

慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识 (2023 年修订版)

慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组

通信作者: 蔡柏蔷, Email: caibq2009@hotmail.com; 阎锡新, Email: xi_xin_yan@163.com

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 是慢性阻塞性肺疾病患者死亡与疾病进展的主要诱因。AECOPD 诊治专家组依托近 4 年来相关文献, 第 4 次更新了共识核心内容, 提出 AECOPD 新的定义、严重程度分级与分级诊疗方案, 细化了抗菌药物经验性选择建议, 对支气管舒张剂及糖皮质激素的使用、呼吸支持与氧疗策略等方面也进行了更新调整。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 急性加重; 专家共识

基金项目: 河北省省级科技计划资助 (22377714D)

DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20221123-01066

Expert consensus on the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China (revision in 2023)

Expert group on management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Corresponding author: Cai Baiqiang, Email: caibq2009@hotmail.com; Yan Xixin, Email: xi_xin_yan@163.com

【Abstract】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is the main cause of death and disease progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Through literature review within the past 4 years, the Expert Group on the Management of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease has revised and updated the core contents of the consensus for the fourth time, which has proposed the new definition of AECOPD, and the classification of the severity and corresponding graded diagnosis and treatment regimens. In particular, the empirical selection of antimicrobial agents, and the use of bronchodilators and glucocorticoids have been more specific, and respiratory support and oxygen therapy strategies have been modified as well.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Acute exacerbation; Expert consensus

Fund program: Hebei Provincial Science and Technology Program (22377714D)

DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20221123-01066

慢性阻塞性肺疾病 (简称慢阻肺) 是一种异质性肺部病变, 其特征是慢性呼吸系统症状 (呼吸困难、咳嗽、咳痰), 原因与气道异常 (支气管炎、细支气管炎) 和 (或) 肺泡异常 (肺气肿) 相关, 通常表现为持续性、进行性加重的气流阻塞^[1]。慢阻肺是我国最常见的慢性呼吸系统疾病, 患病率高, 疾病负担重。2018 年王辰院士牵头的“中国肺部健康研究”显示我国 40 岁以上人群中慢阻肺发病率达 13.7%^[2], 较钟南山院士 2007 年报道的 8.2%^[3] 高出 5.5%。全国慢阻肺总患病人数约 1 亿

人。慢阻肺患者每年发生 0.5~3.5 次急性加重, 是慢阻肺患者的首位死亡因素。2013 年我国慢阻肺总死亡人数为 91 万, 单病种排名第三, 占全球慢阻肺死亡总人数的 31.1%^[4]。其影响因素众多, 也与早期防控和规范化治疗不到位密切相关^[5]。

慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 指出, 由于慢阻肺危险因素持续存在和人口老龄化, 其经济负担将逐年增加^[6], 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive

pulmonary disease, AECOPD) 是该病医疗费用的主要支出部分。例如, 2006 年美国 AECOPD 住院死亡率为 4.3%, 人均次住院费用为 9 545 美元^[7]。王辰等报道的 AECOPD 住院死亡率仅为 0.1%, 主要原因与中国患者住院及时、治疗积极、病情相对较轻有关^[8]。北京市 315 116 例次 AECOPD 患者 2009 年人均次住院费用为 19 760 元人民币, 2017 年上升至 20 119 元人民币^[9]。因 AECOPD 死亡的患者末次住院费用显著增加, 与生命支持和高端抗菌药物使用有关^[10]。因此, AECOPD 早期预防、早期诊断和规范治疗是临床上一项重大而艰巨的任务。

1 AECOPD 的定义

AECOPD 是慢阻肺自然病程中经常发生的临床事件, 与患者的健康状况、生活质量下降、劳动力丧失、肺功能减退、医疗支出增加、死亡风险提高密切相关^[11]。慢阻肺治疗的主要目标之一是减少和预防急性加重。准确、及时诊断 AECOPD 非常重要。但由于慢阻肺的高异质性, 目前缺乏 AECOPD 特定生物标志物, 许多并发症、合并症与 AECOPD 本身症状相似, 而 AECOPD 又是患者报告的临床事件。因此, 2022 年版的 Murray & Nadel 呼吸医学认为“要定义 AECOPD 并不容易”^[12]。

1.1 AECOPD 定义 2023 版 GOLD 提出 AECOPD 新定义: AECOPD 是一种急性事件, 慢阻肺患者呼吸困难和 (或) 咳嗽、咳痰症状加重, 症状恶化发生在 14 d 内, 可能伴有呼吸急促和 (或) 心动过速, 通常是因为呼吸道感染、空气污染造成局部或全身炎症反应加重, 或者因损伤气道的其他原因所致^[1]。

