



· 证据 · 标准 · 指南 ·

【编者按】 1998 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）启动，其目标是基于已发表的优秀研究结果制定慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者评估、诊断、治疗等方面的全球管理推荐。自 2001 年第 1 版 GOLD 发布以来，历经多次全面修订。GOLD 2019 于 2018-11-07 发布，是 GOLD 2017 版的第 2 次修改。本次全面修订检索了 2017 年 1 月—2018 年 7 月发表的 COPD 相关文章，更新涉及 COPD 的危险因素、诊断、预防、稳定期及急性加重期的管理、药物治疗及非药物治疗等诸多方面。重点在于从“起始治疗”和“随访治疗”两个角度建立管理循环，对稳定期 COPD 患者的药物治疗路径进行了更为详细和明确的推荐，并纳入嗜酸粒细胞计数作为指导吸入糖皮质激素临床应用的生物标志物。学习 GOLD 2019 的更新内容，对临床实践和未来的研究探索，均有重要的指导意义。但是 GOLD 2019 同时也指出，虽然嗜酸粒细胞计数在基层大样本中具有重复性，但高阈值存在较大的变异度，目前对于预测个体未来急性加重风险的证据尚不充分。而且 GOLD 是依据循证医学证据而编写，应用到真实世界的 COPD 患者中，还需要进一步在真实世界进行验证。

慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2019：慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球策略解读

王晓娟^{1, 2*}，方向阳¹

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）2019 于 2018-11-07 发布，更新涉及慢性阻塞性肺疾病（COPD）的危险因素、诊断、预防、稳定期及急性加重期的管理、药物治疗及非药物治疗等诸多方面。重点在于对稳定期 COPD 患者的药物治疗路径从“起始治疗”和“随访治疗”两个角度建立管理循环，并纳入嗜酸粒细胞计数作为指导吸入糖皮质激素临床应用的生物标志物。本文旨在对 GOLD 2019 的重要更新内容进行介绍。

【关键词】 肺疾病，慢性阻塞性；起始治疗；随访治疗；嗜酸粒细胞

【中图分类号】 R 563.9 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.064

王晓娟，方向阳. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2019：慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球策略解读 [J]. 中国全科医学, 2019. [Epub ahead of print]. [www.chinagp.net]

WANG X J, FANG X Y. Interpretation of the global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2019 by GOLD [J]. Chinese General Practice, 2019. [Epub ahead of print].

Interpretation of the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2019 by GOLD

WANG Xiaojuan^{1, 2*}, FANG Xiangyang¹

1. General Department, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

2. Beijing Institute of Respiratory Diseases, Beijing 100020, China

*Corresponding author: WANG Xiaojuan, Chief physician; E-mail: xjwang730715@sina.com

【Abstract】 The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2019 Report) was released on November 7, 2018. The updates of the report involve the risk factors, diagnosis, prevention of COPD, management of stable COPD, management of exacerbations, and pharmacological and non-pharmacological treatments. The report focuses on revising algorithms for the initiation and follow-up management of pharmacological treatment of stable COPD according to the individualized assessment of symptoms and exacerbations. It also emphasizes the use of peripheral blood eosinophil counts as a biomarker to guide the use of inhaled corticosteroid therapy for exacerbation prevention. Here is an interpretation of the report.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Initial management; Follow-up management; Eosinophil

基金项目：北京市属医院科研培育计划项目（PX2018014）

1. 100020 北京市，首都医科大学附属北京朝阳医院综合科

2. 100020 北京市，北京呼吸疾病研究所

*通信作者：王晓娟，主任医师；

E-mail: xjwang730715@sina.com

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是全球范围内发病率和死亡率最高的疾病之一^[1-2]。1998 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD）启动，其目标是根

据已发表的优秀研究结果制定 COPD 的全球管理推荐。自 2001 年第 1 版 COPD 诊断、治疗及预防全球策略发布以来, 历经多次全面修订。GOLD 2019 于 2018-11-07 发布, 是 GOLD 2017 版的第 2 次修改。本次全面修订检索了 2017 年 1 月—2018 年 7 月发表的 COPD 相关文章, 新增文献 66 篇, 其中 5 篇是来自中国学者的研究, 1 篇为中国学者参与的国际多中心研究。本次更新涉及 COPD 的危险因素、诊断、预防、稳定期及急性加重期的管理、药物治疗及非药物治疗等诸多方面。重点在于从“起始治疗”和“随访治疗”两个角度建立管理循环, 对稳定期 COPD 患者的药物治疗路径进行了更为详细和明确的推荐, 并纳入嗜酸粒细胞计数作为指导吸入糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 临床应用的生物标志物。本文对 GOLD 2019 的重要更新内容进行介绍。

1 COPD 定义及概述

COPD 的定义与 2018 版 GOLD 一致: 其是一种常见的、可以预防和治疗的疾病, 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。在发病机制方面, 仍然强调炎症是 COPD 疾病进展的核心机制, 会导致肺结构性变化, 小气道狭窄和肺实质破坏, 最终导致肺泡与小气道的附着受到破坏, 降低肺弹性回缩能力。GOLD 2019 新增了关于 COPD 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 (HIV) 感染及基因多态性。

