉碱、支链氨基酸、肌酸可以改善患者生活质量及运动能力, 但以上尚缺乏大样本研究, 也缺乏与急性加重相关研究^[101]。

推荐意见 5: 稳定期慢阻肺患者通过积极非药物干预方法, 有效降低未来发生 AECOPD 的风险。戒烟、呼吸康复训练、疫苗接种 (特别是对 GOLD 3~4 级患者)、氧疗和呼吸支持、个人卫生防护、改善极端体质量等都是有效方法 (证据等级: 1A)。

5.2 药物治疗 预防 AECOPD 的药物包括以下几类: (1) 支气管舒张剂; (2) 含吸入糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 联合治疗; (3) 黏液溶解剂和抗氧化剂; (4) PDE-4 抑制剂; (5) 抗感染药物; (6) 免疫活性细菌提取物; (7) 其他: 针对并发症或合并症治疗用药等^[4]。

5.2.1 个体化制定稳定期维持药物治疗方案 针对不同患者, 应选择不同治疗方案, 实现个体化治疗^[2,4,102], 有望实现疗效最大化、不良反应最小化和更好疗效经济学效益, 尽可能降低患者未来急性加重风险。吸入治疗是慢阻肺维持治疗首选用药途径, 通过不同药物或药物组合, 最大限度改善症状、预防疾病进展和减少不良反应^[4]。

5.2.1.1 AECOPD 低风险患者: 支气管舒张剂应用 吸入支气管舒张剂是稳定期慢阻肺一线基础药物治疗。我国和国际的慢阻肺诊治指南中, 推荐在 AECOPD 低风险患者中应用吸入支气管舒张剂作为起始治疗方案。支气管舒张剂, 包括长效 β 受体激动剂 (long-acting beta-agonist, LABA)、长效毒蕈碱拮抗剂 (long acting muscarinic antagonists,

LAMA) 和联合双支气管舒张剂 (LABA/LAMA), 可以改善 FEV₁ 和减少导致呼吸困难的过度充气。对于有呼吸困难和运动耐受力下降的患者, 推荐 LAMA+LABA 作为起始治疗。与其单一成分相比, 双支气管舒张剂能更明显地增强支气管舒张效应, 适合于多症状负荷或症状日间波动大的患者, 并能够减少未来急性加重风险^[4,103]。影像学提示肺气肿、有气流陷闭客观证据的慢阻肺患者在静息和 (或) 运动时往往存在肺过度通气, 即使症状不严重也可初始使用双支气管舒张剂治疗^[104]。

5.2.1.2 AECOPD 高风险患者: 含 ICS 的联合治疗方案 在国内外指南中, 推荐含 ICS 联合治疗 (包括双联 ICS/LABA 或三联 ICS/LABA/LAMA) 用于 AECOPD 高风险患者长期维持治疗。已有充分研究证实, 对于有急性加重病史的中重度慢阻肺患者, ICS/LABA 较单药 LABA、LAMA 或双联支气管舒张剂 LABA/LAMA 在降低未来急性加重风险方面获益显著^[105], 而三联药物 ICS/LABA/LAMA 较 LAMA 或 ICS/LABA、LABA/LAMA 能进一步改善患者症状、生活质量、肺功能, 降低中重度急性加重风险和死亡风险^[106]。合理的应用指征和启动应用时机是目前值得关注和研究的热点问题。有初步研究结果显示, 及时启动三联相比延迟启动三联治疗患者临床和经效获益更佳^[107]。中度肺功能受损患者使用三联相比其他双联药物 (ICS/LABA、LABA/LAMA) 肺功能改善空间更大^[108]。GOLD 自 2017 年指出嗜酸粒细胞计数

可能作为预测急性加重的生物学标志物, 用于指导稳定期 ICS 个体化治疗^[109]。关于起始维持治疗中 ICS/LABA 与 ICS/LABA/LAMA 之间选择应用, 目前多数指南没有明确的推荐意见。在症状多 (CAT 评分≥10 或 mMRC 评分≥2)、肺功能差 (气流受限≥Ⅲ级) 和 (或) 肺功能下降速率快的患者中, 推荐首选 ICS/LABA/LAMA 治疗方案^[102]。

5.2.1.3 特殊人群治疗方案 由于慢阻肺存在明显异质性, 针对一些特殊患者, 需要根据其疾病特点, 选择不同治疗方案, 是值得关注和深入研究的问题。依据目前慢阻肺个体化特征与治疗选择相关文献报道归纳见表 5。

5.2.2 基于患者特征选择吸入装置, 提高维持药物治疗的依从性 吸入装置选择及其正确使用是吸入疗法的基础。吸入装置特性各异, 其所需吸入流速、吸入技术要求差异较大, 因此选择装置前需评估吸气流速、吸入能力和对装置的偏好。吸入装置的关键错误和基于患者特征的选择策略可具体参考《稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识》^[117]。

慢阻肺患者稳定期长期规律性维持药物治疗对预防急性加重的疗效已得到多项研究结果支持。吸入治疗的疗效好坏很大程度上依赖吸入装置使用方法的掌握程度和依从性。在一项评价装置用于慢阻肺治疗的系统综述中, 装置的错误操作与症状控制不佳和急性加重等不良预后相关^[118]。尽管各装置的关键错误类型有所不同, 研究^[119-120] 发现任何

表 5 特殊人群治疗方案^[110]