1.2 AECOPD 诊断 近来“罗马提议”^[13]对 AECOPD 的定义和严重程度分级引入了量化指标, 内容比较实用, 值得借鉴。建议 AECOPD 诊断应该包括下列几个方面: (1) 急性加重事件可能会危及生命, 需要进行充分的评估和治疗。(2) 对慢阻肺本身与伴随疾病症状进行全面临床评估, 如肺炎、心力衰竭和肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 等。(3) 症状评估。通过视觉模拟量表评价呼吸困难严重程度与咳嗽症状评分; 记录呼吸急促、心动过速等体征, 结合痰量和颜色、呼吸窘迫 (如使用辅助呼吸肌) 综合评估。(4) 实验室检查, 如脉搏血氧仪、生化检验、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和 (或) 动脉血气分析 (arterial blood gas, ABG) 等, 从病理生理角度

评估其严重程度。(5) 确定急性加重的原因 [病毒和 (或) 细菌感染、环境因素及其他原因]。

2 AECOPD 的发病原因

AECOPD 最常见的病因是呼吸道感染。78% 的 AECOPD 患者有明确的病毒或细菌感染依据, 其他诱发因素包括吸烟、空气污染、吸入过敏原、外科手术、应用镇静药物等, 而气胸、胸腔积液、充血性心力衰竭、心律不齐、PTE 等肺内外并发症或合并症也是加重呼吸道症状的常见原因, 需加以鉴别。目前研究发现病毒感染、空气污染等因素加重气道炎症, 进而诱发细菌感染, 是 AECOPD 主要发病机制^[10,14]。

2.1 AECOPD 与病毒感染 GOLD 报告明确指出病毒感染是 AECOPD 的主要触发因素^[6], 几乎 50% AECOPD 患者合并上呼吸道病毒感染, 常见病毒为鼻病毒、呼吸道合胞病毒和流感病毒。而病毒感染会加重气道与系统性炎症反应。天气寒冷、病毒感染、空气污染都是 AECOPD 的重要诱因, 这些因素在冬季则共同存在、交互影响, 因此住院概率也最高^[15]。有研究显示在下呼吸道接种鼻病毒后, 以流感嗜血杆菌为主的细菌负荷增加, 且可持续数周, 认为鼻病毒改变了下呼吸道微生物菌群, 诱发下呼吸道细菌感染^[16]。

2.2 AECOPD 与细菌感染 40% ~ 60% 的 AECOPD 患者可以从痰液中分离出细菌, 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、革兰阴性肠杆菌、金黄色葡萄球菌和副流感嗜血杆菌等。但国内一项大型多中心研究显示^[17], 884 例 AECOPD 患者中 331 例 (37.4%) 痰液培养获得细菌, 其中 78.8% 为革兰阴性菌, 最常见的是铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌, 其次为流感嗜血杆菌; 15% 为革兰阳性球菌, 主要是肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌。

2.3 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, 其中肺炎衣原体是一个重要病原体。近期一项对 AECOPD 住院患者研究显示肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌的血清学阳性率分别为 20.69%、29.66% 和 10.34%^[18], 其致病性值得进一步探讨。

2.4 AECOPD 与环境因素 AECOPD 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。流行病学调查发现空气污染尤其是空气动力学直径 10 μm 和 2.5 μm 左右的微粒浓度 (PM₁₀, PM_{2.5}) 与 AECOPD 发病有关, 而 PM_{2.5} 与

AECOPD 关系更密切^[19-20]。阐明 PM_{2.5} 诱发 AECOPD 的机制, 减少污染物暴露有助于降低 AECOPD 风险^[21-22]。

除此之外, 尚有一部分 AECOPD 患者发病原因不明。

总之, 呼吸道病毒感染是导致 AECOPD 的常见触发因素, 下呼吸道细菌感染、空气污染和寒冷等因素是 AECOPD 的重要诱因。近年来, 嗜酸粒细胞 (eosinophil, EOS) 对 AECOPD 的影响受到关注^[23]。