1.1 更新疾病危险因素

1.1.1 室内生物燃料与 COPD 木柴、动物粪便、作物秸秆和煤在明火燃烧或使用功能不良炉灶时, 可能导致非常高水平的室内空气污染。有越来越多的证据表明: 在许多发展中国家, 室内烹饪时使用的现代和传统生物燃料暴露可能会使女性易患 COPD。一项纳入 24 项相关研究、共计 19 099 例患者的荟萃分析显示: 暴露于生物燃料的个体罹患 COPD 的可能性是非暴露者的 1.38 倍 [95%CI (1.28, 1.57)]。生物燃料与慢性支气管炎显著相关 [OR=2.11, 95%CI (1.70, 2.52)]; 横断面研究和病例对照研究的合并 OR 值分别为 1.82 [95%CI (1.54, 2.10)] 和 1.05 [95%CI (0.81, 1.30)] [3]。目前全球近 30 亿人使用生物物质和煤炭作为主要的能源来源烹饪、加热、以及满足其他方面家庭的需求, 所以全球人口疾病风险非常大 [4]。因此, 制定消除能源贫困的政策将有力地减轻全球, 特别是女性罹患慢性呼吸道疾病的负担。

1.1.2 社会经济地位与 COPD 研究表明, 贫穷与气流受限密切相关 [5]。低社会经济状态与 COPD 患病风险增加密切相关 [6-7]。但目前还不能明确这是否与低社会经济人群暴露在室内和室外空气污染、拥挤、营养不良、感染、或其他低社会经济地位相关因素有关。在一项来自 11 个国家的 12 个地区, 年龄 ≥ 40 岁的成年人 ($n=9\ 255$) 参与的 COPD 横断面研究中, 使用基于家庭资产的财富评分 (0~10 分) 来评估贫困程度, 分数越低说明贫困程度越严重。研究显示, 校正年龄和性别后, 财富评分每增加 1 分, 第 1 秒用力呼气末容积占用力肺活量的百分比 (FEV₁/FVC) 增加 0.36% (绝对变化) [95%CI (0.22, 0.49)], $P<0.001$ 。校正其他混杂因素后比值降低到 0.23% [95%CI (0.11, 0.34)], $P<0.001$ 。说明较低的社会经济地位与 COPD 的患病风险增加相关 [5]。

1.1.3 HIV 感染与 COPD 有证据表明, 相比 HIV 阴性人群, HIV 感染患者发生 COPD 的风险显著增高。一项纳入 11 个研究的荟萃分析显示 HIV 感染组患者的 COPD 患病率显著高于 HIV 阴性的对照组 [合并 OR=1.14, 95%CI (1.05, 1.25), I²=63.5%] [8]。提示临床应关注 HIV 感染者 COPD 的诊断和治疗, 在抗 HIV 治疗的同时还应强调戒烟和 COPD 的规范化治疗。

1.1.4 谷胱甘肽 S-转移酶基因 M1 (GSTM1) 和 T1 (GSTT1) 多态性与 COPD 的发生风险 一项来自中国的荟萃分析发现, GSTM1 和 GSTT1 缺失基因型显著增加 COPD 的发生风险 [GSTM1: OR=1.52, 95%CI (1.31, 1.77); GSTT1: OR=1.28, 95%CI (1.09, 1.50)]; 种族亚组分析发现, GSTM1 缺失基因多态性与所有种族的 COPD 易感性密切相关, 而 GSTT1 缺失基因多态性仅与亚洲 COPD 患者相关; 联合 GSTM1/GSTT1 缺失基因型进一步增加了 COPD 易感性 [OR=1.42, 95%CI (1.21, 1.66)] [9]。目前还需要进一步扩大研究人群验证此荟萃分析的结论。

2 疾病诊断和初始评估的更新

COPD 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 COPD 预测模型和邮寄筛查问卷的方式可有助于 COPD 病例的筛查。由于大量的 COPD 患者分散在基层医疗机构就诊, 因此通过上述方法可以提高 COPD 在基层医疗机构实践中的诊断率, 是值得借鉴的好方法。GOLD 2019 COPD 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、合并症等。依据患者的症状、急性加重发生风险将患者分为 A、B、C、D 四组。

对于有 COPD 相关症状（呼吸困难、慢性咳嗽、咳痰）和 / 或危险因素的患者，及时进行肺功能检查仍然是 COPD 的主要检测方法。应用支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC < 0.70$ 可以确认存在持续气流受限。但没有数据表明，通过肺功能检查筛选出的无显著症状的 COPD 患者能够有效地指导决策或改善 COPD 患者的预后^[10]。GOLD 倡议在有症状和 / 或危险因素的人群中开展肺功能检查，但不提倡把肺功能检查作为普遍人群的筛查手段。