人群特点	诊断	治疗方案
慢性支气管炎	每年咳嗽、咳痰累计时间超过 3 个月, 并连续 2 年或以上	合并慢性支气管炎增加急性加重风险, 有研究显示, 添加罗氟司特可降低未来急性加重风险 ^[111] ; 黏液溶解剂/抗氧化剂也可有效减少急性加重发生 ^[112]
肺功能快速下降 (40 ml/年)	肺功能检测	肺功能快速下降患者, 含吸入糖皮质激素联合治疗方案尤其三联在延缓肺功能年下降率及降低急性加重风险方面可带来更大程度的获益 ^[102]
合并心血管疾病	超声心动图、动态心电图等	合并心血管疾病患者, 其重度急性加重和死亡风险显著升高, ETHOS 和 IMPACT 研究中均有约 70% 的患者合并有心血管高危因素或心血管疾病, 其两者研究结果均发现三联在降低心血管事件或死亡风险上相比其他双联药物有更低的风险 ^[106]
慢性支气管炎伴反复呼吸道感染	呼吸道样本培养物中存在潜在的原微生物	反复支气管感染增加慢阻肺急性加重和死亡风险。阿奇霉素作为免疫调节药物, 长期应用可减少急性加重并提高生活质量 ^[113] 。呼吸道感染病原菌裂解成分生产的免疫调节药物也可以降低急性加重的严重程度和频率 ^[114-115]
合并支气管扩张	CT 检查	合并支气管扩张患者预后更差, 急性加重的频率和严重程度更高。根据支气管扩张指南/共识进行治疗, 推荐使用 LABA/LAMA 进行治疗, 治疗时间根据效果确定 ^[116]
合并肺动脉高压	超声心动图、利钠肽、右心导管	合并肺动脉高压会影响患者预后, 增加患者急性加重和死亡风险, 针对肺动脉高压治疗可改善症状并预防相关并发症

注: LABA 为长效 β 受体激动剂; LAMA 为长效毒蕈碱拮抗剂

吸入操作关键错误均是急性加重风险增加的独立危险因素。同时有大量研究显示，慢阻肺患者吸入药物依从性差，只有 20%~60% 患者具有良好的依从性^[121]。对我国 12 家医院 4 796 例慢阻肺患者随访 6 个月后发现，33.2% 的患者停止用药，依从性较差，主要停药原因是自我感觉很好，不再需要继续治疗、治疗无效、难以获得药物、担心不良反应等^[18]。较差依从性与直接的医疗成本花费以及再发急性加重和死亡风险升高密切相关。而依从性较好患者医疗花费和住院时间显著减少^[122]。提高患者依从性，可以改善患者预后，降低未来住院和死亡风险^[123]。对于慢阻肺患者吸入药物依从性评估，可以借助一些依从性评估问卷协助判断患者依从状态以及不依从原因类型（表 6）^[124-125]。

依从性评估问卷内容包括两大部分，1~10 题面向患者，用来评判患者是否按时按量规律使用吸入药物，鉴别患者整体用药依从性，每题 5 分，满分为 50 分，患者得分 50 分为依从，46~49 分为中间依从，≤45 分为不依从。其中问题 1~5 得

分≤24 分定义为无规律不依从，问题 6~10 得分≤24 分定义为故意不依从。问题 11~12 主要基于临床医师，其中任何一项得分为 1 分即定义为无意识不依从。

对稳定期慢阻肺治疗不依从患者进行识别和类型判别，使针对性干预、提高依从性成为可能。对于无规律不依从，建议加强提醒，养成良好习惯，家庭成员积极支持；对于故意不依从，需针对其故意不依从动机，给予相应沟通、宣教和指导，提高其依从性；对于无意识不依从，需要加强患者吸入教育、自我管理以及家庭支持^[126]。

推荐意见 6：应个体化制定稳定期维持药物治疗方案，并需定期监测患者操作的正确性、依从性并提供针对性的教育干预，以最大限度改善症状、降低未来急性加重风险、延缓疾病进展。在 AECOPD 低风险患者中推荐吸入支气管舒张剂作为起始治疗方案，在 AECOPD 高风险患者中推荐含 ICS 的联合治疗方案（包括 ICS/LABA 和 ICS/LABA/LAMA）（证据等级：1A）。

表 6 慢阻肺患者吸入药物依从性评估问卷^[124-125]

项目					分数
患者部分：问题，回答（分数）					
1. 在过去的 7 天里，您有多少次忘记服用吸入药物？					
总是（1 分）	超过一半时间（2 分）	约一半时间（3 分）	少于一半时间（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
2. 您忘了携带吸入药物吗？					
总是（1 分）	经常（2 分）	有时（3 分）	几乎不（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
3. 当您感觉病情良好的时候，您会停止使用吸入药物吗？					
总是（1 分）	经常（2 分）	有时（3 分）	几乎不（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
4. 当您在假期或周末时，您会停止使用吸入药物吗？					
总是（1 分）	经常（2 分）	有时（3 分）	几乎不（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
5. 当您感到紧张或悲伤时，您会停止使用吸入药物吗？					
总是（1 分）	经常（2 分）	有时（3 分）	几乎不（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
6. 您是否因为担心不良反应而停止使用吸入药物？					
总是（1 分）	经常（2 分）	有时（3 分）	几乎不（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
7. 您是否因为认为吸入药物对治疗您的病情无用而停止使用呢？					
总是（1 分）	经常（2 分）	有时（3 分）	几乎不（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
8. 您吸入的吸入量是否少于医师规定的吸入量？					
总是（1 分）	经常（2 分）	有时（3 分）	几乎不（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
9. 您是否因为认为吸入药物会干扰您的日常生活或工作而停止使用？					
总是（1 分）	经常（2 分）	有时（3 分）	几乎不（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
10. 您是否因为经济负担而停止服用吸入药物？					
总是（1 分）	经常（2 分）	有时（3 分）	几乎不（4 分）	没有（5 分）	1~5 分
医生部分：问题，回答（分数）					
11. 患者是否记得规定的治疗方案（剂量和频率）？（查看病历）					
否（1 分）	是（2 分）				1~2 分
12. 评估患者使用吸入器装置的技术是 ^a （检查吸入技术）					
有严重错误（1 分）	没有严重错误（2 分）				1~2 分

注：^a 严重错误：1. 压力计量吸入器：不取下盖子，不将吸入器保持在垂直位置，在开始吸气前启动装置，吸入停止，吸入太快，将 MDI 错误插入吸入器摄像头，多台设备同时吸气喷射，吸气后不屏气，吸气时咳嗽；2. 干动力吸入器：不打开吸入器，不正确启动，在准备剂量后（吸入前）将装置放下，吸入前向装置内吹气，吸入不要深而用力，吸入后不要屏住呼吸

