

慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治 中国专家共识(2014 年修订版)

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(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,是一种严重危害人类健康的常见病、多发病。至 2020 年慢阻肺将位居世界疾病经济负担的第 5 位,全球死亡原因的第 3 位^[1]。我国对 7 个地区 20 245 名成年人进行调查,40 岁以上人群中慢阻肺患病率高达 8.2%^[2]。慢阻肺患者每年约发生 0.5~3.5 次的急性加重,慢阻肺急性加重(AECOPD)是慢阻肺患者死亡的重要因素,也是慢阻肺患者医疗费的主要支出部分。例如,2006 年美国 AECOPD 住院病死率为 4.3%,每人平均住院费用高达 9 545 美元^[3]。国内研究表明,AECOPD 住院患者每人每次平均住院费用高达 11 598 元人民币^[4]。尤其因 AECOPD 死亡的患者在末次住院期间的医疗支出显著增加,这与生命支持等诊治措施的费用居高不下有关^[5]。AECOPD 对患者的生活质量、疾病进程和社会经济负担产生严重的负面影响。因此,预防、早期发现和科学治疗 AECOPD 是临床上的一项重大和艰巨的医疗任务。

一、AECOPD 概述

AECOPD 是一种急性起病的过程,慢阻肺患者呼吸系统症状出现急性加重(典型表现为呼吸困难、咳嗽、痰量增多和/或痰液呈脓性),超出日常的变异,并且需要改变药物治疗。AECOPD 是一种临床除外诊断,临床和/或实验室检查没有发现其他可以解释的特异疾病(例如:肺炎、充血性心力衰竭、气胸、胸腔积液、肺栓塞和心律失常等)。通过治疗,呼吸系统症状的恶化可能改善,典型的症状将在几天至几周内缓解^[1,6-7],但也许不能改善。

AECOPD 最常见的原因是上呼吸道感染和气管-支气管感染,气道内细菌负荷增加或气道内出现新菌株。感染菌株引起的特异性免疫反应及中性粒细胞炎症,AECOPD 发病与气道炎症加重有

关。细菌、病毒感染以及空气污染均可诱发急性加重,肺部病毒细菌的感染和寄植常伴随慢阻肺气道炎症的加剧。但约 1/3 的 AECOPD 病例急性加重的原因尚难以确定^[1]。

AECOPD 的治疗目标为减轻急性加重的病情,预防再次急性加重的发生。AECOPD 治疗时优先选择的支气管扩张剂通常是单一吸入的短效 β_2 受体激动剂,或联用吸入短效抗胆碱能药物。全身糖皮质激素和抗菌药物的使用可以缩短恢复时间,改善肺功能和低氧血症,减少早期复发、治疗失败的风险,缩短住院时间。目前不推荐应用抗病毒药物治疗 AECOPD。AECOPD 是可预防的,减少急性加重及住院次数的措施通常有:戒烟,流感和肺炎疫苗,单用吸入长效支气管扩张剂或联用吸入糖皮质激素,应用磷酸二酯酶-4 抑制剂等^[1,7]。

二、AECOPD 的诱因

AECOPD 最常见诱因是呼吸道感染,78% 的 AECOPD 患者有明确的病毒或细菌感染依据,其他诱因包括吸烟、空气污染、吸入过敏原、外科手术、应用镇静药物、气胸、胸腔积液、充血性心力衰竭、心律不齐以及肺栓塞等。目前认为 AECOPD 发病因素为多源性,病毒感染、空气污染等因素均可加重气道炎症,进而继发细菌感染^[6-7]。

1. AECOPD 与病毒感染: 目前已有明确证据表明上呼吸道病毒感染会诱发 AECOPD,几乎 50% AECOPD 患者合并上呼吸道感染,常见病毒为鼻病毒属、呼吸道合胞病毒和流感病毒。64% 的患者在 AECOPD 之前有感冒病程,鼻病毒属是普通感冒最为常见的诱因,也是 AECOPD 的重要触发因素。研究表明,鼻病毒属感染之后慢阻肺患者气道内已经存在的微生物出现显著的增殖,气道内细菌负荷增加。提示鼻病毒感染导致慢阻肺患者气道菌群改变,并参与继发的细菌感染^[8]。呼吸道合胞病毒感染也是 AECOPD 的一个重要因素。流感病毒感染所致的 AECOPD 相对较少。冬季由于气温较

低,呼吸道感染流行增加,AECOPD 的发病也随之增多。上呼吸道感染引起的 AECOPD 比细菌感染症状重,持续时间长,同时复发次数也有所增加。病毒感染后,痰液中不仅中性粒细胞增高,而且嗜酸粒细胞数量也增高。AECOPD 患者还常存在细菌和病毒混合感染,约 25% 的 AECOPD 住院患者存在病毒和细菌混合感染,并且这类患者病情较重,住院时间明显延长^[9-11]。

2. AECOPD 与细菌感染:40% ~ 60% 的 AECOPD 患者从痰液中可以分离出细菌,通常认为最常见的 3 种病原体是:流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌,其次为铜绿假单胞菌、肠道阴性菌、金黄色葡萄球菌和副流感嗜血杆菌等。但近来国内一项大型多中心研究显示,884 例 AECOPD 患者中 331 例从痰液培养获得细菌菌株(37.4%)。其中 78.8% 为革兰阴性菌,最为常见的是铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌属,其次为流感嗜血杆菌;15% 为革兰阳性球菌,包括肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌。支气管镜检查提示稳定期慢阻肺患者存在下呼吸道细菌定植,而急性加重期则高达 50%。吸烟是下呼吸道定植菌存在的独立危险因素。若患者稳定期肺泡灌洗液或痰液中中性粒细胞计数、白介素 8、肿瘤坏死因子- α 水平增高,则提示患者存在下呼吸道定植菌,在急性加重期上述炎症指标会进一步加重,抗感染治疗后炎症指标会下降。抗感染治疗对于感染性 AECOPD 是有效的,尤其对气流受限严重以及急性加重症状明显增多的患者(呼吸困难严重,痰量增加和痰液变脓),也就是 Anthonisen I 型患者抗感染疗效明显^[11-12]。

3. AECOPD 与非典型病原体感染:非典型病原体也是 AECOPD 不容忽视的因素,目前认为肺炎衣原体是慢阻肺患者发生急性加重的一个重要诱因。研究结果表明,3% ~ 5% 的 AECOPD 患者是由肺炎衣原体所致。AECOPD 患者的肺炎衣原体感染率为 60.9%,显著高于对照组(15.9%),而慢阻肺稳定期患者的肺炎衣原体感染率为 22.9%^[11]。

4. AECOPD 与环境因素:气道炎症也可以由非感染因素引起,如吸烟、大气污染、吸入变应原等均可引起气道黏膜水肿、平滑肌痉挛和分泌物增加,从而导致移生细菌的过度生长。流行病学调查发现空气污染尤其是 10 μm 和 2.5 μm 左右的微粒浓度(PM₁₀, PM_{2.5})与 AECOPD 发病有关,室内温度以及室外温度的降低也能诱发 AECOPD。除此之