2.1 基于基层医疗机构的电子健康记录 COPD 风险评分有助于 COPD 的筛查 一项基于英国初级保健机构电子健康记录的常规数据显示，2 398 例年龄为 40~79 岁，之前没有被诊断为 COPD 的受试者，接受邮政筛查问卷，对于填报有慢性呼吸道症状者采用肺功能进行风险评估。问卷评分模型包含年龄、吸烟状况、呼吸困难、处方沙丁胺醇和处方抗生素情况。COPD 被定义为存在的相关症状及应用支气管扩张剂后 FEV_1/FVC 低于正常值下限。使用来自初级保健机构电子健康记录常规数据的新风险评分可以识别未确诊的、但存在症状的 COPD 高危患者^[11]。这一评分可与临床信息系统相结合，帮助基层保健医生及时发现 COPD 患者。

2.2 初级医疗保健机构主动发放 COPD 筛查问卷，也是一种有效的识别未确诊 COPD 患者的方式 在英国开展的一项多中心聚类随机对照试验纳入 74 818 例年龄为 40~79 岁、先前未被诊断为 COPD 的吸烟者，受试者随机 1:1 被分为有针对性的系统性筛查组（32 789 例）和常规照护组（42 029 例）。有针对性的系统筛查组又进一步分为机会病例筛查组（15 387 例，接受全科医生的筛选问卷）和主动病例筛查组（15 378 例，全科医生筛查问卷 + 邮寄问卷）。有呼吸道症状的患者受邀做肺功能检查。主要终点是 1 年内被诊断为 COPD 的百分比。研究发现有针对性的病例发现组比常规照护组能发现更多的 COPD 患者（前者为 4%，后者为 1%），校正 OR 值为 7.45 [95%CI (4.80, 11.55)]， $P < 0.000 1$ 。其中主动病例筛查组新诊断 COPD 患者 822 例（5%），机会病例筛查组新诊断 COPD 379 例（2%），OR 值为 2.34 [95%CI (2.06, 2.66)]， $P < 0.000 1$ 。且主动病例筛查组的花费较机会病例筛查组更低，每例费用分别为 333 英镑和 376

英镑^[10]。因此，基层医疗保健机构邮寄筛查问卷进行系统主动病例筛查是识别未诊断 COPD 患者的有效方法。

3 疾病预防和维持治疗的更新

更新要点：支气管扩张剂仍然是 COPD 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 COPD 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 COPD 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 COPD 患者 FEV_1 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（Beclomethasone+Formoterol+Glycopyrronium）。

3.1 新增了关于血嗜酸粒细胞计数的章节，纳入血嗜酸粒细胞计数作为指导 ICS 临床应用的生物标志物

GOLD 2019 在第三章中专门增加了一节关于血嗜酸粒细胞计数的内容，提出了血嗜酸粒细胞计数的界值及其在指导治疗中的价值。一些最近的研究表明，血嗜酸粒细胞计数作为生物标志物可以帮助医生预测在常规支气管扩张剂治疗的基础上添加 ICS 治疗是否能够减少 COPD 急性加重方面获益^[13-18]。较低血嗜酸粒细胞计数患者应用 ICS 无效果或者效果很小，较高嗜酸粒细胞计数患者应用 ICS 可以起到很好的效果。研究数据表明，血液嗜酸粒细胞计数 < 100 个/ μl ，含有 ICS 的治疗方案对预防急性加重无影响，血嗜酸粒细胞计数为 125 个/ μl 可以用来识别患者 ICS 治疗获益的可能性。血嗜酸粒细胞计数的阈值 > 300 个/ μl 可以用来识别患者 ICS 治疗最大获益的可能性。建议医生根据血嗜酸粒细胞计数决定诊疗方案的选择。但 GOLD 2019 同时也指出，虽然血嗜酸粒细胞计数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。

3.2 更新了肺康复和患者自我管理部分内容 肺康复对于 COPD 患者获益很大，可以改善气促、改

善健康状况、提高运动耐量。康复干预（内容、范围、频率和强度）应该是个性化的，使个人功能获益最大化。肺康复治疗可以用于大多数 COPD 患者，在中到重度患者中获益最明显，即使存在高碳酸血症的呼吸衰竭患者也能从康复治疗中获益^[19-22]。有证据表明，标准化家庭肺康复计划能够改善 COPD 患者的呼吸困难^[23]。康复治疗也面临很多挑战。系统回顾显示患者自我管理可以改善 COPD 患者的结局。最近 Cochrane 综述显示，COPD 自我管理干预措施（包括针对疾病恶化行动计划）可以降低呼吸相关住院率和改善健康相关生活质量^[24]。两个独立的、精心设计的研究（the COMET^[25] and the PIC-COPD^[26]）表明综合管理与自我管理干预措施对减少死亡率有潜在影响。

3.3 疫苗在 COPD 患者中的应用 推荐 ≥ 65 岁的老年患者注射 13 价肺炎球菌联合疫苗（PCV13）和 23 价肺炎球菌多糖疫苗（PPSV23），PPSV23 也推荐用于有慢性心力衰竭等合并症的 COPD 患者。