5.3 长期管理体系

5.3.1 出院患者管理 对于住院治疗急性加重患者，出院时需要：(1) 全面评估病情，包括临床表现、肺功能、肺部影像学 and 实验室指标（如动脉血氧饱和度和血气分析）；(2) 制订出院后近期维持治疗方案和随访计划，包括是否需要撤停急性加重时所用糖皮质激素和抗菌药物，吸入维持药物升级等；(3) 评估吸气流速，选择合适吸入装置；(4) 指导装置使用并确认患者吸入方法正确；(5) 评估并发症和合并症，并给予相应治疗建议，包括是否需要长期氧疗和常见合并症治疗方案；(6) 制订长期随访计划、长期维持治疗方案，指导患者理解和实施自我管理（图 1）。

出院后近期随访计划：住院治疗急性加重患

者，出院后 1~4 周进行随访以及综合评估：(1) 评估患者对撤除急性加重期治疗（如抗菌药物、全身糖皮质激素等）后和恢复日常环境适应能力；(2) 评估患者对目前治疗方案理解情况；(3) 重新评估吸入装置使用和掌握情况；(4) 出院时仍在使 用氧疗的患者应复查动脉血氧饱和度或血气分析，重新评估是否需要长期家庭氧疗；(5) 评估患者活动耐量；(6) 了解患者症状情况（mMRC 或 CAT 评分）；(7) 了解患者合并症情况。如果情况不稳定，安排 1~4 周后再评估；如果情况稳定，转入稳定期长期管理^[2,4]。推动各级医疗机构因地制宜建立专科医师/全科医师及护士慢阻肺管理团队对患者实施全程随访管理。

姓名

医师:

年龄:

医师联系方式:

日期:

下一次检查时间:

紧急联系人:

关系:

吸气流速峰值:_____

行动起来

✓ 日常轻微咳嗽、咳痰

✓ 日常活动和工作不受影响

✓ 晚上可以安稳入睡

使用日常维持药物

药物

剂量

使用频次/时间

☐ 遵医嘱使用家庭氧疗

☐ 避免接触香烟烟雾

☐ 坚持规律锻炼

☐ 坚持合理的饮食计划

小心、注意

✓ 比平常更气喘吁吁、呼吸困难

✓ 比平常咳嗽、咳痰增多，痰液浓稠

✓ 需要更频繁地使用快速缓解药物

✓ 影响夜间睡眠质量

✓ 当前吸入药物无法很好地控制症状

继续服用维持治疗药物，必要时使用快速缓解药物

药物

剂量

使用频次/时间

☐ 避免接触香烟烟雾

☐ 按照规定开始使用抗生素

☐ 多休息，用缩唇呼吸

☐ 按照规定开始使用口服糖皮质激素

紧急情况

✓ 即使在休息时，也会觉得气促、呼吸困难

✓ 胸痛/咯血

✓ 由于呼吸困难而无法入睡

✓ 无精打采或昏昏欲睡

立即前往医院就诊

☐ 需要急诊科就诊，立即前往医院就诊

☐ 在获得帮助的同时，立即进行以下操作

☐ _____

☐ _____

治疗目标

在下次检查前，治疗目标是

✓ 遵医嘱服用吸入性药物

✓ 使用快速缓解药物的频次≤2次/周，就可以很好地控制慢阻肺患者的症状

✓ 按照肺康复的教学，每周进行3次康复运动

图 1 慢阻肺患者自我管理及行动计划^[127]

5.3.2 门诊患者长期随访管理与分级诊疗

5.3.2.1 门诊慢病管理体系 慢阻肺作为一种常见的慢性疾病，门诊长期规范化管理、稳定期维持治疗和及时发现急性加重或疾病进展的重要性已经得到充分的肯定。如何建立和完善门诊慢病管理体系是慢阻肺长期规范化管理中的重要问题。门诊慢病管理体系可以由多学科人员（医师、护士、药师、康复科医师和管理人员等）组成，通过规范化管理流程，尤其是通过现代信息和管理软件技术建立的管理平台，为慢阻肺患者提供全面、连续、主动的科学管理模式。慢阻肺患者一旦确诊即应开启慢病管理，慢病管理应贯穿患者病程全过程。

管理系统应该包括患者社会人口学资料、系统病史（包括症状、急性加重、合并症等）、疾病相应检查结果、治疗方法和治疗反应等。建立与时序关联的临床资源库、诊疗经过和长期管理计划，便于患者纵向长期管理，提高疾病规范化诊疗率、工作效率和患者对长期治疗的依从性。完善的门诊管理体系也将会大力支撑慢阻肺临床研究能力提升。

条件允许的医院可以依托物联网技术构建慢性疾病管理平台（图 2）。该平台以云计算、大数据、物联网为技术核心，构建线上+线下的互联网诊疗新模式，可以提升医疗质量，保障患者安全，提高服务效率，降低医疗成本。该平台包含医师端、患者端和照护团队端 3 个操作系统共同照护管理。在该平台，患者可以在照护师帮助下建立档案，进行随访预约和取消，照护师还会及时提醒患者进行随访，记录患者诊疗情况。患者可以通过该平台进行随访预约，查看自身专属健康档案，了解自身疾病情况；还可以在此平台浏览疾病相关科普知识（如慢阻肺疾病危害、肺康复训练、吸入装置使用等），便于提高自我管理能力，有利于症状的控制和减少急性加重发生。通过该平台，医师可以通过抓取患者近期治疗情况、CAT 评分情况等了解患者的病情变化，可及时对患者情况进行质控，了解患者病情整体变化情况，早期发现急性加重，及时干预，降低住院风险，延缓疾病进展。

5.3.2.2 二级以上医院与基层医院联动的分级诊疗体系 分级诊疗是我国医疗管理的发展方向。不同级别医疗机构在慢阻肺的分级诊疗中承担不同任务（图 3）。基层医疗卫生机构主要承担慢阻肺疾病预防、筛查、患者教育、康复和长期随访等。终末期慢阻肺患者可在社区医院、医养结合的家庭病床治疗。在疑诊患者初次筛查、患者药物治疗方案需要调整、合并症及并发症需要诊治评估或出现急