外,尚有一部分 AECOPD 患者发病原因不明^[13]。

三、诊断、鉴别诊断和严重性评估

1. 临床表现:AECOPD 的主要症状是气促加重,常伴有喘息、胸闷、咳嗽加剧、痰量增加、痰液颜色和/或黏度改变以及发热等。此外,可出现心动过速、呼吸急促、全身不适、失眠、嗜睡、疲乏、抑郁和精神紊乱等非特异性症状。患者出现运动耐力下降、发热和/或 X 线胸片影像学异常可能为慢阻肺症状加重的临床表现。痰量增加及出现脓性痰常提示细菌感染^[13]。

2. 诊断:目前 AECOPD 的诊断完全依赖于临床表现。即患者主诉症状的突然变化(基线呼吸困难、咳嗽、和/或咳痰情况)超过日常变异范围。AECOPD 是一种临床除外诊断,临床和/或实验室检查排除可以解释这些症状的突然变化的其他特异疾病。至今还没有一项单一的生物标志物可应用于 AECOPD 的临床诊断和评估。以后期待有一种或一组生物标记物可以用来进行更精确的病因学诊断^[14]。

3. 鉴别诊断:10% ~ 30% 显著急性加重的慢阻肺患者治疗效果差。对于这些病例应重新评估是否存在容易与 AECOPD 混淆的其他疾病,例如:肺炎、充血性心力衰竭、气胸、胸腔积液、肺栓塞和心律失常等。药物治疗依从性差也可引起症状加重,与真正的急性加重难以区分。血脑钠肽水平升高结合其他临床资料,可以将由充血性心力衰竭而引起的急性呼吸困难与 AECOPD 区分开来^[1,15]。

4. AECOPD 的严重性评估:AECOPD 发生后应该与患者加重前的病程、症状、体征、肺功能测定、动脉血气分析及其他实验室检查指标进行比较,以判断 AECOPD 的严重程度(表 1)。应特别注意了解本次病情加重或新症状出现的时间,气促、咳嗽的严重程度和频度,痰量和痰液颜色,日常活动的受限程度,是否曾出现过水肿及其持续时间,既往加重时的情况和有无住院治疗,及目前治疗方案等。本次加重期实验室检查结果与既往结果对比可提供极为重要的信息,这些指标的急性改变较其绝对值更为重要。对于 AECOPD 患者,观察是否出现辅助呼吸肌参与呼吸运动、胸腹矛盾呼吸、发绀、下肢水肿、右心衰竭和血流动力学不稳定等征象亦有助于判定 AECOPD 的严重程度。对极重度慢阻肺患者,神志变化是病情恶化和危重的最重要指标,一旦出现需立即送医院诊治^[1,13]。

表 1 AECOPD 的评估:病史和体征

病史	体征
FEV ₁ 的严重程度	辅助呼吸肌参与呼吸运动
病情加重或新症状出现的时间	胸腹矛盾运动
既往加重次数(急性加重,住院)	进行性加重或新出现的中心性紫绀
合并症	外周水肿
目前稳定期的治疗方案	血流动力学不稳定
既往应用机械通气的资料	右心衰竭征象
	反应迟钝

5. 实验室检查: (1) 常规实验室检查: 血红细胞计数及红细胞压积有助于了解红细胞增多症或有无出血。血白细胞计数通常对了解肺部感染情况有一定帮助。部分患者肺部感染加重时白细胞计数可增高和/或出现中性粒细胞核左移。(2) X 线胸片: 急性加重期的患者就诊时, 首先应行 X 线胸片检查以鉴别是否合并胸腔积液、气胸与肺炎。X 线胸片也有助于 AECOPD 与其他具有类似症状的疾病鉴别, 如肺水肿和胸腔积液等。(3) 动脉血气分析: 对于需要住院治疗的患者来说, 动脉血气是评价加重期疾病严重度的重要指标。在海平面呼吸室内空气条件下, PaO₂ < 60 mmHg 和/或 PaCO₂ > 50 mmHg, 提示呼吸衰竭。如 PaO₂ < 50 mmHg, PaCO₂ > 70 mmHg, pH < 7.30, 提示病情危重, 需严密监控病情发展或入住重症监护病房(ICU)治疗^[1,13]。(4) 肺功能测定: FEV₁ < 1 L 提示肺功能损害极为严重, 急性加重期患者, 常难以满意地进行肺功能检查。因为患者无法配合且检查结果不够准确, 故急性加重期间不推荐行肺功能检查^[1]。(5) 心电图和超声心动图: 对右心室肥厚、心律失常及心肌缺血诊断有帮助。(6) 血液生化检查: 有助于确定引起 AECOPD 的其他因素, 如电解质紊乱(低钠、低钾和低氯血症等)、糖尿病危象或营养不良(低白蛋白)等, 亦可发现合并存在的代谢性酸碱失衡。(7) 痰培养及药物敏感试验等: 痰液物理性状为脓性或黏液性脓性时, 则应在开始抗菌药物治疗前留取合格痰液行涂片及细菌培养。因感染而加重的病例若对最初选择的抗菌药物反应欠佳, 应及时根据痰培养及抗菌药物敏感试验指导临床治疗。但咽部共生的菌群可能干扰微生物学检测结果。在肺功能为 GOLD III 级和 GOLD IV 级的慢阻肺患者中, 铜绿假单胞菌为重要致病细菌。已经较长时间使用抗菌药物和反复全身应用糖皮质激素治疗的患者, 注意真菌感染可能性, 特别是近期内反复加重的 AECOPD 患者。

对于重度 AECOPD 患者, 推测可能为难治性病原菌感染(铜绿假单胞菌)或对抗菌药物耐药(曾使用抗菌药物或口服糖皮质激素治疗, 病程迁延, 每年

急性加重超过 4 次, FEV₁ % pred < 30 %), 推荐采用气管内吸取分泌物(机械通气患者)进行细菌检测, 或应用经支气管镜保护性毛刷从末端气道获得的标本进行实验室检查^[1,9,13]。

四、AECOPD 的住院治疗指证和分级治疗

AECOPD 的治疗目标为减轻急性加重的临床表现, 预防再次急性加重的发生。根据 AECOPD 严重程度的不同和/或伴随疾病严重程度的不同, 患者可以门诊治疗或住院治疗。当患者急诊就诊时要首先进行氧疗并判断是否为致命的急性加重。如果判断为致命的急性加重, 患者需尽快收住 ICU。如果不是致命的 AECOPD, 患者可急诊或入住普通病房治疗。

(一) 普通病房住院治疗指证 (1) 症状显著加剧, 如突然出现的静息状况下呼吸困难; (2) 重度慢阻肺; (3) 出现新的体征或原有体征加重(如发绀、神志改变、外周水肿); (4) 有严重的合并症(如心力衰竭或新出现的心律失常); (5) 初始药物治疗急性加重失败; (6) 高龄患者; (7) 诊断不明确; (8) 院外治疗无效或医疗条件差。

(二) 入住 ICU 的指证 (1) 严重呼吸困难且对初始治疗反应差; (2) 意识状态改变(如意识模糊、昏睡、昏迷等); (3) 经氧疗和无创机械通气(noninvasive mechanical ventilation, NIV)后, 低氧血症(PaO₂ < 40 mmHg)仍持续或呈进行性恶化, 和/或严重进行性加重的呼吸性酸中毒(pH < 7.25); (4) 需要有创机械通气; (5) 血流动力学不稳定, 需要使用升压药^[1,13]。