3 诊断、鉴别诊断和严重性评估

3.1 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, 还可出现心动过速、全身不适、失眠、嗜睡、疲乏、抑郁和精神紊乱等症状。痰量增加及出现脓性痰常提示细菌感染^[24]。AECOPD 症状通常持续 7~10 d。AECOPD 促使疾病进展, 有些慢阻肺患者有频繁急性加重倾向 (定义为每年有 2 次及以上的急性加重), 健康状态也更差。因此, 对于初始就医的 AECOPD 患者应认真询问病史 (表 1), 了解既往急性加重风险与严重程度, 并借助客观检查进一步确定, 如胸部 CT 肺气肿、气道壁增厚及慢性支气管炎的表现等^[6]。

3.2 诊断 目前 AECOPD 的诊断主要依赖于临床表现, 即患者呼吸困难、咳嗽和 (或) 咳痰等主诉症状突然恶化, 超过日常变异范围, 自行调整用药不能改善, 且通过临床和 (或) 实验室检查能排除可以引起上述症状加重的其他疾病, 如慢阻肺并发症、肺内外合并症等。由于 AECOPD 的异质性, 目前尚无生物标志物准确预测或诊断 AECOPD, 有些检验有助于研判 AECOPD 及其病

因学诊断^[25-27], 如下呼吸道分泌物微生物检测、ABG、D-二聚体等。

表 1 AECOPD 患者的病史特征

AECOPD 患者的病史特征
用 mMRC 评估呼吸困难严重程度, 痰量和脓性痰的性质
发热和上呼吸道感染症状, 如经常冬季咳嗽、咳痰, 伴或不伴气短
非慢性阻塞性肺疾病肺部疾病病史, 如曾疑似哮喘
评估全身性并发症、药物使用及依从性, 如胸痛、下肢水肿、心悸
对支气管舒张剂的需求增加
最近使用抗菌药物/口服糖皮质激素治疗
居家使用氧气治疗的情况
在家是否使用无创机械通气
过去 1 年中因 AECOPD 的住院史
既往有无入住重症监护病房
既往有创机械通气治疗记录
医疗保健体系情况
精神疾病史

注: AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重; mMRC 为改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表

3.3 鉴别诊断 首先应除外容易与 AECOPD 混淆的其他疾病, 如肺炎、充血性心力衰竭、气胸、胸腔积液、PTE 和心律失常等, 并应评估药物治疗依从性及其效果。血 N 末端 B 型利钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平升高有助于鉴别心力衰竭引起的急性呼吸困难^[28]。AECOPD 患者的鉴别诊断见表 2^[29]。

3.4 AECOPD 的严重性评估 结合症状、体征、ABG、稳定期肺功能与既往 AECOPD 综合研判 (表 3)。结合罗马提案与新版 GOLD 指南, 建议 AECOPD 严重程度分级如下^[1,13]。(1) 无呼吸衰竭: 呼吸频率 20~30 次/min; 不使用辅助呼吸肌; 精神状态无变化; 低氧血症可以通过鼻导管吸氧或文丘里面罩吸氧 [吸入氧浓度 (fraction of inspiration O₂, FiO₂) 为 28%~35%] 而改善;

表 2 AECOPD 的鉴别诊断

疾病	鉴别诊断
心力衰竭	新出现呼吸困难或呼吸困难加剧、心动过速、呼吸急促、端坐呼吸、下肢水肿和胸腔积液; 必要时行 NT-proBNP 水平检测、心电图检查、超声心动图检查
肺血栓栓塞症	低氧血症与慢性阻塞性肺疾病的严重程度不一致, 低血压, 深静脉血栓形成, 心电图新出现的心房颤动、右束支传导阻滞、V 1~3 导联/ST 段 T 波倒置、心脏生物标志物升高、BNP/NT-proBNP 水平升高, 以及其他危险因素; 必要时行 CT 肺动脉造影、D-二聚体以及胸部 CT 检查、肺通气灌注显影、下肢多普勒超声、超声心动图联合检测
气胸	呼吸音减弱, 单侧胸部刺痛, 对急性加重治疗无反应; 在机械通气情况下病情突然恶化, 呼吸困难加重, 需要警惕突发气胸的可能性; 既往有气胸病史支持气胸可能; X 线胸片常可诊断, 必要时行胸部 CT 检查
肺炎	发热, 听诊有啰音或支气管呼吸音, X 线胸片显示可疑浸润性阴影, 白细胞增多, C 反应蛋白和降钙素原水平增高; 必要时行胸部 CT 检查
心律失常	新出现的心悸和呼吸急促, 心电图、心电监测常可诊断
急性冠状动脉综合征	呼吸困难加剧、胸痛、新发现的心力衰竭体征、心脏生物标志物升高; 心电图、心脏生物标志物监测