性加重等其他需要上级医院处理的情况时，应转诊至二级及以上级别医院。二级及以上级别医院主要负责慢阻肺确诊、综合评估、稳定期规范管理、急性加重期和疑难危重症诊治等。当慢阻肺确诊、患者病情稳定、治疗和管理方案明确后，可将患者转诊至基层医疗机构进行长期管理。合理利用医疗资源，在临床实践中充分发挥不同级别医院优势，开展双向转诊，最大程度地为慢阻肺患者提供适当诊治照护^[128]。

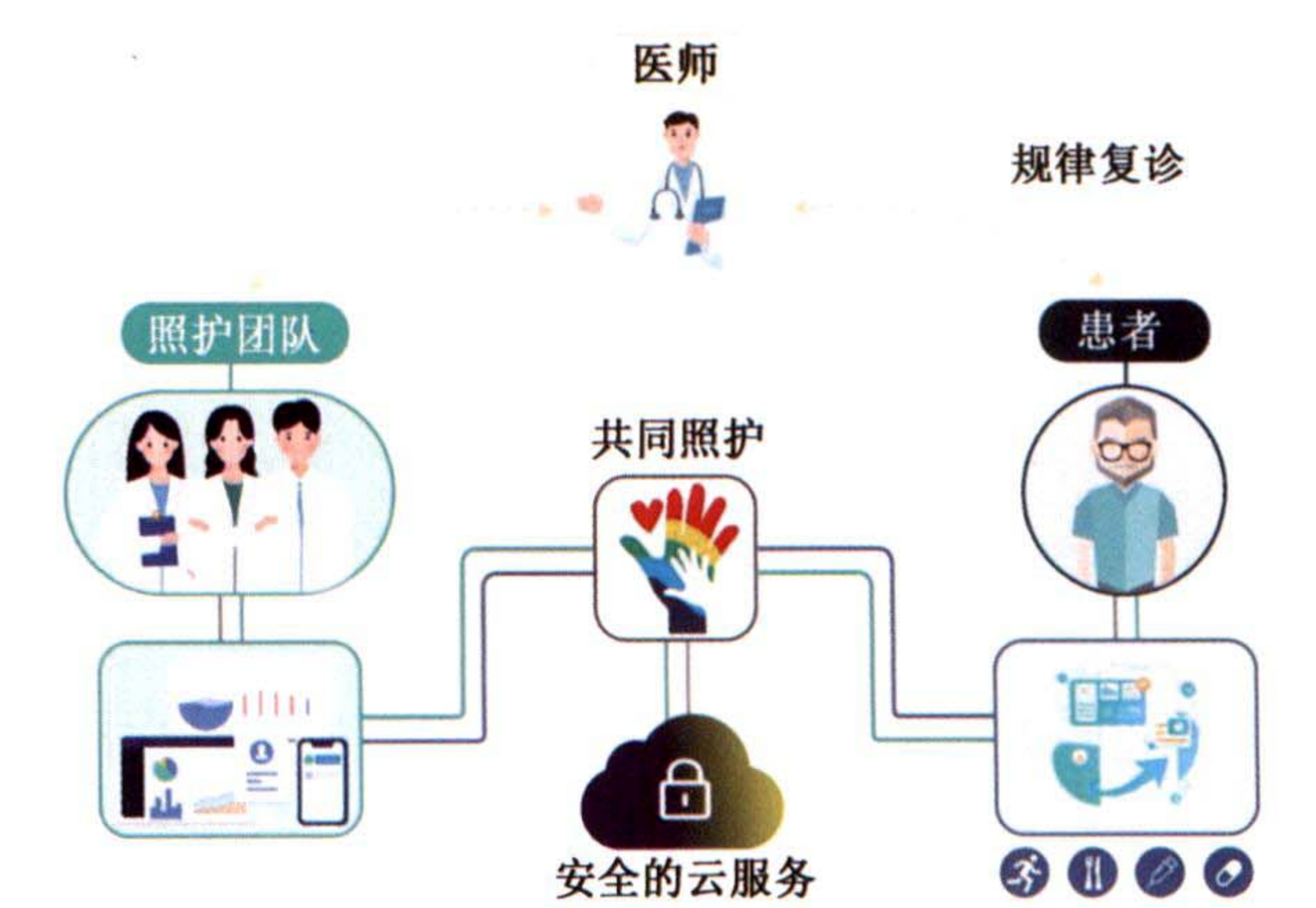


图 2 慢性疾病管理平台

6 总结及展望

慢阻肺是我国最常见的慢性呼吸系统疾病，其中 AECOPD 是导致疾病进展的重要因素。及时准确地识别 AECOPD 有助于：（1）及时发现 AECOPD 高风险人群；（2）为患者准确分组提供客观根据，从而可以合理选择降低未来 AECOPD 风险的稳定期维持药物治疗；（3）有助于 AECOPD 早期干预；（4）有助于延缓疾病进展，提高患者生活质量。目前对 AECOPD 临床评估存在严重的不足，存在较多未被发现的 AECOPD 事件。建立规范的 AECOPD 识别与管理体系，从既往 AECOPD 回顾评估（基于门诊病史询问的评估、基于医疗保健数据的评估等）逐渐过渡到 AECOPD 动态监测，实现“客观量化”、早期识别，甚至早期预警具有重要的临床意义。近年来报道的一些前瞻监测的工具，包括 PRO 日记卡、CAT、EXACT、ESCO 等，在临床上已经初步显示出有助于及时准确识别 AECOPD。需要在临床上建立相应慢阻肺长期管理体系，尤其是依托现代互联网、通信和智能手机与可穿戴技术，将有助于临床上识别 AECOPD 和提高长期管理与个体化诊治能力，提高慢阻肺患者的治疗效果。

