

# 慢性阻塞性肺疾病急性加重评估及稳定期用药选择： 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2015 解读

李庆云， 过 依

(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸科, 上海 200025)

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 评估; 全球倡议

中图分类号:R735 文献标识码:A 文章编号:1671-2870(2015)03-0215-04

DOI:10.16150/j.1671-2870.2015.03.006

2015 版慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 全球倡议 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)<sup>[1]</sup> 根据 2014 年 1 月至 12 月期间新检索的 312 篇文献中 31 篇颇具影响力的研究成果所提供的循证医学依据, 在 2014 版的基础上进行了修改, 特别是对于 COPD 急性加重 (acute exacerbation of COPD, AECOPD) 的评估、预后影响因素及药物治疗预防作用的最新进展作了详尽的阐述。

## AECOPD 评估及其对预后的影响

### 一、AECOPD 的定义及评估

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, 并导致需要改变药物治疗<sup>[2]</sup>。2015 版 GOLD 虽未对该定义进行修改, 但已逐渐认识到现有的诊断标准完全基于临床表现判断, 缺乏量化指标及客观标准, 易导致对 AECOPD 认知诊断偏差。因此, 需不断探索可以量化的标志物 (如 C 反应蛋白、白细胞介素等炎症介质), 使诊断和评估更加客观, 有利于开展适度的、个体化的治疗。

### 二、AECOPD 的诱因

除病毒性上呼吸道感染和气管支气管感染外<sup>[2]</sup>, 2015 版 GOLD 新增了关于“空气污染也可促进 AECOPD”的内容, 表明其可致患者的住院率和病死率增加<sup>[1]</sup>。在面临大气污染问题 (如 PM 2.5) 严峻挑战的今天, 关注其对 COPD 患者的短期和长期影响尤为重要。

### 三、AECOPD 影响 COPD 预后

2015 版 GOLD 新增了对 AECOPD 的危害及影

响因素的描述, 认为 AECOPD 是 COPD 自然病程中的重要事件。COPD 患者发生急性加重的频率平均为 0.5~3.5 次/年, 对生活质量、肺功能状况、疾病进展和社会经济负担均产生严重的负面影响, AECOPD 频繁发作是生活质量下降、病残率升高和病死率增加的主要危险因素<sup>[3]</sup>。严重 AECOPD 患者的住院病死率约为 11%, 且约有 50% 患者出院后 6 个月内因再次加重而反复入院。同时, 急性加重也是 COPD 患者医疗费用支出的主要部分<sup>[3]</sup>。因此, 新版 GOLD 指出高龄、低体质量指数、并发症 (如心血管疾病或原发性肺癌)、AECOPD 的严重程度、既往因 AECOPD 住院史及出院后仍需长期氧疗等是患者预后差的独立危险因素。影响 AECOPD 发生后患者远期生存率的危险因素则包括呼吸道症状重、生活质量差、肺功能差、活动耐量低、CT 显示肺组织密度低和支气管管壁厚等<sup>[1]</sup>。

## COPD 稳定期用药的“增与减”

由于 AECOPD 对患者的生活质量和预后造成的不良影响, 如何预防已成为 COPD 稳定期管理的重要组成部分, 因此稳定期药物选择至关重要。2015 版 GOLD 中关于多种药物对急性加重的影响问题赋予了较多笔墨, 针对不同药物的“增与减”及“用和不用”作了全新的论述, 堪称本版特色。

一、长效  $\beta_2$  受体激动剂 (long-acting  $\beta_2$  agonists, LABA) 预防 AECOPD

2015 版 GOLD 再次强调, 支气管舒张剂是 COPD 患者症状管理的核心、治疗的基石, 其推荐优先使用吸入剂, 且长效制剂应用更方便, 持续缓解症状上比短效制剂更有效, 可减少急性加重和相

关注住院次数,改善患者症状和健康状况;联合使用不同类别的舒张剂可提高药效和减少相应的不良反应<sup>[1]</sup>。2015版 GOLD 援引 Kew 等<sup>[4]</sup>撰写的综述,总结了 26 项吸入 LABA(福莫特罗 12 μg、福莫特罗 24 μg、沙美特罗 50 μg)治疗中重度 COPD 的随机对照研究,共纳入患者 14 939 例,治疗周期为 3 个月至 3 年,患者基础一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)为 33%~55%,圣乔治呼吸问卷评分为 44~55 分。结果提示,LABA 可改善患者的生活质量,使圣乔治呼吸问卷评分平均下降 2.32 分;与安慰剂组相比,治疗组患者发生需要住院的 AECOPD 次数显著减少。不过,研究同时表明 LABA 在降低死亡率方面作用有限,这可能与入选的研究异质性较大,尤其是选用的福莫特罗剂量不同有关,有待进一步探索。