(三) AECOPD 分级治疗 AECOPD 严重程度的分级目前尚无统一的、临床适用的客观标准, 为了便于临床操作, 2004 年美国胸科学会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)推出的慢阻肺诊断和治疗标准时, 将 AECOPD 的严重程度分为 3 级: I 级, 门诊治疗; II 级, 普通病房治疗; III 级, ICU 治疗(急性呼吸衰竭)^[1,6]。

1. I 级: 门诊治疗(表 2)。

表 2 门诊 AECOPD 患者的处理

患者教育
检查吸入技术, 考虑应用储雾罐装置
支气管扩张剂
短效 β ₂ 受体激动剂和/或应用储雾罐或湿化器定量吸入异丙托溴铵, 可考虑加用长效支气管扩张剂
糖皮质激素(实际应用剂量可能有所不同)
泼尼松 30~40 mg, 口服, 10~14 d; 考虑使用吸入糖皮质激素
抗菌药物
按照患者痰液特征的改变, 开始抗菌药物治疗
应该根据当地细菌耐药的情况选用抗菌药物

2. II 级: 普通病房治疗。表 3 列举了重症 AECOPD(但无生命危险)患者普通病房住院后的治疗方案^[1]。

表 3 普通病房 AECOPD 患者的处理

氧疗和系列测定动脉血气
支气管扩张剂
增加短效支气管扩张剂的剂量和/或次数
联合应用短效 β_2 受体激动剂和抗胆碱药物
应用储雾罐或气动雾化装置
加用口服或静脉糖皮质激素
当有细菌感染时, 考虑应用抗菌药物
考虑无创通气
随时注意
监测液体平衡和营养
考虑应用肝素或低分子肝素皮下注射
鉴别和治疗合并症(心力衰竭、心律不齐)
密切监护患者

3. III 级: 入住 ICU 治疗(急性呼吸衰竭)(表 4)。

表 4 ICU AECOPD 患者的处理

氧疗或机械通气支持
支气管扩张剂
应用气动雾化装置雾化吸入短效 β_2 受体激动剂、异丙托溴铵或复方异丙托溴铵
如果患者已经进行呼吸机治疗, 考虑应用进行定量雾化吸入
糖皮质激素
如果患者耐受, 口服泼尼松 30~40 mg/d, 10~14 d
如果患者不耐受口服, 则可以应用相等剂量的糖皮质激素进行静脉滴注, 10~14 d
考虑应用定量吸入或雾化吸入糖皮质激素
抗菌药物(根据当地细菌耐药情况选用抗菌药物)
阿莫西林/克拉维酸, 呼吸喹诺酮(左氧氟沙星、莫西沙星)
如果怀疑有铜绿假单胞菌和/或其他肠道细菌感染, 考虑抗菌药物联合治疗
可选择环丙沙星和/或抗铜绿假单胞菌的 β 内酰胺类, 同时可加用氨基糖苷类抗菌药物
随时注意
监测液体平衡和营养
考虑应用肝素或低分子肝素皮下注射
鉴别和治疗合并症(心力衰竭、心律不齐)
密切监护患者

五、AECOPD 患者的治疗

(一)控制性氧疗 氧疗是 AECOPD 住院患者的基础治疗。无严重合并症的 AECOPD 患者氧疗后易达到满意的氧合水平($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ 或 $\text{SaO}_2 > 90\%$)。但吸入氧浓度不宜过高, 需注意可能发生潜在的 CO_2 潴留及呼吸性酸中毒。给氧途径包括鼻导管或 Venturi 面罩, 其中 Venturi 面罩更能精确地调节吸入氧浓度。氧疗 30 min 后应复查动脉血气, 以确认氧合满意, 且未引起 CO_2 潴留和/或呼吸性酸中毒^[1,13]。

(二)药物治疗

1. 支气管扩张剂: 单一吸入短效 β_2 受体激动剂, 或短效 β_2 受体激动剂和短效抗胆碱能药物联合吸入, 通常在 AECOPD 时为优先选择的支气管扩张剂。这些药物可以改善临床症状和肺功能, 应用雾化吸入疗法吸入短效支气管扩张剂可能更适合于 AECOPD 患者。而长效支气管扩张剂合并/不合并吸入糖皮质激素在急性加重时的治疗效果不确定。茶碱仅适用于短效支气管扩张剂效果不好的患者, 不良反应较常见^[11]。(1)短效支气管扩张剂雾化溶液: AECOPD 时单用短效吸入 β_2 受体激动剂或联用短效抗胆碱能药物是临床上 AECOPD 期常用的治疗方法。首选短效支气管扩张剂为 β_2 受体激动剂, 通常短效 β_2 受体激动剂较适用于 AECOPD 的治疗。若效果不显著, 建议加用抗胆碱能药物(如异丙托溴铵等)。临床上应用短效 β_2 受体激动剂及抗胆碱能药物时, 以吸入用药为佳。由于慢阻肺患者在急性加重期往往存在严重呼吸困难、运动失调或感觉迟钝, 因此以使用压力喷雾器较合适。如果压力喷雾器由空气驱动, 吸入时患者低氧血症可能会加重, 如果由氧气驱动, 需注意避免吸入氧浓度(FiO_2)过高。患者接受机械通气治疗时, 可通过特殊接合器进行吸入治疗。由于药物颗粒可沉淀在呼吸管道内, 因此所需药量为正常的 2~4 倍^[16-17]。临床上常用短效支气管扩张剂雾化溶液如下: ①吸入用硫酸沙丁胺醇溶液: 采用呼吸机或喷雾器给药, 稀释后的溶液由患者通过适当的驱动式喷雾器吸入。②异丙托溴铵雾化吸入溶液: 吸入用异丙托溴铵溶液可使用普通的雾化吸入器。在有给氧设施情况下, 吸入雾化液最好在氧流量 6~8 L/min 的条件下给予雾化吸入。用量应按患者个体需要做适量调节。③吸入用复方异丙托溴铵溶液: 通过合适的雾化器或间歇正压呼吸机给药, 适用于成人(包括老年人)和 12 岁以上的青少年^[16]。(2)静脉使用甲基黄嘌呤类药物(茶碱或氨茶碱): 该类药为二线用药, 适用于对短效支气管扩张剂疗效不佳以及某些较为严重的 AECOPD 患者。茶碱类药物扩张支气管的作用不如 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物, 但如果在 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物治疗 12~24 h 后, 病情无改善则可加用茶碱。因为茶碱除有支气管扩张作用外, 还能改善呼吸肌功能, 增加心输出量, 减少肺循环阻力, 兴奋中枢神经系统, 并有一定的抗炎作用。茶碱可以解除糖皮质激素的耐药或抵抗。由于茶碱类药物的血浓度个体差异较大, 治疗窗较窄, 监测血清茶碱浓度对于评估疗效和避免不良反应的发生均

有一定意义。临床上开始应用茶碱 24 h 后,就需要监测茶碱的血浓度;并根据茶碱血浓度调整剂量。茶碱过量时会产生严重的心血管、神经毒性,并显著增加病死率,因此需注意避免茶碱中毒。目前临床上提倡应用低剂量茶碱治疗^[13]。