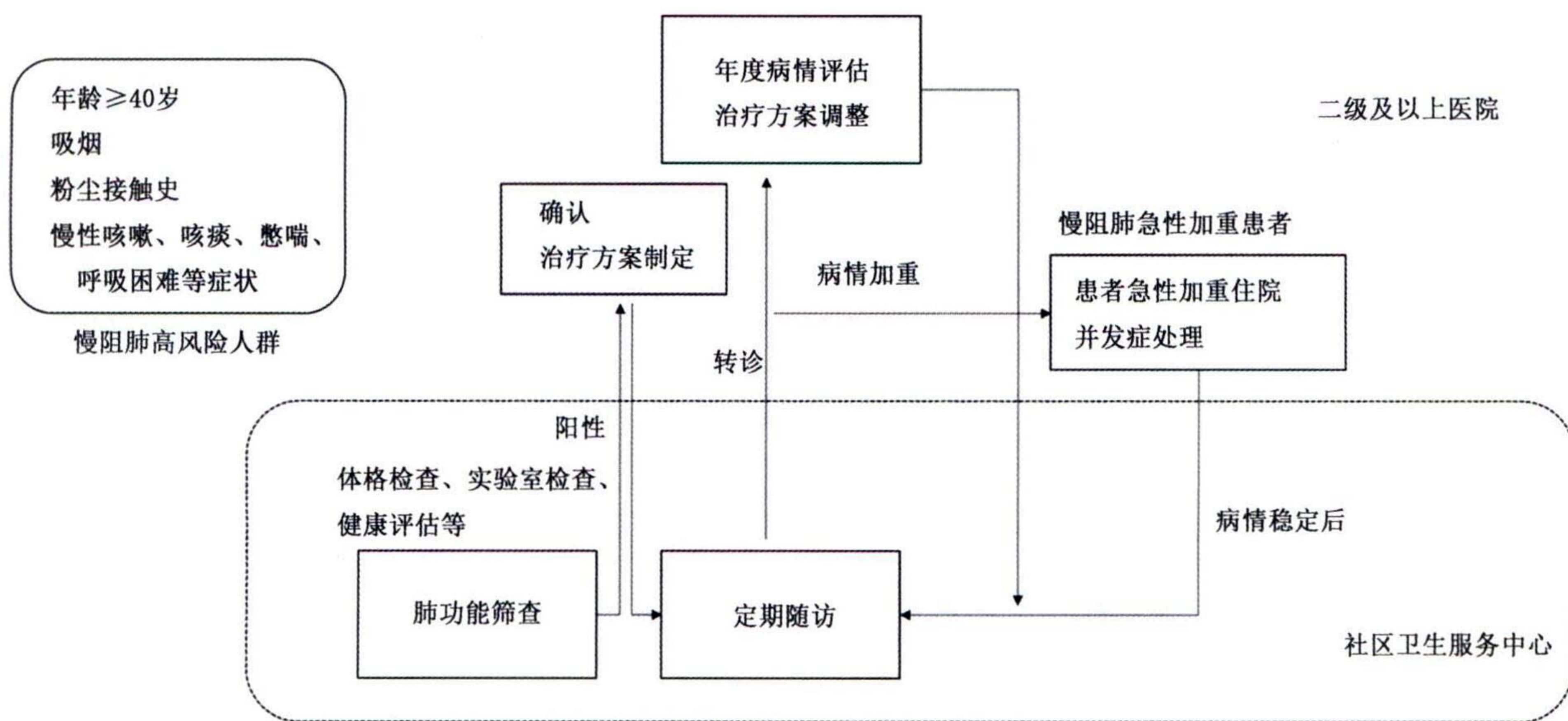


图3 分级诊疗流程图^[128]

共识撰写专家组成员（按姓氏汉语拼音排序）

曹洁（天津医科大学总医院）

陈荣昌（深圳市人民医院 深圳市呼吸疾病研究所/广州医科大学
附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床
医学研究中心）

陈亚红（北京大学第三医院）

陈燕（中南大学湘雅二院）

康健（中国医科大学附属第一医院）

刘晓菊（兰州大学第一医院）

宋元林（复旦大学附属中山医院）

孙德俊（内蒙古自治区人民医院）

孙永昌（北京大学第三医院）

王长征（重庆医科大学附属第三医院）

王玮（中国医科大学附属第一医院）

文富强（四川大学华西医院）

阎锡新（河北医科大学第二医院）

杨汀（中日友好医院）

赵建平（华中科技大学同济医学院附属同济医院）

赵立（中国医科大学附属盛京医院）

共识撰写秘书组成员（按姓氏汉语拼音排序）

梁振宇（广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家
呼吸系统疾病临床医学研究中心）

王凤燕（广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家
呼吸系统疾病临床医学研究中心）

杨凯（深圳市人民医院 深圳市呼吸疾病研究所）

尹燕（中国医科大学附属第一医院）

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] World Health Organization. The top 10 causes of death[R]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. 2020.

[2] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 REPORT)

[R]. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports>.

[3] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.

[4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.

[5] 马千里, 王长征. 深入认识慢性阻塞性肺疾病的急性加重[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(3): 213-215.

[6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001.

[7] Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 427-437. DOI: 10.2147/COPD.S346591.

[8] 张弘, 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病急性加重临床研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(2): 198-202. DOI: 10.7507/1671-6205.2016047.

[9] Watz H, Tetzlaff K, Magnussen H, et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 251. DOI: 10.1186/s12931-018-0944-3.

[10] Cao YQ, Dong LX, Cao J. Pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(14): 1732-1737. DOI: 10.4103/0366-6999.235865.

[11] Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD[J]. Chest, 2010, 137(5): 1091-1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.