一项通过系统综述纳入 12 项 COPD 患者注射疫苗的随机研究显示：尽管没有证据显示注射疫苗能够减少明确的肺炎球菌肺炎（相对少见）的发生风险，但接种多价肺炎球菌疫苗可以显著降低患者感染社区获得性肺炎的风险。疫苗免疫能够降低 COPD 急性加重的可能性，中等质量的证据提示 COPD 患者接种肺炎球菌疫苗能够获益。但现有证据尚不足以比较不同类型肺炎球菌疫苗的差异^[27]。

3.4 LABA+LAMA 在 COPD 患者中的应用 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 治疗能够显著改善患者 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、急性加重风险及嗜酸粒细胞计数等指标来决定。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、茆达特罗/格隆溴铵等。临床医生治疗决策时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 茆达特罗+格隆溴铵 大多数关于 LABA+LAMA 联合用药研究的对象均是非频繁急性加重 COPD 患者。研究发现，相比单用长效支气管扩张剂，长效支气管扩张剂联合治疗对于预防 COPD 急性加重更有效^[28]。对于有急性加重病史的 COPD 患者，

联合应用茆达特罗、格隆溴铵较单用格隆溴铵可以降低 12% 中度至重度 COPD 患者的急性加重^[28]。

3.4.2 噻托溴铵+奥达特罗 DYNAGITO 研究发现，相比单用 LABA，LABA+LAMA 联合治疗并不能像预期的那样有效减少 COPD 患者急性加重发生。研究筛选 51 个国家 9 009 例患者，招募其中 7 880 例患者，平均 FEV₁ 占预计值的 44.5%，3 939 例接受噻托溴铵+奥达特罗治疗，3 941 例接受噻托溴铵治疗。接受噻托溴铵+奥达特罗治疗组 COPD 中度至重度急性加重比例低于单用噻托溴铵组，但是没有达到 $P<0.01$ 的目标值。两组间不良事件比例相似^[29]。另一些研究发现，对于有急性加重病史的 COPD 患者，相比 ICS+LABA 联合治疗，LABA+LAMA 能更有效减少 COPD 急性加重的发生。1 680 例患者吸入茆达特罗+格隆溴铵，1 682 例患者吸入沙美特罗+氟替卡松，在降低每年 COPD 急性加重方面，吸入茆达特罗+格隆溴铵不仅显示非劣效，而且效果优于沙美特罗+氟替卡松，可以降低 11% 急性加重 [$RR=0.89$, 95% CI (0.83, 0.96), $P=0.003$]^[30]。

3.5 吸入 ICS+长效 β_2 -受体激动剂 一项针对有急性加重风险的 COPD 患者（过去 1 年中有 ≥ 2 次急性加重和 / 或 1 次住院）的研究发现，在血嗜酸粒细胞水平的患者中，相比 LABA+LAMA，ICS+LABA 能更有效减少急性加重发生率^[13]。对于中度 COPD 患者，相比安慰剂或单用维拉特罗，单用糠酸氟替卡松或糠酸氟替卡松+维拉特罗更能减缓 FEV₁ 的下降速率，平均每年为 9 ml^[31]。

研究显示，嗜酸粒细胞计数是预测布地奈德/福莫特罗降低 COPD 急性加重的独立预测因子。当嗜酸粒细胞计数 $\geq 0.10 \times 10^9/L$ 时，与单用福莫特罗相比，布地奈德/福莫特罗能显著降低急性加重年发生率 [$RR=0.75$, 95% CI (0.57, 0.99), $P=0.015$]^[14]。

3.6 吸入 ICS+长效 β_2 -受体激动剂+长效抗胆碱能药物三联治疗 ICS+LABA+LAMA 三联吸入治疗较 ICS+LABA、LABA+LAMA 及 LAMA 单药治疗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 指出：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 研究纳入 2 691 例吸入支气管扩张剂前 FEV₁ $\leq 50\%$ 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 COPD 评估测试评分（CAT） ≥ 10 分的 COPD 患者，随机接受噻托溴铵 18 μg 、1 次/d（1 074 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（1 077 例），倍氯米松 100 μg + 福莫特罗 6 μg + 噻托溴铵 18 μg 、1 次/d（538 例），主要终点为中重度急性加重率。结果显示与单用 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^[18]。IMPACT 研究显示与氟替卡松+维兰特罗（ICS+LABA）相比，氟替卡松+维兰特罗+茚地那韦显著降低年中重度急性加重率 15%；与茚地那韦+维兰特罗（LABA+LABA）相比，氟替卡松+维兰特罗+茚地那韦显著降低年中重度急性加重率 25%。与 ICS+LABA 或 LABA+LABA 相比，三联治疗可显著降低 COPD 急性加重风险^[13]。

3.7 白三烯受体拮抗剂在 COPD 患者中的应用 GOLD 指出不推荐 COPD 患者常规应用白三烯受体拮抗剂（leukotriene receptor antagonists, LTRA），如果合并哮喘 COPD 重叠（asthma-COPD overlap, ACO）、过敏性鼻炎等，则可以考虑使用。