β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物及茶碱类药物因作用机制不同,药代动力学特点不同,且分别作用于不同大小的气道,故联合应用可获得更大的支气管舒张作用。

2. 糖皮质激素: AECOPD 住院患者宜在应用支气管扩张剂的基础上,可加用糖皮质激素口服或静脉治疗以加快患者的恢复,并改善肺功能(FEV_1)和低氧血症,还可能减少早期复发,降低治疗失败率,缩短住院时间。目前 AECOPD 糖皮质激素的最佳疗程尚没有明确,现推荐使用泼尼松 30~40 mg/d,疗程 10~14 d。与静脉给药相比,口服泼尼松应该作为优先的推荐途径^[1,13]。

临床上也可单独雾化吸入布地奈德混悬液替代口服激素治疗,雾化时间和输出药量取决于流速、雾化器容积和药液容量。单独应用布地奈德雾化吸入不能快速缓解气流受限,因此雾化吸入布地奈德不宜单独用于治疗 AECOPD,需联合应用短效支气管扩张剂吸入^[1,16],雾化吸入布地奈德 8 mg 与全身应用泼尼松龙 40 mg 疗效相当。

3. 抗菌药物: (1) 抗菌药物的应用指证: AECOPD 的感染病原体可能是病毒或细菌,但是抗菌药物在 AECOPD 中的应用仍然存在争议。现在推荐 AECOPD 患者接受抗菌药物治疗的指证:①在 AECOPD 时,出现以下 3 种症状同时出现:呼吸困难加重,痰量增加和痰液变脓;②患者仅出现以上 3 种症状中的 2 种但包括痰液变脓这一症状;③严重的急性加重,需要有创或无创机械通气。3 种临床表现出现 2 种加重但无痰液变脓或者只有 1 种临床表现加重的 AECOPD,一般不建议应用抗菌药物^[1,18]。(2) 抗菌药物的类型:临床上应用抗菌药物的类型应根据当地细菌耐药情况选择。对于反复发生急性加重的患者、严重气流受限和/或需要机械通气的患者,应该作痰液培养,因为此时可能存在革兰阴性杆菌(例如:铜绿假单胞菌属或其他耐药菌株)感染,并出现抗菌药物耐药。住院的 AECOPD 患者行病原学检查时,痰培养或气管吸取物(机械通气患者)可很好地替代支气管镜用于评价细菌负荷和潜在的致病微生物。(3) 抗菌药物的应用途径和时间:药物治疗的途径(口服或静脉给药)取决于患者的进食能力和抗菌药物的药代动力学,最好予以口服治疗。呼

吸困难改善和脓痰减少提示治疗有效。抗菌药物的推荐治疗疗程为 5~10 d,特殊情况可以适当延长抗菌药物的应用时间。(4) 初始抗菌治疗的建议: AECOPD 患者通常可分成 2 组。A 组:无铜绿假单胞菌感染危险因素;B 组:有铜绿假单胞菌感染危险因素。以下 4 点提示铜绿假单胞菌感染危险因素,如出现以下 4 项中的 1 项,应考虑铜绿假单胞菌感染可能:①近期住院史;②经常(>4 次/年)或近期(近 3 个月内)抗菌药物应用史;③病情严重($FEV_1\%pred < 30\%$);④应用口服糖皮质激素(近 2 周服用泼尼松 >10 mg/d)^[9-10]。如患者无铜绿假单胞菌危险因素则有数种抗菌药物可供选择。选择主要依据急性加重的严重程度、当地耐药状况、费用和潜在的依从性。推荐使用阿莫西林/克拉维酸,也可选用左氧氟沙星或莫西沙星。对于有铜绿假单胞菌危险因素的患者,如能口服,则可选用环丙沙星或左旋氧氟沙星。需要静脉用药时,可选择环丙沙星或/和抗铜绿假单胞菌的 β 内酰胺类,同时可加用氨基糖苷类抗菌药物。应根据患者病情严重程度和临床状况是否稳定选择使用口服或静脉用药。住院 3 d 以上,如病情稳定可更改用药途径(静脉改为口服)^[9-10]。(5) 初始抗菌治疗的疗效:抗菌治疗既要关注患者的短期疗效,如迅速改善患者症状,改善肺功能,缩短康复时间;又要尽量减少慢阻肺患者未来急性加重的风险,减少 AECOPD 的频度,延长 2 次发作的间期,将细菌负荷降低到最低水平。长期应用广谱抗菌药物和糖皮质激素易继发深部真菌感染,应密切观察真菌感染的临床征象并采用防治真菌感染措施。

10%~20% 的 AECOPD 患者可能会对初始经验治疗反应不佳。治疗失败的原因可能与以下因素有关:①导致治疗失败最常见的原因是初始经验治疗未能覆盖引起感染病原微生物,如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)、不动杆菌和其他非发酵菌;②长期使用糖皮质激素的患者可能发生真菌感染;③引起感染的细菌可能为高度耐药的肺炎链球菌;④进行有创机械通气治疗的患者并发院内感染。

对于这部分初始经验治疗失败的患者,还应分析导致治疗失败的其他原因。常见的原因有不适当的药物治疗及其他非感染因素如肺栓塞、心力衰竭等。通常应采取处理措施包括:①寻找治疗无效的非感染因素;②重新评价可能的病原体;③更换抗菌药物,使之能覆盖铜绿假单胞菌、耐药肺炎链球菌和非发酵菌,或根据微生物学检测结果对新的抗菌药

物治疗方案进行调整^[9-10]。

4. 经验性抗病毒治疗的问题：(1)目前不推荐应用抗病毒药物治疗 AECOPD；尽管病毒感染在 AECOPD 的发病过程中起了重要作用，尤其是鼻病毒属。临床上已经尝试过应用多种抗病毒制剂治疗鼻病毒属感染。抗病毒制剂包括针对靶向细胞敏感性、病毒附着、受体阻断、病毒外膜、病毒 RNA 复制和病毒蛋白合成等各种类型的抗病毒药物。但是，临床研究发现除了神经氨酸酶抑制剂(zanamivir, 扎那米韦)和金刚烷胺能够有效地治疗流感之外，其他所有抗病毒药物均未证实有临床治疗效应，而且常常出现明显的不良反应和缺乏耐受性^[7,19]。目前没有任何抗病毒药物批准用于治疗鼻病毒属感染，尤其是鼻病毒属感染诱发的 AECOPD^[20]。(2)对疑有流感的 AECOPD 患者进行经验性抗病毒治疗时，需注意发病时间：2011 年 ERS 颁布的“成人下呼吸道感染的诊治指南(概述)”特别指出：现在不推荐对于怀疑流感感染的 AECOPD 患者进行经验性抗病毒治疗。抗病毒治疗仅适用于出现流感症状(发热、肌肉酸痛、全身乏力和呼吸道感染)时间小于 2 d、并且正处于流感爆发时期的高危患者^[9-10]。