- [12] Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, et al. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(4):464-471. DOI:10.1164/rccm.201710-2029OC.
- [13] Chen X, Wang N, Chen Y, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in urban areas of China: a cross-sectional study in four cities[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:2625-2632. DOI:10.2147/COPD.S118523.
- [14] 陈亚红. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的风险识别与早期干预[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(3):296-298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.03.023.
- [15] Li F, Cai Y, Zhu Y, et al. The evaluation of general practitioners' awareness/knowledge and adherence to the GOLD guidelines in a Shanghai suburb[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27(2): NP2067-2078. DOI: 10.1177/1010539513475654.
- [16] 贾存波, 黄可, 张春瑜, 等. 我国 18 个地市慢性阻塞性肺疾病诊疗能力现状调查[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(6): 669-671. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2021.06.012.
- [17] 何权瀛, 赵倩, 叶阮健, 等. 我国部分省市慢性阻塞性肺疾病诊断中肺功能测定情况初步调查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(1): 39-40. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2003.01.028.
- [18] Zeng Y, Cai S, Chen Y, et al. Current status of the treatment of COPD in China: a multicenter prospective observational study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15:3227-3237. DOI:10.2147/COPD.S274024.
- [19] Fang L, Gao P, Bao H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6):421-430. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30103-6.
- [20] Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study[J]. *Chest*, 2006, 130(1): 133-142. DOI: 10.1378/chest.130.1.133.
- [21] Xu W, Collet JP, Shapiro S, et al. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(5): 1022-1030. DOI:10.1183/09031936.00079409.
- [22] Liang C, Mao X, Niu H, et al. Characteristics, management and in-hospital clinical outcomes among inpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China: results from the phase I data of ACURE study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 451-465. DOI:10.2147/COPD.S281957.
- [23] MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact[J]. *Respirology*, 2021, 26(6):532-551. DOI:10.1111/resp.14041.
- [24] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(6): 662-671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
- [25] O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: pathophysiology[J]. *Thorax*, 2006, 61(4): 354-361. DOI: 10.1136/thx.2005.041830.
- [26] Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality[J]. *Thorax*, 2012, 67(11):957-963. DOI:10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
- [27] Moghooei M, Azimzadeh Jamalkandi S, Moein M, et al. Bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Infection*, 2020, 48(1): 19-35. DOI: 10.1007/s15010-019-01350-1.
- [28] Jafarinejad H, Moghooei M, Mostafaei S, et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: a meta-analysis[J]. *Microb Pathog*, 2017, 113: 190-196. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.10.021.
- [29] Polverino F, Kheradmand F. COVID-19, COPD, and AECOPD: immunological, epidemiological, and clinical aspects[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 627278. DOI: 10.3389/fmed.2020.627278.
- [30] Wang H, Anthony D, Selemidis S, et al. Resolving viral-induced secondary bacterial infection in COPD: a concise review[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2345. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02345.
- [31] Du W, Zhang W, Hu H, et al. Associations between ambient air pollution and hospitalizations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Jinhua, 2019[J]. *Chemosphere*, 2021, 267: 128905. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.128905.
- [32] 刘妮, 李寅环, 郑则广, 等. 误吸对慢性阻塞性肺疾病急性加重的影响研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(9): 799-803. DOI:10.19538/j.nk2021090110.
- [33] Jones PW, Wang C, Chen P, et al. The development of a COPD exacerbation recognition tool (CERT) to help patients recognize when to seek medical advice[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 213-222. DOI: 10.2147/COPD.S337644.
- [34] Yin Y, Xu J, Cai S, et al. Development and validation of a multivariable prediction model to identify acute exacerbation of COPD and its severity for COPD management in China (DETECT study): a multicenter, observational, cross-sectional study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17:2093-2106. DOI:10.2147/COPD.S363935.
- [35] Reilev M, Lykkegaard J, Halling A, et al. Stability of the frequent COPD exacerbator in the general population: a Danish nationwide register-based study[J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2017, 27(1): 25. DOI: 10.1038/s41533-017-0029-7.
- [36] Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8): 619-626. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
- [37] Mapel DW, Roberts MH, Sama S, et al. Development and

- validation of a healthcare utilization-based algorithm to identify acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:1687-1698. DOI:10.2147/COPD.S302241.
- [38] Rothnie KJ, Müllerová H, Hurst JR, et al. Validation of the recording of acute exacerbations of COPD in UK primary care electronic healthcare records [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3):e0151357. DOI:10.1371/journal.pone.0151357.
- [39] Frent SM, Chapman KR, Larbig M, et al. Capturing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with EXACT. A subanalysis of FLAME [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199 (1): 43-51. DOI: 10.1164/rccm.201801-0038OC.
- [40] van den Berge M, Hop WC, van der Molen T, et al. Prediction and course of symptoms and lung function around an exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2012, 13(1):44. DOI:10.1186/1465-9921-13-44.
- [41] Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(11):1139-1147. DOI:10.1164/rccm.200801-145OC.
- [42] Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(4):396-401. DOI:10.1164/rccm.200708-1290OC.
- [43] Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, et al. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(3):323-329. DOI:10.1164/rccm.201005-0762OC.
- [44] Jones PW, Chen WH, Wilcox TK, et al. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations [J]. *Chest*, 2011, 139(6):1388-1394. DOI:10.1378/chest.10-1240.
- [45] Jones PW, Lamarca R, Chuecos F, et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(5):1156-1165. DOI:10.1183/09031936.00038814.
- [46] Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT) [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(3):735-744. DOI:10.1183/09031936.00110913.
- [47] Mackay AJ, Kostikas K, Murray L, et al. Patient-reported outcomes for the detection, quantification, and evaluation of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(6):730-738. DOI:10.1164/rccm.201712-2482CI.
- [48] Smith HS, Criner AJ, Fehrle D, et al. Use of a smartphone/tablet-based bidirectional telemedicine disease management program facilitates early detection and treatment of COPD exacerbation symptoms [J]. *Telemed J E Health*, 2016, 22 (5):395-399. DOI:10.1089/tmj.2015.0135.
- [49] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1516385.
- [50] Cen J, Ma H, Chen Z, et al. Monitoring peak expiratory flow could predict COPD exacerbations: a prospective observational study [J]. *Respir Med*, 2019, 148:43-48. DOI:10.1016/j.rmed.2019.01.010.
- [51] Borel JC, Pelletier J, Taleux N, et al. Parameters recorded by software of non-invasive ventilators predict COPD exacerbation: a proof-of-concept study [J]. *Thorax*, 2015, 70 (3):284-285. DOI:10.1136/thoraxjnl-2014-206569.
- [52] Zimmermann SC, Huvanandana J, Nguyen CD, et al. Day-to-day variability of forced oscillatory mechanics for early detection of acute exacerbations in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(3):1901739. DOI:10.1183/13993003.01739-2019.
- [53] Crook S, Büsching G, Keusch S, et al. The association between daily exacerbation symptoms and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:2199-2206. DOI:10.2147/COPD.S156986.
- [54] Shah SA, Velardo C, Farmer A, et al. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: identification and prediction using a digital health system [J]. *J Med Internet Res*, 2017, 19(3):e69. DOI:10.2196/jmir.7207.
- [55] Yañez AM, Guerrero D, Pérez de Alejo R, et al. Monitoring breathing rate at home allows early identification of COPD exacerbations [J]. *Chest*, 2012, 142(6):1524-1529. DOI:10.1378/chest.11-2728.
- [56] Shorofsky M, Bourbeau J, Kimoff J, et al. Impaired sleep quality in COPD is associated with exacerbations: the CanCOLD cohort study [J]. *Chest*, 2019, 156(5):852-863. DOI:10.1016/j.chest.2019.04.132.
- [57] Pépin JL, Degano B, Tamsier R, et al. Remote monitoring for prediction and management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(4):499. DOI:10.3390/life12040499.
- [58] Vogelmeier CF, Diesing J, Kossack N, et al. COPD exacerbation history and impact on future exacerbations-8-year retrospective observational database cohort study from Germany [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:2407-2417. DOI:10.2147/COPD.S322036.
- [59] Margüello MS, Garrastazu R, Ruiz-Núñez M, et al. Independent effect of prior exacerbation frequency and disease severity on the risk of future exacerbations of COPD: a retrospective cohort study [J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2016, 26:16046. DOI:10.1038/npjpcrm.2016.46.
- [60] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12):1128-1138. DOI:10.1056/NEJMoa0909883.
- [61] McGarvey L, Lee AJ, Roberts J, et al. Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population [J]. *Respir Med*, 2015, 109