注: AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重; NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽前体; BNP 为 B 型利钠肽

PaCO₂ 无增加。(2) 急性呼吸衰竭-不危及生命: 呼吸频率 > 30 次/min; 使用辅助呼吸肌; 精神状态无变化; 低氧血症可以通过文丘里面罩吸氧 (FiO₂ 为 25% ~ 30%) 而改善; 高碳酸血症即 PaCO₂ 较基线升高, 或升高至 50 ~ 60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。(3) 急性呼吸衰竭-危及生命: 呼吸频率 > 30 次/min; 使用辅助呼吸肌; 精神状态的急性变化; 低氧血症不能通过文丘里面罩吸氧或 FiO₂ > 40% 而改善; 高碳酸血症即 PaCO₂ 较基线值升高, 或 > 60 mmHg 或存在酸中毒 (pH ≤ 7.25)。

表 3 AECOPD 评估: 病史和体征

病史	体征
稳定期肺功能: FEV ₁ 降低的严重程度	辅助呼吸肌参与呼吸运动
病情急性加重或新症状出现的时间	胸腹矛盾运动
既往急性加重次数或住院病史	进行性急性加重或新出现的中心性发绀
并发症与合并症	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

注: AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重; FEV₁ 为第 1 秒用力呼气容积

3.5 辅助检查 AECOPD 患者实验室检查经常被用于判断临床严重程度、鉴别诊断、指导治疗及评估预后。

3.5.1 血常规 红细胞计数及血细胞比容有助于了解红细胞增多症或有无出血或贫血。血白细胞计数通常对了解肺部感染情况有一定帮助。部分 AECOPD 患者的 EOS、中性粒细胞以及其他炎症细胞数量同时增加, 淋巴细胞绝对值降低提示免疫功能受损或新发某些病毒感染。痰中 EOS 增多提示糖皮质激素治疗反应性好^[6]。

文献报道, 在除外合并哮喘后, 20% ~ 40% 的慢阻肺患者稳定期以及急性加重期的气道 EOS 增多^[30]。中国 AECOPD 患者外周血 EOS 超过 300 个/μl 的比例为 17.4%^[8]。全血 EOS 计数与痰液和气道 EOS 水平有良好的相关性, 可作为慢阻肺气道 EOS 增多的一种指标^[29]。AECOPD 患者 EOS 增多是吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 有效的预测指标^[31]。稳定期 EOS 增多 (计数 ≥ 300 个/μl 或比例 ≥ 2%) 者 AECOPD 发生率升高, 而以气道嗜酸性炎症增加为特征的 AECOPD 患者呼吸困难症状通常较轻, 故其病死率较低, 住院时间较短^[32]。

3.5.2 PCT PCT 是甲状腺组织中 C 细胞产生的

降钙素前体。在细菌感染时大量分泌, 在病毒感染及非特异性炎症中 PCT 升高不明显^[33-34]。建议结合 PCT、临床及影像表现综合判定 AECOPD 感染。AECOPD 患者 PCT 明显升高还往往伴有较高的急性加重频率、住院频率及病死率^[35]。因此, PCT 对 AECOPD 感染、病情严重程度、预后等都有一定预测价值^[36]。

3.5.3 CRP CRP 是一种常用炎症标志物, 可与脓性痰共同用于评估 AECOPD 细菌感染与预后^[37-39]。超敏 C 反应蛋白进一步提高了其敏感性。AECOPD 患者血清超敏 C 反应蛋白水平明显高于健康人群, 且与 AECOPD 严重程度密切相关^[40-41]。以 CRP 指导 AECOPD 抗菌药物治疗, 可显著减少抗菌药物的应用^[29]。

3.5.4 ABG ABG 是一种提供有关动脉血氧合、肺泡通气、肺部气体交换和酸碱平衡的重要测试。ABG 有助于 AECOPD 患者呼吸衰竭的诊断, 确定氧疗的指征, 判断治疗反应, 以及评估代谢与循环灌注状态, 是指导 AECOPD 治疗及其疗效评估的重要方法。ABG 的适应证: 呼吸室内空气时脉搏血氧饱和度 (SpO₂) < 92%; 有急性意识改变; 血流动力学恶化; 实施机械通气等^[42]。