5. 呼吸兴奋剂：目前 AECOPD 患者发生呼吸衰竭时不推荐使用呼吸兴奋剂^[11]。只有在无条件使用或不建议使用无创通气时，可使用呼吸兴奋剂。

(三)其他治疗措施 在出入量和血电解质监测下适当补充液体和电解质；注意维持液体和电解质平衡；注意营养治疗，对不能进食者需经胃肠补充要素饮食或给予静脉高营养；注意痰液引流，积极排痰治疗(如刺激咳嗽、叩击胸部、体位引流等方法)；识别并治疗伴随疾病(冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、高血压等合并症)及并发症(休克、弥漫性血管内凝血和上消化道出血等)^[13]。

六、机械通气

AECOPD 患者并发呼吸衰竭时机械通气的临床应用目的：(1)纠正严重的低氧血症，增加 PaO_2 ，使 $\text{SaO}_2 > 90\%$ ，改善重要脏器的氧供应；(2)治疗急性呼吸性酸中毒，纠正危及生命的急性高碳酸血症，但不必要急于恢复 PaCO_2 至正常范围；(3)缓解呼吸窘迫，当原发疾病缓解和改善时，逆转患者的呼吸困难症状；(4)纠正呼吸肌群的疲劳；(5)降低全身或心肌的氧耗量：当 AECOPD 患者因呼吸困难，呼吸肌群或其他肌群的剧烈活动、损害全身氧释放并使心脏的负荷增加时，此时应用机械通气可降低全身和心肌的氧耗量^[21]。

(一)NIV 的适应证和相对禁忌证 AECOPD

患者发生急性呼吸衰竭或慢性呼吸衰竭急性加重时，NIV 的适应证和相对禁忌证见表 5^[1]。AECOPD 时无创通气治疗可改善呼吸性酸中毒，提高 pH，降低 PaCO_2 、呼吸频率，减轻气促，降低气管插管率、住院天数以及病死率。

表 5 AECOPD 患者 NIV 的适应证和相对禁忌证

NIV 的适应证：至少符合以下 1 个条件
呼吸性酸中毒(动脉血 $\text{pH} \leq 7.35$ 和/或 $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)
严重呼吸困难合并临床症状，提示呼吸肌疲劳
呼吸功增加(例如应用辅助呼吸肌呼吸，出现胸腹矛盾运动；或者肋间肌群收缩)
NIV 的相对禁忌证
呼吸停止或呼吸明显抑制
心血管系统不稳定(低血压、心律失常、心肌梗死)
精神状态改变，不能合作
易误吸者
分泌物黏稠或量大
近期面部或胃食管手术
颌面部外伤
固定的鼻咽部异常
烧伤

1. 无创呼吸机与患者的连接：连接的舒适性、密封性和稳定性对疗效和患者的耐受性影响很大，面罩的合理选择是决定 NIV 成败的关键。因此，除应准备好不同大小的鼻罩和口鼻面罩供患者试用，还应注意固定带适宜的松紧度，尽量减少漏气及避免面部皮肤破溃。

2. 通气模式的选择与参数调节：常用 NIV 通气模式包括：持续气道正压(PAP)、压力/容量控制通气(PCV/VCV)、比例辅助通气(PAV)、压力支持通气+呼气末正压(PSV+PEEP，通常所称双水平正压通气即主要为此种通气模式)，其中以双水平正压通气模式最为常用。参数调节采取适应性调节方式：呼气相压力(EPAP)从 2~4 cmH_2O 开始，逐渐上调压力水平，以尽量保证患者每一次吸气动作都能触发呼吸机送气；吸气相压力(IPAP)从 4~8 cmH_2O 开始，待患者耐受后再逐渐上调，直至达到满意的通气水平，或患者可能耐受的最高通气支持水平^[22-24]。

3. NIV 治疗 AECOPD 时的监测：见表 6。

(二)有创通气指证 对于 AECOPD 患者，早期 NIV 的干预明显减少了有创通气的使用，但对于有 NIV 禁忌或使用 NIV 失败的严重呼吸衰竭患者，一旦出现严重的呼吸形式、意识、血流动力学等改变，应及早插管改用有创通气。AECOPD 并发呼吸衰

竭时有创通气指证见表 7^[1]。

表 6 NIV 治疗 AECOPD 时的监测内容

一般生命体征	一般状态、神志改变等
呼吸系统	呼吸困难的程度、呼吸频率、胸腹活动度、辅助呼吸肌活动、呼吸音、人机协调性等
循环系统	心率、心律和血压等
通气参数	潮气量、压力、频率、吸气时间、漏气量等
血气和血氧饱和度	SpO ₂ 、pH、PaCO ₂ 、PaO ₂ 等
痰液引流	必须严密关注患者排痰能力,依据病情及痰量,定时去除面罩,进行痰液引流,鼓励咳痰
不良反应	胃肠胀气、误吸、面罩压迫、口鼻咽干燥、鼻面部皮肤压伤、排痰障碍、不耐受、恐惧(幽闭症)、气压伤等

表 7 AECOPD 患者有创通气指征

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

1. 通气模式的选择:常用的通气模式包括辅助控制通气、同步间歇指令通气(SIMV)和 PSV,也可试用一些新型通气模式,如 PAV 等。其中 SIMV+PSV 和 PSV 已有较多的实践经验,目前临床最为常用。PAV 尚处于探索阶段,显示了一定的应用前景(表 8)。

表 8 AECOPD 并发呼吸衰竭时的有创通气治疗

与患者的连接	气管插管或气管切开
通气方式	辅助控制通气,同步间歇指令通气,压力支持通气
最初治疗目标	气体交换得到改善,呼吸肌群得到休息
呼吸机参数	潮气量:7~9 ml/kg,通气频率:10~15 次/min,吸呼比:1:2/1:3,吸气流速(>60 L/min) 吸入氧浓度能使 SaO ₂ >90% 最小的 PEEP _e ,吸气末平台压<30 cmH ₂ O 如有必要可采用允许性高碳酸血症的策略
主要缺点	气管插管和气管切开的并发症 肺泡过度充气的危险、气压伤 妨碍患者摄取足够的营养、妨碍患者活动

2. 通气参数的调节:动态肺过度充气(dynamic pulmonary hyperinflation, DPH)和内源性呼气末正压(PEEP_i)的存在是导致 AECOPD 合并呼吸衰竭的最重要的呼吸力学改变,为缓解其不利影响,可采取限制潮气量和呼吸频率、增加吸气流速等措施以促进呼气,同时给予合适水平的外源性 PEEP(PEEP_e),降低吸气触发功耗,改善人机的协调性。(1)潮气量(VT)或气道压力(Paw):目标潮气量达