- (2):228-237. DOI:10.1016/j.rmed.2014.12.006.
- [62] Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the "frequent exacerbator" phenotype in COPD: a hypothesis-free approach[J]. *Chest*, 2018, 153 (5): 1106-1115. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.009.
- [63] Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, et al. The COPD assessment test: what do we know so far?: a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages[J]. *Chest*, 2016, 149(2):413-425. DOI:10.1378/chest.15-1752.
- [64] Lee SD, Huang MS, Kang J, et al. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients[J]. *Respir Med*, 2014, 108(4):600-608. DOI:10.1016/j.rmed.2013.12.014.
- [65] Jo YS, Yoon HI, Kim DK, et al. Comparison of COPD Assessment Test and Clinical COPD Questionnaire to predict the risk of exacerbation[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 101-107. DOI: 10.2147/COPD.S149805.
- [66] Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, et al. Differential effect of modified Medical Research Council dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD[J]. *Chest*, 2015, 148 (1):159-168. DOI:10.1378/chest.14-2449.
- [67] Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-minute-walk distance test as a chronic obstructive pulmonary disease stratification tool. Insights from the COPD biomarker qualification consortium[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194 (12): 1483-1493. DOI: 10.1164/rccm.201508-1653OC.
- [68] Spruit MA, Polkey MI, Celli B, et al. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2012, 13(3): 291-297. DOI:10.1016/j.jamda.2011.06.009.
- [69] Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (3): 324-330. DOI: 10.1164/rccm.201605-1014OC.
- [70] Sakae TM, Pizzichini MM, Teixeira PJ, et al. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Bras Pneumol*, 2013, 39 (3): 259-271. DOI: 10.1590/S1806-37132013000300002.
- [71] Westerik JA, Metting EI, van Boven JF, et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD[J]. *Respir Res*, 2017, 18 (1):31. DOI:10.1186/s12931-017-0512-2.
- [72] Hoge SP, Tudorache E, Fildan AP, et al. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(3):183-197. DOI:10.1111/crj.13129.
- [73] Laurin C, Moullec G, Bacon SL, et al. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (9):918-923. DOI:10.1164/rccm.201105-0939PP.
- [74] 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. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
- [75] 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理撰写组. 慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素规范管理专家共识(2021 版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(12):1054-1063. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210802-00543.
- [76] Miller BE, Tal-Singer R, Rennard SI, et al. Plasma fibrinogen qualification as a drug development tool in chronic obstructive pulmonary disease. Perspective of the chronic obstructive pulmonary disease biomarker qualification consortium[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (6): 607-613. DOI: 10.1164/rccm.201509-1722PP.
- [77] Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *JAMA*, 2013, 309 (22): 2353-2361. DOI:10.1001/jama.2013.5732.
- [78] 宫玉翠,陈洁雅,李平东,等.慢性呼吸疾病肺康复护理专家共识[J]. *中华护理杂志*, 2020, 55(5):709-710. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2020.05.013.
- [79] Rysø CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1):154. DOI: 10.1186/s12890-018-0718-1.
- [80] Cecins N, Geelhoed E, Jenkins SC. Reduction in hospitalisation following pulmonary rehabilitation in patients with COPD[J]. *Aust Health Rev*, 2008, 32(3):415-422. DOI:10.1071/ah080415.
- [81] Ko FW, Tam W, Siu E, et al. Effect of short-course exercise training on the frequency of exacerbations and physical activity in patients with COPD: a randomized controlled trial[J]. *Respirology*, 2021, 26(1):72-79. DOI: 10.1111/resp.13872.
- [82] 张继华,张丽琼,杨耀鹏,等.营养和心理干预联合肺康复训练操对慢阻肺患者的疗效[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (2):110-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.006.
- [83] Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Balcells E, et al. Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(5):1281-1289. DOI: 10.1183/13993003.01699-2014.
- [84] Li Y, Qian H, Yu K, et al. The long-term maintenance effect of remote pulmonary rehabilitation via social media in COPD: a randomized controlled trial[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 1131-1142. DOI: 10.2147/COPD.S360125.
- [85] Bernocchi P, Vitacca M, La Rovere MT, et al. Home-based telerehabilitation in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a randomised controlled trial[J]. *Age Ageing*, 2018, 47(1):82-88. DOI: 10.1093/