4 更新稳定期 COPD 的管理

稳定的 COPD 的管理策略应主要基于症状的个性化评估和未来急性加重的风险评估。鼓励和支持所有吸烟者戒烟。主要的治疗目标是减少症状及未来急性加重的风险。管理策略并不局限于药物治疗，应该以适当非药物干预措施作为补充。GOLD 2019 从“起始治疗”和“随访管理”两个角度，对稳定期 COPD 的药物治疗路径进行了更为详尽和明确的推荐。初始药物治疗和随访管理路径已经修订。新的路径旨在提高清晰度，并整合最新进展。更新了文字内容以及纳入最新的 RCT 来源的证据。

4.1 根据患者的症状和急性加重风险来进行个体化评估，制定相应的起始药物治疗方案 根据 A、B、C、D 组个体化评估症状和急性加重风险的 COPD 初始治疗药物管理路径如下。但在新诊断的 COPD 患者中目前缺少支持初始用药策略的高质量的证据。此方案旨在尝试基于最佳的现有证据提供临床指导。需明确：所有患者需处方短效支气管扩张剂作为急救药物按需使用。

A 组患者（症状少，低风险患者）：根据药物改善患者呼吸困难的实际效果，给予短效或长效支气管扩张剂。如有效则进行维持治疗。

B 组患者（症状多，低风险患者）：推荐起始用

药为长效支气管扩张剂（LAMA 或 LABA），效果优于按需使用的短效支扩剂。目前无证据支持在 B 组患者中哪类长效支气管扩张剂作为起始治疗药物能够更好地缓解症状，具体药物选择应根据患者对症状缓解程度的感受。若患者存在严重呼吸困难，双支气管扩张剂可作为起始用药。B 组患者常存在多种合并症，需要综合考虑患者可能存在的、对症状和预后有影响的共患病。

C 组患者（症状少，高风险患者）：C 组患者的起始用药推荐长效支气管扩张剂单药治疗，推荐 LAMA。原因在于在两项头对头研究中显示 LAMA（噻托溴铵）预防急性加重优于 LABA。

D 组患者（症状多，高风险患者）：总体来说，LAMA 能有效缓解呼吸困难、减少急性加重，D 组患者可选择 LAMA 单药作为起始用药。对于症状严重的患者（CAT ≥ 20 分），尤其是呼吸困难和/或运动严重受限的患者，双支气管扩张剂可作为起始治疗用药。以患者报告结局为主要终点的研究表明双支扩剂治疗效果优于其单组分治疗。但双支扩剂较 LAMA 单药治疗在预防急性加重方面的优势未被诸多研究一致性地证明，因此起始治疗选择双支气管扩张剂应基于患者的症状。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）、血嗜酸粒细胞计数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 、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 实施初始药物治疗后，患者应定期接受评估以了解：患者是否达到了治疗目标，治疗中是否存在任何障碍。根据回顾患者对起始治疗的反应，调整药物治疗方案。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（见图 1）。

4.3 COPD 随访期药物治疗 GOLD 2019 提出 COPD 的随访治疗应基于患者的症状（呼吸困难/活动受限）和急性加重的管理，但是指南并不建议治疗方案完全依赖于患者诊断时的 GOLD 分组情况。

可以看到在随访治疗路径中，支气管扩张剂（单支气管扩张剂/双支气管扩张剂）是缓解呼吸困难的核

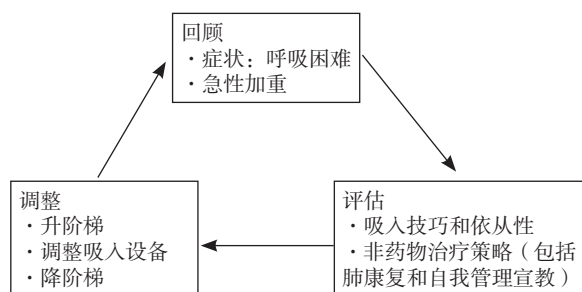


图1 COPD 治疗循环

Figure 1 Strategy loop diagram for the management of COPD

的患者,除了特定表型(嗜酸性粒细胞 $\geq 300/\mu\text{l}$ 或嗜酸性粒细胞 $\geq 100/\mu\text{l}$ 且发生 ≥ 2 次中度急性加重/1次住院)转换为ICS+LABA,其他患者均推荐升级至双支气管扩张剂。对于ICS疗效不明确或出现不良反应的患者,均可考虑转换为双支气管扩张剂,无论是接受的是ICS+LABA或三联疗法治疗。