到 7~9 ml/kg 即可,或使平台压不超过 30 cmH₂O 和/或气道峰压不超过 35~40 cmH₂O,以避免 DPH 的进一步加重和气压伤的发生;同时要配合一定的通气频率以保证基本的分钟通气量,使 PaCO₂ 值逐渐恢复到缓解期水平,以避免 PaCO₂ 下降过快而导致碱中毒的发生。(2)通气频率(f):需与潮气量配合以保证基本的分钟通气量,同时注意过高频率可能导致 DPH 加重,一般 10~15 次/min 即可。(3)吸气流速:通常选择较高的吸气流速(>60 L/min),但有选用更高的吸气流速(100 L/min)以改善氧合,增加通气-灌注匹配。吸呼比(I:E)为 1:2 或 1:3,以延长呼气时间,同时满足 AECOPD 患者较强的通气需求,降低呼吸功耗,并改善气体交换。临床中常用的流速波形主要是递减波、方波和正弦波。(4)PEEP_e:加用适当水平的 PEEP_e 可以降低 AECOPD 患者的气道与肺泡之间的压差,从而减少患者的吸气负荷,降低呼吸功耗,改善人机协调性。控制通气时 PEEP_e 一般不超过 PEEP_i 的 80%,否则会加重 DPH。如果无法测定 PEEP_i,可设置 4~6 cmH₂O PEEP_e。(5)FiO₂:AECOPD 通常只需要低水平的氧浓度就可以维持基本的氧合。若需要更高水平的氧浓度来维持患者基本的氧合,提示存在某些合并症和/或并发症,如肺炎、肺不张、肺栓塞、气胸和心功能不全等^[21]。

3. 有创通气治疗 AECOPD 时的监测:临床上利用有创呼吸机所提供的各项参数,可以动态测定/观察患者气流动力学的参数变化。(1)气道压:应严密监测气道峰压(<35~40 cmH₂O)和平台压(<30 cmH₂O),以避免发生气压伤。AECOPD 患者在机械通气时若出现气道峰压增加,提示气道阻力的增加和/或 DPH 加重,但若同时出现平台压的同步增高,则 DPH 加重是致气道压增加的主要原因。(2)PEEP_i:PEEP_i 的形成主要与气道阻力的增加、肺部弹性回缩力的下降、呼气时间缩短和分钟通气量增加等有关。可根据临床症状、体征及呼吸循环监测情况来判断 PEEP_i 存在:①呼吸机检测示呼气末有持续的气流;②患者出现吸气负荷增大的征象(如“三凹征”等)以及由此产生的人机的不协调;③难以用循环系统疾病解释的低血压;④容量控制通气时峰压和平台压的升高。如需准确测量 PEEP_i,可采用呼气末气道阻断法和食道气囊测压法。(3)气道阻力:与气道压相比,影响气道阻力的因素较少,能更准确地用于判断患者对治疗的反应,如用于对支气管扩张剂疗效的判断。(4)气体交换的监测:应用血气分析、呼出气 CO₂ 监测等,指导通气参数

调节。尤其注意 pH 和 PaCO_2 水平的监测,避免 PaCO_2 下降过快而导致的严重碱中毒的发生^[18]。

有创通气过程中,应评估 AECOPD 的药物治疗反应以及有创通气呼吸支持的效果,评估患者自主呼吸能力和排痰状况。同时尽可能保持患者自主呼吸存在,缩短机械控制通气时间,从而避免因呼吸肌群损伤导致的呼吸机依赖,减少困难撤机。

AECOPD 并发肺部感染得以控制,脓性痰液转为白色且痰量明显下降、肺部啰音减少、临床情况表明呼吸衰竭获得初步纠正后,如果吸氧浓度小于 40%,血气接近正常, pH 大于 7.35, PaCO_2 低于 50 mmHg,通常可以考虑拔管,切换成为无创通气呼吸支持。有创与无创序贯性机械通气策略有助于减少呼吸机相关性肺炎的发生与早日撤机^[24-26]。

七、AECOPD 并发症的处理

病情严重的 AECOPD 患者常常有多种并发症,加强对并发症的早期诊断和治疗可以改善这些患者的预后。

(一) AECOPD 并发心力衰竭和心律失常

AECOPD 并发右心衰竭时,有效地控制呼吸道感染,应用支气管扩张剂,改善缺氧和高碳酸血症,再配合适当应用利尿剂,即可控制右心衰竭,通常无需使用强心剂。但对某些 AECOPD 患者,在呼吸道感染基本控制后,单用利尿剂不能满意地控制心力衰竭时或患者合并左心室功能不全时,可考虑应用强心剂治疗。

1. 利尿剂的应用:适于顽固性右心衰竭、明显水肿及合并急性左心衰竭的 AECOPD 患者。一般选用缓慢或中速利尿剂,通过应用利尿剂来减少血容量及减轻肺水肿,从而改善肺泡通气及动脉血氧张力。在应用利尿剂时,不应过快及过猛,以避免血液浓缩,痰黏稠而不易咳出。长期应用利尿剂还可产生低钾血症,促进肾对碳酸氢盐的再吸收,从而产生代谢性碱中毒,抑制呼吸中枢和加重呼吸衰竭。

2. 强心剂的应用:AECOPD 并发右心衰竭并不是应用强心剂的指证,因为强心剂对这些患者缺乏疗效,原因有:(1)肺血管收缩导致肺血管阻力增加;(2)右心室前负荷降低,导致心输出量下降;(3)应用强心剂还会增加心律失常的危险。(4)应用强心剂不能提高右心室射血分数和改善运动耐量。因此对 AECOPD 并发右心衰竭的患者不主张常规应用强心剂。AECOPD 患者并发左心室功能障碍时可适当应用,但需十分小心。这是因为慢阻肺患者长期处于缺氧状态,对洋地黄的耐受性低,治疗量与中毒量相当接近,容易发生毒性反应,引起心律失常。使

用强心剂时剂量宜小。

3. 心律失常的治疗:AECOPD 患者发生急性呼吸衰竭时常出现心律失常,心律失常既可由疾病本身及其引起的代谢异常,如感染、缺氧、高碳酸血症、电解质紊乱所引起,也可为医源性,如洋地黄过量、拟交感神经药和茶碱的使用、右心导管术等。与原发性心脏病不同,AECOPD 患者的心律紊乱如果不对生命构成立即威胁,那么主要治疗方法是识别和治疗引起心律失常的代谢原因——低氧血症、低钾血症、低镁血症、呼吸性酸中毒或碱中毒,以及治疗原发病。只要纠正上述诱因,心律失常即可消失。当诱因不能去除或在纠正上述诱因之后仍有心律失常时,可考虑应用抗心律失常药物。一般避免使用 β 受体阻滞剂,因其能损害肺通气功能,但可应用选择性 β_1 受体阻滞剂治疗,如美托洛尔(Metoprolol)或比索洛尔(bisoprolol)在特定情况下使用是安全的^[27-29]。

(二) AECOPD 并发肺栓塞 慢阻肺是肺栓塞的一项重要危险因素,在住院治疗的 AECOPD 患者中尤为突出。在简易肺栓塞严重程度指数评估中,慢阻肺作为一项重要的预测指标。由此可见,AECOPD 患者易发生肺栓塞,AECOPD 患者并发肺栓塞的发病率高达 24.7%。未经治疗的肺栓塞,病死率几乎为 30%。AECOPD 并发肺栓塞的诊断和治疗是临床工作中的难题,其诊断往往被延误,而且并发存在的肺栓塞常常为致死性的。如果高度怀疑 AECOPD 并发肺栓塞,临床上需同时处理 AECOPD 和肺栓塞^[30-31]。