## 二、N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 预防 AECOPD

NAC 是 2015 版 GOLD 建议增加使用的药物之一,是新亮点。2011 版 GOLD 曾描述如下,抗氧化剂药物如 NAC 可能具有抗氧化效应,可用于反复发生 AECOPD 的患者。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 NAC 治疗,有可能减少急性加重<sup>[2]</sup>。

2015 版 GOLD 第 3 章“治疗策略——黏液溶解剂”中引用了广州呼吸疾病研究所郑劲平教授主持的 PANTHEON 研究(一项大型前瞻性、分层-随机化、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验)<sup>[5]</sup>,我国 34 家医院 1 006 例 40~80 岁的中重度 COPD 患者被随机分为 NAC 组(600 mg, 每日 2 次,504 例)和安慰剂组(502 例),治疗时间为 1 年。结果显示,NAC 组急性加重次数低于安慰剂组 [1~16 次/(年·人)比 1~49 次/(年·人),OR=0.78],且患者对 NAC 耐受性好,提示大剂量 NAC(1 200 mg/d)可降低急性加重频率,延长急性加重的发生间隔时间。Poole 等<sup>[6]</sup>的研究也提示,NAC 治疗较安慰剂每年可减少急性加重 0.48 次 (OR=1.84)。HIACE 试验提示,1 200 mg/d NAC 治疗 1 年,急性加重发生率低于安慰剂组(0.96 次/年比 1.71 次/年)<sup>[7]</sup>。目前一般认为,无论是否接受糖皮质激素治疗,大剂量 NAC (≥1 200 mg/d)可发挥抗炎作用,显著减少 COPD 急性加重的发生率。不过,尚无足够的研究证明,NAC 可改善 COPD 患者的肺功能。虽然 Lundback 等<sup>[8]</sup>在老年患者中发现,NAC 治疗后 FEV1 下降速率较安慰剂组有轻度延缓(30 mL 比 54 mL),但遗

憾的是,以后的大型研究如 BRONCUS<sup>[9]</sup>、Poole 等<sup>[6]</sup>未能重复该阳性结果。尽管如此,新版 GOLD 中仍强调 NAC 的应用,部分原因在于 NAC 仍能够改善小气道功能,减轻肺过度充气状态。如 BRONCUS 研究<sup>[9]</sup>发现,NAC 1 200 mg/d 治疗 12 周后,患者的肺陷闭改善,残气量降低。HIACE 研究(双盲、随机、安慰剂对照,NAC 1 200 mg/d)提示,治疗后患者的用力呼气流速 (forced expiratory flow, FEF)25%~75%增加<sup>[7]</sup>。

## 三、全面应用阿奇霉素预防 AECOPD 的证据尚不足

2015 版 GOLD 增加了“大环内酯类抗生素预防急性加重”相关内容,提及“阿奇霉素在持续吸烟者中的疗效证据还很少”。回顾研究历程,早在 1970 年就有学者提出 COPD 患者长期应用抗生素以预防急性加重。大环内酯类药物除抗菌作用以外,还具有免疫调节和抗炎功能,在治疗囊性纤维化、弥漫性泛细支气管炎等疾病中取得一定的疗效<sup>[10]</sup>。应用大环内酯类抗生素预防 AECOPD 的第一个研究发表于 2001 年。Suzukigei 等<sup>[11]</sup>研究证实,红霉素治疗 12 个月(200~400 mg/d)可使减少患者发生急性加重的频率,不过该试验为非盲态研究。之后发表的研究结论并不一致,Banerjee 等<sup>[12]</sup>的前瞻性、随机、双盲试验显示,克拉霉素(500 mg/d)治疗 3 个月并不能减少急性加重频率、改善生活质量及减少细菌定植;Seemungal 等<sup>[13]</sup>发现,红霉素(500 mg/d,共 12 月)可使急性加重的间隔延长,但炎症标志物水平[C 反应蛋白(CRP)、IL-6、IL-8)未见下降;2011 年 Albert 等<sup>[14]</sup>发表于《新英格兰医学杂志》的研究观察了过去 1 年中 AECOPD (需要全身激素、急诊就诊或住院治疗)或需要氧疗的患者,发现在常规治疗基础上加用阿奇霉素(每日 1 次,持续 1 年)的患者,与安慰剂组相比,急性加重频率降低,并提高了生活质量,但导致小比例患者听力减弱。2015 版 GOLD 则引用了 2014 年 Han 等<sup>[15]</sup>发表于《美国呼吸与危重症监护杂志》的对前述研究的亚组分析结果,认为“阿奇霉素预防 AECOPD 的作用在老年人、轻度 COPD、戒烟患者中更明显,但不能降低持续吸烟者的急性加重频率”,而性别、联合治疗、是否存在慢性支气管炎均不影响其疗效。