GOLD 2019 关于随访治疗的推荐如下: (1) 呼吸困难: ①对于使用长效支气管扩张剂单药治疗仍存在呼吸困难或运动受限的患者,推荐双支气管扩张剂。如果升级后未能改善症状,则推荐降级至单药治疗。需要考虑转换吸入装置或药物。②对于使用ICS+LABA治疗的基础上仍存在呼吸困难或运动受限的患者,推荐升级至三联药物治疗。③在以下情况下可考虑由ICS+LABA治疗转换为双支气管扩张剂治疗: ICS用于无急性加重史患者的症状治疗、ICS治疗效果不佳、出现ICS的不良反应需要停药的患者。④在任何情况下,均应当探究并恰当治疗其他原因(非COPD)引起的呼吸困难。吸入技术和依从性差应被纳入导致疗效不佳的可能原因。(2) 急性加重: ①对于使用长效支气管扩张剂单药治疗后发生急性加重的患者,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/疑似哮喘的患者。嗜酸性粒细胞可用于识别可能从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,嗜酸性粒细胞 $\geq 300/\mu\text{l}$ 可帮助识别更易从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,嗜酸性粒细胞阈值为 $\geq 100/\mu\text{l}$,因为ICS在频繁/重度急性加重的患者中疗效更为明确。②对于接受双支气管扩张剂治疗后发生急性加重的患者,根据嗜酸性粒细胞推荐以下两种方案:升级至三联疗法:嗜酸性粒细胞 $\geq 100/\mu\text{l}$ 的患者添加ICS可能有获益,嗜酸性粒细胞水平越高,疗效越好。若嗜酸性粒细胞 $<100/\mu\text{l}$,添加罗氟司特或阿奇霉素。③对于接受

ICS+LABA治疗后发生急性加重的患者,推荐升级至三联疗法。在以下情况下可考虑转换为双支气管扩张剂: ICS治疗效果不佳,出现ICS不良反应需要停药时。对于接受三联疗法治疗后发生急性加重的患者,可考虑以下方案:添加罗氟司特:针对 $\text{FEV}_1 < 50\%$ 和有慢性支气管炎的患者,特别是近1年至少有1次急性加重住院的患者;加用大环内酯类抗生素:阿奇霉素的证据最强,尤其是对于目前非吸烟的患者可减少其病情的急性加重,但需要考虑细菌耐药的产生;降级治疗、停用ICS:当出现激素相关不良反应(如肺炎)或疗效不佳的情况下,应考虑停用ICS。嗜酸性粒细胞 $\geq 300/\mu\text{l}$ 的患者在撤除ICS后发生急性加重的风险最高,因此需要严密监测以防急性加重复发。

4.4 GOLD 2019 首次提出了COPD升/降级治疗的策略 GOLD 2019指出应基于患者的临床症状和治疗反应考虑进行升阶梯或降阶梯治疗,采纳基于已有的有效性和安全性数据制作的升级和降级策略。应当随时评估升级治疗的反馈,而在缺乏临床获益和/或出现不良反应时可能也需考虑降级治疗。对于在接受治疗后症状缓解、可能仅需较少药物即可控制病情的COPD患者,也可以考虑降级治疗。对于调整了治疗方案的患者,尤其是降级治疗的,应该进行严密的医疗监护。升级治疗尚未被系统性地验证,降级治疗的研究有限且仅限于ICS。

4.5 本次指南就GOLD各组(A、B、C和D组)的治疗、非药物治疗、支气管镜和外科手术治疗进行了修订 COPD患者非药物治疗包括: GOLD各组(A、B、C和D组)均应该戒烟,推荐躯体活动锻炼,根据各地区指南推荐情况注射流感疫苗、肺炎疫苗,对于B、C和D组应予以肺康复治疗。相关的Meta分析发现,单纯运动训练,或同时添加活动咨询,能够显著提高COPD患者的体力活动水平^[32]。研究显示吸气肌训练能够增加吸气肌肉的力量^[33],但当这种训练添加到一个全面的肺康复计划中时,这种力量的增加与躯体功能改善、呼吸困难减轻或生活质量改善并不一致^[34-36]。

对营养不良患者予以营养支持治疗。严重静息低氧血症患者建议长期氧疗。对于稳定期COPD患者,静息或运动导致的氧饱和度降低不常规推荐长期氧疗。然而评估患者是否氧疗还要考虑患者个人因素。

按照标准选定的上叶肺气肿患者可以考虑肺减容手术(A类证据)。在进展性肺气肿患者,可以考虑

经内镜肺减容干预(B类证据)。对于严重 COPD 患者(进展性疾病, BODE 评分 7~10 分, 不适宜肺减容术), 至少符合以下条件之一, 可以考虑肺移植: COPD 加重伴有急性高碳酸血症住院史($\text{PCO}_2 \geq 50$ mm Hg)、肺动脉高压和/或肺心病无论是否氧疗、 $\text{FEV}_1 < 20\%$ 伴有 $\text{DLCO} < 20\%$ 或均匀分布的肺气肿(C类证据)。

5 更新 COPD 急性加重期的管理

更新要点: COPD 急性加重是指呼吸道症状的急剧恶化, 导致需要额外的治疗。急性加重的病因常是呼吸道感染。COPD 的急性加重对健康状况产生严重影响, 应该教育患者使其认识到这一重要性, 并及时寻求专业治疗。