- ageing/afx146.
- [86] Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(12): 869-878. DOI: 10. 7326/0003-4819-149-12-200812160-00006.
- [87] Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, et al. Prevalence of influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients and impact on the risk of severe exacerbations[J]. *Arch Bronconeumol*, 2016, 52(2): 88-95. DOI:10. 1016/j. arbres. 2015. 09. 001.
- [88] Bao W, Li Y, Wang T, et al. Effects of influenza vaccination on clinical outcomes of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101337. DOI: 10. 1016/j. arr. 2021. 101337.
- [89] 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(1): CD001390. DOI:10. 1002/14651858. CD001390. pub4.
- [90] Fekete M, Pako J, Nemeth AN, et al. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients in association with the occurrence of acute exacerbations[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(8): 4233-4242. DOI:10. 21037/jtd-20-814.
- [91] Masseria C, Krishnarajah G. The estimated incidence of pertussis in people aged 50 years old in the United States, 2006-2010[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 534. DOI: 10. 1186/s12879-015-1269-1.
- [92] Huang H, Zhu T, Gao C, et al. Epidemiological features of pertussis resurgence based on community populations with high vaccination coverage in China[J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(9): 1950-1956. DOI: 10. 1017/S095026881400260X.
- [93] Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 1811-1823. DOI: 10. 21037/jtd-20-1914.
- [94] Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, et al. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 1195-1205. DOI:10. 2147/COPD. S159666.
- [95] Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(21): 2177-2186. DOI:10. 1001/jama. 2017. 4451.
- [96] Lambert AA, Putcha N, Drummond MB, et al. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD[J]. *Chest*, 2017, 151(1): 68-77. DOI: 10. 1016/j. chest. 2016. 08. 1432.
- [97] Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6): 1504-1520. DOI:10. 1183/09031936. 00070914.
- [98] Hurst JR, Han MK, Singh B, et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 213. DOI: 10. 1186/s12931-022-02123-5.
- [99] Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, et al. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(4 Pt 1): 1239-1245. DOI: 10. 1164/ajrccm. 162. 4. 9912016.
- [100] Ferreira IM, Brooks D, White J, et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD000998. DOI:10. 1002/14651858. CD000998. pub3.
- [101] Rafiq R, Alewa FE, Schrumpf JA, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 116(2): 491-499. DOI: 10. 1093/ajcn/nqac083.
- [102] Vanfleteren L, Ullman A, Nordenson A, et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: thinking out of the box[J]. *ERJ Open Res*, 2019, 5(1): 00185-2018. DOI: 10. 1183/23120541. 00185-2018.
- [103] Lipworth BJ, Collier DJ, Gon Y, et al. Improved lung function and patient-reported outcomes with co-suspension delivery technology glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a randomized phase III study conducted in Asia, Europe, and the USA[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2969-2984. DOI: 10. 2147/COPD. S171835.
- [104] Criner GJ, Martinez FJ, Aaron S, et al. Current controversies in chronic obstructive pulmonary disease. A report from the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Scientific Committee[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2019, 16(1): 29-39. DOI:10. 1513/AnnalsATS. 201808-557PS.
- [105] Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(8): CD006826. DOI:10. 1002/14651858. CD006826. pub2.
- [106] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(1): 35-48. DOI: 10. 1056/NEJMoa1916046.
- [107] Sicras Mainar A, Huerta A, Navarro Artieda R, et al. Economic impact of delaying initiation with multiple-inhaler maintenance triple therapy in Spanish patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 2121-2129. DOI: 10. 2147/COPD. S211854.
- [108] Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, et al. Improvements in lung function with budesonide/glycopyrrolate/formoterol

- fumarate metered dose inhaler versus dual therapies in patients with COPD: a sub-study of the ETHOS trial[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2021, 15: 17534666211034329. DOI: 10.1177/17534666211034329.
- [109] Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 REPORT)[R]. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>.
- [110] Miravittles M, Calle M, Molina J, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: updated pharmacological treatment of stable COPD[J]. *Arch Bronconeumol*, 2022, 58(1): 69-81. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.03.005.
- [111] Rabe KF, Calverley P, Martinez FJ, et al. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1): 1700158. DOI: 10.1183/13993003.00158-2017.
- [112] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3): 187-194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
- [113] Vermeersch K, Gabrovska M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): 857-868. DOI: 10.1164/rccm.201901-0094OC.
- [114] 《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组. 慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(24): 2947-2959. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0384.
- [115] Soler M, Mütterlein R, Cozma G, et al. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiration*, 2007, 74(1): 26-32. DOI: 10.1159/000093933.
- [116] 支气管扩张症专家共识撰写协作组, 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(4): 311-321. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00717.
- [117] 中国医学装备协会呼吸病学专委会吸入治疗与呼吸康复学组, 中国慢性阻塞性肺疾病联盟. 稳定期慢性气道疾病吸入装置规范应用中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(4): 241-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.04.001.
- [118] Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 10. DOI: 10.1186/s12931-017-0710-y.
- [119] Ahn JH, Chung JH, Shin KC, et al. Critical inhaler handling error is an independent risk factor for frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: interim results of a single center prospective study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 2767-2775. DOI: 10.2147/COPD.S234774.
- [120] Molimard M, Raherison C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(2): 1601794. DOI: 10.1183/13993003.01794-2016.
- [121] López-Campos JL, Quintana Gallego E, Carrasco Hernández L. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1503-1515. DOI: 10.2147/COPD.S170848.
- [122] Kim JA, Lim MK, Kim K, et al. Adherence to inhaled medications and its effect on healthcare utilization and costs among high-grade chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(4): 333-340. DOI: 10.1007/s40261-017-0612-2.
- [123] Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD[J]. *Thorax*, 2009, 64(11): 939-943. DOI: 10.1136/thx.2009.113662.
- [124] Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2016, 29(2): 142-152. DOI: 10.1089/jamp.2015.1212.
- [125] 孟玮玮, 崔亚楠, 罗丽娟, 等. 吸入药物依从性测试中文版的信效度研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(5): 423-430. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211108-00783.
- [126] Jansen EM, van de Hei SJ, Dierick B, et al. Global burden of medication non-adherence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma: a narrative review of the clinical and economic case for smart inhalers[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(6): 3846-3864. DOI: 10.21037/jtd-20-2360.
- [127] Bhutani M, Price DB, Winders TA, et al. Quality standard position statements for health system policy changes in diagnosis and management of COPD: a global perspective[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(6): 2302-2322. DOI: 10.1007/s12325-022-02137-x.
- [128] 慢性阻塞性肺疾病临床诊治实施规范专家组. 慢性阻塞性肺疾病临床诊治实施规范[J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(6): 401-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20211223-00939.

(收稿日期: 2022-10-30)

(本文编辑: 薛芳)