1. AECOPD 并发肺栓塞的原因:(1)低氧血症导致继发性红细胞增多使血液黏稠度增加、血小板功能异常;(2)AECOPD 患者并发肺源性心脏病时常伴有右室壁栓子形成;(3)AECOPD 患者的心肺储备功能差,体力活动受限,长期卧床,深静脉血栓发病率增加。AECOPD 患者并发肺栓塞的诊断困难,因为肺栓塞的症状和体征均是非特异性的,呼吸困难和低氧血症又常可由 AECOPD 所引起。低血压和/或高流量吸氧后 PaO_2 不能升至 60 mmHg 以上常提示肺栓塞可能。

2. AECOPD 并发肺栓塞的诊断:(1)螺旋 CT 和肺血管造影是目前诊断慢阻肺并发肺栓塞的主要手段;(2)血浆 D-二聚体升高有助于排除低危患者的急性肺动脉栓塞,故 D-二聚体不升高,是除外肺栓塞的有用指标之一;(3)核素通气-血流灌注扫描对 AECOPD 并发肺栓塞的诊断价值有限;(4)如果发现深静脉血栓形成,则无需再行肺血管造影,因为深

静脉血栓形成是抗凝治疗的指征。

3. AECOPD 并发肺栓塞的预防:对卧床、红细胞增多症或脱水的 AECOPD 患者,无论是否有血栓栓塞性疾病史,均需考虑使用肝素或低分子肝素抗凝治疗。

4. AECOPD 并发肺栓塞的治疗:参见肺血栓栓塞症诊断与治疗指南^[32]和急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识^[33]。

八、AECOPD 姑息治疗和临终关怀

慢阻肺的疾病特点是患者健康状况不断恶化、症状不断增加,随疾病急性加重的频繁发生而不断加重慢阻肺病情,死亡风险日益增加。AECOPD 患者急性加重住院后主要死亡原因包括进行性呼吸困难、心血管疾病和恶性肿瘤等,病死率高达 23%~80%,所以姑息治疗、临终关怀和家庭养护治疗是慢阻肺晚期患者治疗中一个重要组成部分^[1]。

目前姑息治疗已经广泛应用于晚期肿瘤患者,2013 年 GOLD 颁布的慢阻肺全球策略首次提出将姑息治疗应用于晚期重症慢阻肺患者^[1]。人一生中超过 25% 的医疗费用花费在最后一年的当中,对于重度慢阻肺患者呼吸内科医师应该同患者及其家属多交流沟通,应该告知可能发生的各种危急情况及相应的治疗措施和经济负担。医患之间临终关怀的交流和预先设计的治疗计划,可以使患者有足够时间做出接受何种治疗的明智选择,在确保了解患者的意愿下帮助患者和家属做出符合患者价值观的选择,从而提高患者医疗质量。同时可以使患者接受符合其治疗目标和价值观的基础上,降低医疗费用。姑息治疗是在传统疾病治疗模式基础上的延伸,其目的是尽可能地防止和缓解患者痛苦,保证患者获得最佳生活质量,主要内容是提高患者生活质量、优化功能、帮助患者选择终末期治疗方式、向患者提供情绪和精神支持。姑息治疗可以提高晚期患者生活质量、减少症状甚至可以延长部分患者生存期^[34-35]。

家庭养护治疗主要集中在患者之家、专门的安宁养护医院或者护理之家等机构,对疾病终末期患者提供服务。对支气管扩张剂治疗无效且在休息时即有呼吸困难、住院和急诊就诊次数增加的进行性加重的晚期 AECOPD 患者,应该对其提供家庭养护治疗^[1,35]。

九、AECOPD 的出院和预防

1. 出院标准:(1)临床医师认为患者可以适应在家中治疗;(2)患者能够使用长效支气管扩张剂,应用 β_2 受体激动剂和/或抗胆碱药,联合或不联合吸入糖皮质激素进行稳定期吸入治疗;吸入短效 β_2 受

体激动剂应少于每 4 小时 1 次;(3)如果患者以前没有卧床,需能在室内行走;(4)患者能够进食,且睡眠不受呼吸困难影响;(5)患者临床稳定 12~24 h;(6)动脉血气分析稳定 12~24 h;(7)患者(或家庭保姆)完全明白稳定期药物的正确使用使用方法;(8)随访和家庭护理计划安排妥当(如:随访社区医师、家庭氧疗等)。

AECOPD 患者出院时,应该已明确制定了有效的长期家庭维持药物治疗方案,也就是慢阻肺稳定期药物治疗的方案。对患者的药物吸入技术进行再次培训,并针对慢阻肺稳定期维持治疗方案的疗效进行宣教。指导如何停止全身糖皮质激素和抗菌药物治疗。评价是否需要长期氧疗。确定已安排 4~8 周后随访,提供合并症的处理和随访计划^[1]。

2. 随访项目:患者出院后 6 周随访时评价患者对家庭日常生活环境的适应能力;检测肺功能(FEV₁);对患者的药物吸入技术进行再次评价以及评估患者对治疗方案的理解程度。并对是否需要长期氧疗和/或家庭雾化治疗进行再评价,考查患者体力活动和日常活动的的能力,可进行呼吸困难指数或慢阻肺评估测试的问卷调查,以及了解患者合并症的情况。如果社区医师能够进行家庭随访,那么因急性加重而住院的慢阻肺患者可尽早出院,而再住院率也不会增加。制定治疗计划可以增加合理的干预,缩短急性加重的康复时间。急性加重过程中存在低氧血症的患者,出院前和以后 3 个月均应检测动脉血气分析和/或脉氧饱和度。如患者仍存在低氧血症则需要长期氧疗。

3. 预防:AECOPD 通常是可以预防的。戒烟、流感疫苗接种和肺炎球菌疫苗接种、掌握药物吸入技术等现有治疗的相关知识,长效支气管扩张剂治疗联合或不联合吸入糖皮质激素,应用磷酸二酯酶-4 抑制剂,均可减少 AECOPD 的发生和住院次数。国际权威文献尤其最强烈推荐慢阻肺稳定期患者吸入糖皮质激素/支气管扩张剂治疗,适用于 AECOPD 的预防^[36]。N-乙酰半胱氨酸可能具有抗氧化作用,故推测这类药物对反复急性加重的慢阻肺患者有一定治疗作用。有证据表明在没有应用吸入糖皮质激素的慢阻肺患者中,应用化痰剂羧甲司坦、N-乙酰半胱氨酸或许减少急性加重次数。应用免疫调节剂治疗慢阻肺可降低严重程度及急性加重频率。AECOPD 患者出院后尽早进行肺康复,能显著改善出院 3 个月时的运动能力和健康状态(表 9)。必须指出,上述预防 AECOPD 的方法不一定完全有效,尚需要探索和研发更为有效的预防 AECOPD 的

新药物和新方法^[37]。

表 9 减少 AECOPD 发生频率和住院次数的预防措施

药物预防	非药物预防
吸入糖皮质激素	戒烟
氟替卡松(fluticasone)、布地奈德(budesonide)	家庭氧疗
吸入长效支气管扩张剂	无创通气支持
茈达特罗(indacaterol)、沙美特罗(salmeterol)、福莫特罗(fomoterol)、噻托溴铵(tiotropium)	肺康复
磷酸二酯酶-4 抑制剂	肺减容术
罗氟司特(roflumilast)	
茶碱(theophylline)	
黏液溶解剂	
氨溴索、厄多司坦、羧甲司坦(carbocistamine)	
抗氧化剂药物	
N-乙酰半胱氨酸	
免疫调节剂	
疫苗	
流感疫苗和肺炎球菌疫苗接种	