## 四、补充维生素 D 预防 AECOPD 的作用仅针对部分患者

许多研究表明,COPD 患者存在血清 25-羟维生素 D(25-OH-D)水平降低,关于补充维生素 D

是否能使患者获益值得探讨。2015 版 GOLD 新增了相关内容描述,但尚无肯定结论。

Persson 等<sup>[16]</sup>发现,426 例 ~ 级的 COPD 患者血清 25-OH-D 水平中,仅严重降低(<10 ng/mL)与急性加重相关。2015 年发表于《柳叶刀·呼吸医学杂志》的 2 项、随机、安慰剂对照试验结果显示,补充维生素 D<sub>3</sub>(3 mg/4 周)持续 1 年,对血清 25-OH-D 水平<50 nmol/L 的患者可起到预防急性加重作用<sup>[17]</sup>。2015 版 GOLD 则引用了 Lehock 等<sup>[18]</sup>的研究,同样纳入 182 例有急性加重史的中度-极重度 COPD 患者,予补充维生素 D(100 000 u/4 周)1 年,结果对患者的首次发生急性加重时间、频率、首次住院时间、第 2 次急性加重时间、肺功能、生活质量、死亡率均无显著影响,但可使其中 30 例血清 25-OH-D 水平严重降低(<10 ng/mL)患者的急性加重发生率明显下降。2015 年发表的 Zendedel 试验给予 88 例重度、极重度 COPD 患者维生素 D<sub>3</sub>(100 000 u/月)治疗 6 个月,可使患者急性加重减少,FEV<sub>1</sub> 改善<sup>[19]</sup>。因此 2015 版 GOLD 认为,目前没有充分证据表明补充维生素 D 可减少非选择性的 COPD 患者急性加重的发生,换言之,并非所有患者都可从补充维生素 D 中获益,其可能仅对血清 25-OH-D 水平低、分级重的患者起预防作用。需要进一步扩大样本量并行亚组分析,以明确维生素 D 获益的优势人群。

#### 五、辛伐他汀不足以预防 AECOPD

他汀类药物具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等作用,近年来其在 COPD 治疗中的作用受到广泛关注。2015 版 GOLD 在“急性加重的管理”一章中增加了关于“他汀类药物是否能预防急性加重的问题”的相关描述。动物实验表明,辛伐他汀(20 mg/kg)可使烟雾刺激小鼠的气道和肺组织内中性粒细胞、巨噬细胞浸润减少<sup>[20]</sup>。Lawes 等<sup>[21]</sup>的回顾性研究发现,去除心血管疾病、糖尿病因素后,他汀类药物应用可减少 30% COPD 的总体死亡率。但 2015 版 GOLD 引用了 Criner 等<sup>[22]</sup>的大规模前瞻性、2 盲、随机、安慰剂对照试验(STATCOPE),其入选患者平均年龄为(62±8)岁,FEV<sub>1</sub>为(41.6±17.70)%,吸烟(50.6±27.4)包/年,辛伐他汀(40 mg/d)口服 12~36 个月,发现低密度脂蛋白和总胆固醇水平明显下降,但不影响急性加重频率及首次急性加重的时间。由于前瞻性与回顾性研究的结论并不一致,因此尚不建议以他汀类药物作为预防 AECOPD 的措施。