3.5.5 心脏生物标志物

3.5.5.1 NT-proBNP 和肌钙蛋白 AECOPD 和左心室心力衰竭在临床上经常并存。AECOPD 患者血浆 NT-proBNP 浓度可以升高, 合并左心室衰竭时升高更明显^[43-45]。肌钙蛋白常被用于评估急性呼吸困难患者是否有心肌损伤。36.5% 的 AECOPD 患者血浆高敏感性心肌肌钙蛋白水平升高。无论肺部疾病的严重程度如何, AECOPD 合并心肌损伤都会增加患者死亡风险^[46]。因此, 当心电图异常或呼吸困难比 AECOPD 预期更严重时, 应进行肌钙蛋白检测^[47-49]。

3.5.5.2 D-二聚体 慢阻肺患者存在 PTE 风险, 其 PTE 发生率为 5.9% ~ 16.1%^[50-51]。不明原因 AECOPD 患者如合并 PTE, 其病死率增加, 住院时间延长^[52-53]。对于疑似 PTE 的 AECOPD 患者, 建议监测血浆 D-二聚体。但 D-二聚体正常并不能完全排除 PTE。此外, D-二聚体在癌症、严重感染等患者以及妊娠期间也可以升高^[54]。

3.5.6 生化检查 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 也是 AECOPD 的严重并发症, 导致重症 AECOPD 患者病死率增加, 是 AECOPD 住院死亡的独立危险因素^[55]。国外报道 AECOPD 患者 AKI 发生率为 1.9%, 并发 AKI 的 AECOPD

患者病死率为16.6%，远高于无AKI患者(4.0%)^[56]。同时，并发AKI的AECOPD患者常常需要机械通气治疗，且住ICU时间延长^[57]。

低钠血症是严重AECOPD患者预后不良的因素。AECOPD住院患者低钠血症发生率为15.8%。与无低钠血症的AECOPD患者相比，其住院时间延长，机械通气的需求更高，病死率增加^[58]。

3.5.7 心电图学评价 AECOPD患者常见心电图异常表现包括右心房增大、右心室肥厚、右束支传导阻滞、肢体导联电压低、S1S2S3型、电轴右偏^[59]。合并急性冠状动脉综合征、心力衰竭和心律失常比较常见^[60]。老年人急性冠状动脉综合征的常见症状是呼吸急促，应注意ST-T变化，早期识别AECOPD合并冠状动脉粥样硬化性心脏病。新发心房颤动在AECOPD患者中很常见，尤其在合并高碳酸血症和严重肺气肿患者。快速心房颤动与缺氧、 β 受体激动剂使用有关，可能进一步降低心室射血分数，加重低氧血症^[61]。多灶性房性心动过速也常见，并与AECOPD患者预后不良相关。通常情况下，纠正呼吸衰竭是AECOPD心律失常的根本治疗方案，比抗心律失常药物使用更为重要。

3.5.8 影像学检查 AECOPD患者应常规进行胸部X线检查，以初步鉴别呼吸困难急性加重的肺部原因。不推荐对所有AECOPD患者常规进行胸部CT检查^[62]。胸部CT指征包括：有X线胸片不能明确解释的肺部浸润，可疑肺间质性疾病，复杂气胸，新发生的严重呼吸衰竭，X线胸片可疑支气管扩张症、肺不张、胸腔积液、心包积液、肺部团块影，可疑肺脓肿、纵隔气肿等。约65%的AECOPD患者胸部CT呈现不同程度的肺部浸润阴影^[63]，其中1/3病例X线胸片未能显示。胸部CT还可以显示支气管壁增厚、肺气肿类型与分布、黏液嵌塞和气体陷闭等，展示慢阻肺病理特征^[64-65]。CT也是发现肺动脉高压(右下肺动脉残根)、肺内空洞、闭塞性细支气管炎等表现的重要方法，甚至有益于肺曲霉病等特殊感染的早期发现。

对于临床PTE发生风险较高且D-二聚体升高的AECOPD患者，应进行CT肺动脉造影。备选方案是同位素通气-灌注闪烁显像、下肢静脉多普勒超声和超声心动图检查。后者对心脏结构、肺动脉高压、心功能及PTE评估意义重大^[66]，是可疑PTE患者临床路径规定内容。

3.5.9 病原学检查 有脓性或黏液脓性痰的AECOPD患者，应在开始抗菌药物治疗前留取合

格痰液标本，并进行痰涂片、细菌培养及药敏试验。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菌。已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，注意真菌感染的可能性，特别是近期内反复住院的AECOPD患者。