虽然文献报道,大环内酯类抗生素治疗能够预防 AECOPD,改善患者的生活质量和临床症状^[38]。但 2013 年 GOLD 颁布的慢阻肺全球策略明确指出:“持续预防性应用抗生素对慢阻肺急性加重无效。近期应用阿奇霉素每日 1 次治疗,表明有减少急性加重的效果。然而,考虑效应和不良反应的关系,现在不能推荐这种治疗”^[1]。

AECOPD 目前已经引起国际呼吸病学术界的广泛关注,新型的诊断和治疗研究层出不穷。现在正在探索应用先进的非细菌培养技术,即分子生物学方法可以检测细菌的基因,揭示 AECOPD 微生物感染的多样性、疾病的严重程度,并且指导治疗药物的应用^[39]。依据 AECOPD 的临床表型和生物标志物,预测和指导 AECOPD 的治疗是当今临床上的一个热点研究课题,也就是“表型-特异性 AECOPD”处理。临床上可以将 AECOPD 分成“嗜酸粒细胞”型表型和“细菌”型表型,按照不同的表型,可以进行 AECOPD 的糖皮质激素的定向目标治疗和抗生素的目标定向治疗^[40]。这些探索均提示 AECOPD 的治疗需要个体化处理。最后需要提及,当前 ERS 和 ATS 正在准备颁布“慢性阻塞性肺疾病急性加重指南”,未来 AECOPD 新指南的出台,将为呼吸内科临床提供更为详尽的 AECOPD 诊断和治疗指导性策略。

慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组

(按姓氏汉语拼音排序)

白春学(上海复旦大学附属中山医院)

蔡柏蔷(中国医学科学院北京协和医院)

蔡绍曦(广州南方医科大学南方医院)

陈荣昌(广州医学院第一附属医院 广州呼吸疾病研究所)

崔丽英(内蒙医科大学附属医院)

冯玉麟(四川大学华西医院)

顾宇彤(上海复旦大学附属中山医院)

黄绍光(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

刘荣玉(安徽医科大学第一附属医院)

柳广南(广西医科大学附一院)

施焕中(首都医科大学附属北京朝阳医院)

施毅(南京军区总医院)

宋元林(上海复旦大学附属中山医院)

孙铁英(卫生部北京医院)

王长征(第三军医大学新桥医院)

王京岚(中国医学科学院北京协和医院)

文富强(四川大学华西医院)

肖伟(山东大学齐鲁医院)

徐永健(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

阎锡新(河北医科大学第二医院 河北省呼吸疾病研究所)

姚婉贞(北京大学医学部第三医院)

余勤(兰州大学第一医院)

张静(上海复旦大学附属中山医院)

郑幼平(广州医学院第一附属医院 广州呼吸疾病研究所)

(执笔:蔡柏蔷)

参 考 文 献

- [1] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2013) [EB/OL]. [2013-11-20]. <http://www.goldcopd.com>.
- [2] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:753-760.
- [3] Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, et al. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality[J]. COPD. 2012;9:131-141.
- [4] Chen YH, Yao WZ, Cai BQ, et al. Economic analysis in admitted patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J. 2008;121:587-591.
- [5] 朱敏立,蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病急性加重与肺癌患者的终末期住院费用[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32:258-261.
- [6] Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper[J]. Eur Respir J. 2004;23:932-946.
- [7] Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment[J]. Immunol Allergy Clin North Am. 2013;33:95-115.
- [8] Molyneux PL, Mallia P, Cox MJ, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:1224-1231.
- [9] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the

- management of adult lower respiratory tract infections -- summary[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17 Suppl 6:1-24.
- [10] 陈闽江, 柳涛, 蔡柏蔷. 解读 2011 年成人下呼吸道感染的诊治指南(概述)[J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32:1201-1206.
- [11] 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗菌治疗论坛专家组. “慢性阻塞性肺疾病诊治指南”中急性加重抗菌治疗的地位[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36:712-714.
- [12] Ye F, He LX, Cai BQ, et al. Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126:2207-2214.
- [13] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36:255-264.
- [14] Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, et al. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge[J]. Chest, 2012, 141:396-405.
- [15] Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD[J]. Eur Respir J, 2012, 39:862-868.
- [16] 俞森洋. 慢性阻塞性肺病和哮喘的雾化吸入疗法[J]. 中国药物应用与监测, 2006, 3:28-31.
- [17] 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家组. 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11:105-110.
- [18] Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188:1052-1057.
- [19] Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment[J]. Med Clin North Am, 2012, 96:789-809.
- [20] Mallia P, Singanayagam A, Johnston SL. Virus-bacteria interactions in COPD exacerbations[J]. Eur Respir Monogr, 2013, 60:76-83.
- [21] 中华医学会重症医学分会. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的机械通气指南(2007)[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19:513-518.
- [22] 秦朝辉, 陈荣昌, 钟南山. 慢性阻塞性肺疾病内源性呼气末正压的生理学效应及临床对策[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2004, 3:126-128.
- [23] 罗群, 陈荣昌. 影响慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者无创正压通气治疗依从性的原因分析[J]. 广东医学, 2012, 33:1310-1312.
- [24] British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure[J]. Thorax, 2002, 57:192-211.
- [25] 王辰, 商鸣宇, 黄克武. 有创与无创序贯性机械通气治疗慢性阻塞性肺疾病所致严重呼吸衰竭的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23:212.
- [26] 中华医学会呼吸病学分会呼吸生理与重症监护学组《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 无创正压通气临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32:86-98.
- [27] Wise AL. Chronic obstructive lung disease: Clinical Course and Management [M]. In: Fishman AP eds; Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 4ed New York McGraw-Hill, 2008:729-746.
- [28] Albert P, Calverley PM. Drugs (including oxygen) in severe COPD[J]. Eur Respir J, 2008, 31:1114-1124.
- [29] Ban A, Ismail A, Harun R, et al. Impact of clinical pathway on clinical outcomes in the management of COPD exacerbation[J]. BMC Pulm Med, 2012, 12:27.
- [30] Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis[J]. Chest, 2009, 135:786-793.
- [31] 李绪言, 王辰, 杨媛华. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并静脉血栓栓塞症的研究进展[J]. 中国临床医生, 2008, 36:26-28.
- [32] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24:259-264.
- [33] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2010, 49:74-81.
- [34] Brulotte CA, Lang ES. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department[J]. Emerg Med Clin North Am, 2012, 30:223-247.
- [35] 柳涛, 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略 2013 介绍[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36:805-807.
- [36] Han MK, Martinez FJ. Pharmacotherapeutic approaches to preventing acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Proc Am Thorac Soc, 2011, 8:356-362.
- [37] Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 2008, 371:2013-2018.
- [38] Llor C, Moragas A, Hernández S, et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186:716-723.
- [39] Martinez FJ, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Significance of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10 Suppl:S170-S179.
- [40] Brightling CE. Biomarkers that Predict and Guide Therapy for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10 Suppl:S214-S219.

(收稿日期: 2013-11-22)