#### 六、激素阶梯治疗是否可行

由于近年来发现糖皮质激素可致肺炎发生风险增加,因此 2015 版 GOLD 提出是否可如支气管哮喘一样,对 COPD 的糖皮质激素治疗实施阶梯治疗。目前推荐综合评估为 C 级和 D 级的患者使用糖皮质激素联合长效支气管扩张剂,可改善症状、提高生活质量、延缓肺功能下降、降低急性加重频率。旧版 GOLD 曾提到,部分患者突然撤除糖皮质激素,单独应用一种支气管扩张剂,可能导致急性加重的发生<sup>[23]</sup>。2015 版 GOLD 依据 WISDOM 研究结论提出,临床重度以上的稳定期患者可能进行治疗“减负”,从三药治疗减为二药联合,从而更能提高患者依从性,减轻药物不良反应<sup>[24]</sup>。WISDOM 研究发表于 2014 年《新英格兰医学杂志》,提示重度以上稳定期 COPD 患者分别接受噻托溴铵、沙美特罗和氟替卡松(1 000 μg/d)三药联合吸入治疗 6 周后,在 12 周内逐渐停用氟替卡松,以沙美特罗和噻托溴铵双重支气管扩张剂作为后盾,不会增加中重度 COPD 急性发作风险,但肺功能会出现一定程度的下降,FEV<sub>1</sub> 降低 38~43 mL,然而尚未明确其对长期治疗有无影响。该研究的结果为稳定期患者的阶梯治疗提供了一定的依据,起到抛砖引玉的作用,对于糖皮质激素有顾虑或预计出现不良反应的患者,可考虑在 3~4 个月内逐步停用激素,但需同时应用 2 种长效支气管扩张剂,1 年内患者的预后不受影响。但如何升降阶梯治疗,哪些患者可较安全地撤除,哪些患者更需保留,仍是一个复杂的问题,需进一步针对不同表型的研究。

总之,新版 GOLD 在 AECOPD 评估及药物治疗方面提出了新的建议和循证医学的依据,当然尚存许多争议,有待进一步阐明。

#### [参考文献]

- [1] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2015)[EB/OL]. 2015-01[2015-06-04].<http://www.goldcopd.org/guidelines-globalstrategy-for-diagnosis-management.html>.
- [2] 陈建,王广发.慢性阻塞性肺疾病全球倡议 2011 修订版解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2012,4(1):42-44.
- [3] Buhl R, Farmer SG. Current and future pharmacologic therapy of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease and asthma[J]. Proc Am Thorac Soc,2004,1(2):136-142.



- [4] Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2013,10:CD010177.
- [5] 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.
- [6] Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2012,8:CD001287.
- [7] Tse HN, Raiteri L, Wong KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study[J]. *Chest*,2013, 144(1):106-118.
- [8] Lundback BLM, Andersson S. Possible effect of acetylcysteine on lung function[J]. *Eur Respir J*,1992,5(Suppl 15):895.
- [9] Decramer M, Rutten-van Mólken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,2005,365(9470):1552-1560.
- [10] Marjanović N, Bosnar M, Michielin F, et al. Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells *in vitro*[J]. *Pharmacol Res*,2011,63(5):389-397.
- [11] Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al. Erythromycin and common cold in COPD[J]. *Chest*,2001,120(3):730-733.
- [12] Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. The effect of oral clarithromycin on health status and sputum bacteriology in stable COPD[J]. *Respir Med*,2005,99(2):208-215.
- [13] 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.
- [14] Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(8):689-698.
- [15] Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2014,189(12):1503-1508.
- [16] Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, et al. Vitamin D, vitamin D binding protein, and longitudinal outcomes in COPD[J]. *PLoS One*,2015,10(3):e0121622.
- [17] Martineau AR, James WY, Hooper RL, et al. Vitamin D<sub>3</sub> supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*,2015,3(2): 120-130.
- [18] Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*,2012,156(2):105-114.
- [19] Zendedel A, Gholami M, Anbari K, et al. Effects of vitamin D intake on FEV1 and COPD exacerbation: A randomized clinical trial study[J]. *Glob J Health Sci*,2015,7(4): 41351.
- [20] Wright JL, Zhou S, Preobrazhenska O, et al. Statin reverses smoke-induced pulmonary hypertension and prevents emphysema but not airway remodeling[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2011,183(1):50-58.
- [21] Lawes CM, Thornley S, Young R, et al. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study[J]. *Prim Care Respir J*,2012,21 (1):35-40.
- [22] Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD[J]. *N Engl J Med*,2014,370(23):2201-2210.
- [23] Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, et al. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. ISOLDE Study Group[J]. *Respir Med*,1999,93(3):161-166.
- [24] Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD[J]. *N Engl J Med*,2014,371(14):1285-1294.

(收稿日期:2015-06-04)

(本文编辑:褚敬申)