80% 的急性加重患者可通过门诊治疗好转。建议患者吸入速效 β_2 -受体激动剂联合或不联合速效抗胆碱能类支气管扩张剂治疗 COPD 急性加重的初始方案。长效支气管扩张剂作为维持期治疗在患者出院前尽早使用。全身激素可以改善患者肺功能、提高氧合, 缩短住院及恢复时间, 疗程不超过 5~7 d。当有感染依据时, 抗生素可使用 5~7 d, 减少复发及治疗失败, 缩短住院及恢复时间。无创机械通气可用于 COPD 的急性加重治疗。

GOLD 2019 中提及, 在雾化吸入支气管舒张剂的基础上, 雾化布地奈德可能是治疗某些患者急性加重的合适选择, 其可以提供和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经济成本问题。在上呼吸道感染发病时, 强化 ICS+LABA 联合治疗 10 d 可减少急性加重, 尤其是病情严重的患者^[37]。中国学者的关于雾化布地奈德对比静脉注射甲泼尼龙的研究首次被 GOLD 引用^[38]。该研究共纳入 410 例因 AECOPD 住院的患者, 随机分成雾化布地奈德及静脉注射甲泼尼龙两组, 研究结果显示, 两组在症状、肺功能及血气分析均无明显差异, 且雾化布地奈德组不良事件发生率更低^[38]。

最近的一项 RCT 指出, 门诊患者在口服激素的基础上加用多西环素, 并不能延长无急性加重间期^[39]。该研究纳入 301 例轻至重度 COPD 门诊患者, 既往 3 年内至少发生 1 次急性加重, 口服泼尼松龙 10 d 的基础上, 口服 7 d 多西环素或安慰剂, 研究终点为至下次急性加重的时间, 显示 RR 为 1.01 [95%CI (0.79, 1.31)]。

一项小规模 RCT 指出($n=29$), 6 周的经鼻高流量氧疗可降低存在高碳酸血症的稳定期 COPD 患者

高碳酸血症的情况, 同时改善健康相关生活质量^[40]。

一项纳入 120 例因急性高碳酸血症入院的 COPD 患者的 RCT 显示, 给予患者 NIV (无创通气), 病情好转后分为 2 组: 连续 3 d 夜间 NIV 组及直接停用 NIV 组。研究发现, 一旦患者的症状得到改善, 可以耐受 4 h 的自主呼吸, 即可以直接停用 NIV^[41]。

最近的一项 RCT 纳入 312 例 GOLD 2~4 级 COPD 患者, 分为常规照护组和远程监护组, 随访 9 个月, 研究显示, 对于 COPD 患者, 远程监护并不能降低住院率或急性加重发生率^[42]。

6 COPD 与合并症

这部分内容 GOLD 2019 并未作出更新, 要点如下:

(1) COPD 常合并其他疾病(合并症), 对预后有明显影响。且各种严重程度的 COPD 均可能有合并症, 合并症的存在有时会增加疾病的诊断困难。(2) 总体而言, 合并症的存在不应该改变 COPD 的治疗方案, 同时 COPD 也不能影响合并症的常规治疗。(3) 肺癌常见于 COPD 患者, 是 COPD 患者死亡的常见原因之一。(4) 心血管疾病是 COPD 最常见和最重要的合并症, 包括心力衰竭、缺血性心脏病、心律失常、外周血管疾病、高血压。(5) 骨质疏松症和抑郁/焦虑是 COPD 常见的、重要的合并症, 但经常被漏诊, 其常与不良的健康状况和疾病预后有关。(6) 胃食管反流增加 COPD 急性加重的风险, 且与较差的健康状况有关。(7) 当 COPD 是共病治疗计划的一部分时, 关注点应该在简化治疗方案及减少用药。

综上所述, GOLD 2019 更新涉及 COPD 的危险因素、诊断、预防、稳定期及急性加重期的管理、药物治疗及非药物治疗等诸多方面。特别是把稳定期 COPD 的长期管理分为初始治疗建议, 治疗后定期评估与调整治疗, 随访治疗。学习 GOLD2019 的更新内容, 对临床实践以及未来的研究探索, 将有重要的指导意义。

作者贡献: 王晓娟进行文献/资料收集, 撰写论文, 进行论文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理; 方向阳进行文献/资料整理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380 (9859): 2095-2128. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 61728-0.

- [2] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3 (11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- [3] SANA A, SOMDA S M A, 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): e000246. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000246.
- [4] ASSAD N A, BALMES J, MEHTA S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36 (3): 408-421. DOI: 10.1055/s-0035-1554846.
- [5] 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): 1601880. DOI: 10.1183/13993003.01880-2016.
- [6] BERAN D, ZAR H J, PERRIN C, et al. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (2): 159-170. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00004-1.
- [7] GERSHON A S, WARNER L, CASCAGNETTE P, et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9795): 991-996. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60990-2.
- [8] BIGNA J J, KENNE A M, ASANGBEH S L, 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): e193-202. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30451-5.
- [9] 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*, 2019, 95 (1): 53-62. DOI: 10.1111/cge.13373.
- [10] US Preventive Services Task Force (USPSTF), SIU A L, BIBBINS-DOMINGO K, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *JAMA*, 2016, 315 (13): 1372-1377. DOI: 10.1001/jama.2016.2638.
- [11] HAROON S, ADAB P, RILEY R D, et al. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the Target COPD score [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (6): 1602191. DOI: 10.1183/13993003.02191-2016.
- [12] JORDAN R E, 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]. *The Lancet Respir Med*, 2016, 4 (9): 720-730. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30149-7.
- [13] LIPSON D A, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
- [14] BAFADHEL M, PETERSON S, DE BLAS M A, 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.
- [15] SIDDIQUI S H, GUASCONI A, VESTBO J, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (4): 523-525. DOI: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
- [16] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
- [17] PASCOE S, LOCANTORE N, DRANSFIELD M T, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials [J]. *The Lancet Respir Med*, 2015, 3 (6): 435-442. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
- [18] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
- [19] ALISON J A, MCKEOUGH Z J, JOHNSTON K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines [J]. *Respirology*, 2017, 22 (4): 800-819. DOI: 10.1111/resp.13025.
- [20] LACASSE Y, BROUSSEAU L, MILNE S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002 (3): CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.
- [21] SAHIN H, NAZI I, VAROL Y, et al. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10 (5): 593-598. DOI: 10.1586/17476348.2016.1164041.
- [22] COULTAS D B, JACKSON B E, RUSSO R, et al. Home-based physical activity coaching, physical activity, and health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. Chronic obstructive pulmonary disease self-management activation research trial secondary outcomes [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15 (4): 470-478. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-308OC.
- [23] HORTON E J, MITCHELL K E, JOHNSON-WARRINGTON V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised noninferiority trial [J]. *Thorax*, 2018, 73 (1): 29-36. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208506.
- [24] LENFERINK A, BRUSSE-KEIZER M, VAN DER VALK P D, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8:

- Cd011682. DOI: 10.1002/14651858.CD011682.pub2.
- [25] KESSLER R, CASAN-CLARA P, KOEHLER D, et al. COMET: a multicomponent home-based diseasemanagement programme versus routine care in severe COPD [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51 (1): 1701612. DOI: 10.1183/13993003.01612-2017.
- [26] ROSE L, ISTANBOULIAN L, CARRIERE L, et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic
- [27] Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PICOPD+): a randomised controlled trial [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51 (1): 1701567. DOI: 10.1183/13993003.01567-2017.
- [28] WALTERS J A, TANG J N, POOLE P, et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1: CD001390. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
- [29] WEDZICHA J A, DECRAMER M, FICKER J H, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study [J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1 (3): 199-209. DOI: 10.1016/S2213-2600 (13) 70052-3.
- [30] CALVERLEY P M A, ANZUETO A R, CARTER K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (5): 337-344. DOI: 10.1016/S2213-2600 (18) 30102-4.
- [31] WEDZICHA J A, BANERJI D, CHAPMAN K R, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (23): 2222-2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
- [32] CALVERLEY P M A, ANDERSON J A, BROOK R D, 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. DOI: 10.1164/rccm.201610-2086OC.
- [33] LAHHAM A, MCDONALD C F, HOLLAND A E. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 3121-3136. DOI: 10.2147/COPD.S121263.
- [34] BEAUMONT M, FORGET P, COUTURAUD F, et al. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12 (7): 2178-2188. DOI: 10.1111/crj.12905.
- [35] CHARUSUSIN N, GOSSELINK R, DECRAMER M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD [J]. *Thorax*, 2018, 73 (10): 942-950. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211417.
- [36] CHUANG H Y, CHANG H Y, FANG Y Y, et al. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised experimental study [J]. *J Clin Nurs*, 2017, 26 (23/24): 4830-4838. DOI: 10.1111/jocn.13841.
- [37] BEAUMONT M, MIALON P, LE BER C, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51 (1): 1701107. DOI: 10.1183/13993003.01107-2017.
- [38] STOLZ D, HIRSCH H H, SCHILTER D, et al. Intensified therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists at the onset of upper respiratory 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. DOI: 10.1164/rccm.201709-1807OC.
- [39] 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. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.013.
- [40] VAN VELZEN P, TER RIET G, BRESSER P, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (6): 492-499. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17) 30165-0.
- [41] 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. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201706-425OC.
- [42] SELLARES J, FERRER M, ANTON A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50 (1): 1601448. DOI: 10.1183/13993003.01448-2016.
- [43] WALKER P P, POMPILIO P P, ZANABONI P, et al. Telemonitoring in chronic obstructive pulmonary disease (CHROMED). A randomized clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (5): 620-628. DOI: 10.1164/rccm.201712-2404OC.

(收稿日期: 2019-01-03; 修回日期: 2019-02-15)

(本文编辑: 贾萌萌)