对于重度AECOPD患者，推测可能为难治性病原菌(铜绿假单胞菌)或其他革兰阴性耐药菌(有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、 $FEV_1\%pred < 30\%$ 等危险因素的患者)感染，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采集标本进行检测^[38,67]。至于宏基因组高通量测序技术在AECOPD病原学检测中应用经验尚少，前瞻性研究正在实施中^[68]。

3.5.10 肺功能测定 慢阻肺稳定期肺功能检查， $FEV_1 < 1\text{ L}$ 提示肺功能损害极为严重。因为AECOPD患者无法配合，常难以满意地进行肺功能测定，不推荐常规实施^[69]。

4 AECOPD的分级治疗和医疗场所的选择

4.1 AECOPD的分级诊疗 AECOPD的治疗目标为减轻急性加重症状、改善并发症、预防再次急性加重的发生。结合AECOPD严重程度、早期干预效果和(或)伴随疾病严重程度的不同，可以分为门急诊治疗、住院治疗或ICU治疗。推荐分类方法见表4^[29]。I级，门急诊治疗：80%AECOPD患者可以在门急诊接受药物治疗，包括使用支气管舒张剂、糖皮质激素和口服抗菌药物等^[11]；II级，普通病房住院治疗：适用于重症AECOPD，但无生命危险患者；III级，ICU治疗：严重AECOPD患者出现急性呼吸衰竭或存在需立即进入ICU救治的肺内外并发症或合并症^[11,69-70]。具体条件见表4。

4.2 AECOPD的基层医疗机构诊疗与转诊 由于AECOPD患者首诊大多在基层医疗机构，所以基层医院医师对AECOPD的诊断和治疗负有首诊责任，主要包括初步诊断分级和及时处理。一般不推荐远距离转诊。三甲医院要有标准配置的呼吸ICU。其作用包括实施AECOPD诊断和管理，协助基层医师评估严重程度，熟悉并应用分级诊疗，鉴别并处理并发症；同时负责质量控制，复核诊断率、治疗方案及双向转诊。基层医疗机构紧急转诊指征如下^[71]：(1)高度怀疑为急性PTE导致的急性加重，基层医疗机构无必需的医疗设备、技术诊治。(2)患者意识状态改变，如出现嗜睡、谵妄或

表4 AECOPD患者严重程度评估标准与分级诊疗

临床评估标准	门急诊治疗	基层医院病房治疗	三甲医院病房治疗	重症监护病房治疗
呼吸衰竭的严重程度	无/稳定	稳定	明显, 需要无创通气	明显, 需要无创通气或有创通气
pH值	>7.35	7.30~7.35	7.20~7.30	<7.20
Glasgow Coma Scale评分	15	15	10~14	<10
使用辅助呼吸肌	无	无/少许	少许	明显使用
氧合状态	室内空气 PaO ₂ >60 mmHg 或 SpO ₂ >90%	氧疗目标 PaO ₂ >60 mmHg 或 SpO ₂ >90%	无创通气目标 PaO ₂ > 60 mmHg或 SpO ₂ >90%	无创/有创通气目标 PaO ₂ > 60 mmHg或 SpO ₂ >90%
其他疾病	无	无/有	有	有
右心功能衰竭	无	无/有	无/有	有
新发现的心律不齐	无	无/有	无/有	无/有
肾功能不全	无	无/有	无/有	无/有
血流动力学	稳定	稳定	稳定/不稳定	常不稳定
初始治疗后症状	改善	短暂改善	短暂改善/无改善	无改善
SpO ₂	必要时观察	间隔2~4 h观察	连续观察	连续观察
动脉血气分析	通常不需要监测	每8小时监测	每2~4小时监测	连续监测

注: AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重; SpO₂为脉搏血氧饱和度; 1 mmHg=0.133 kPa

昏迷。(3)无法纠正的呼吸衰竭,如SpO₂<92%,或呼吸困难持续不缓解。(4)持续性症状性心律失常,药物治疗无法改善。(5)循环血流动力学不稳定,如低血压状态用药后未改善。(6)基层医疗机构转诊前应该进行紧急处置。如对于AECOPD患者,首先抗感染治疗并保持呼吸道通畅,控制性氧疗与必要的呼吸支持;低血压时应用血管活性药物(如多巴胺、间羟胺)维持血压稳定;对于高度怀疑急性PTE者,应给予吸氧,暂时制动,如无抗凝禁忌证,可给予低分子量肝素皮下注射。

5 AECOPD患者基本治疗

近20多年来针对AECOPD的特异性药物治疗并没有取得实质性进展^[72],仍然集中在抗菌药、支气管舒张剂和糖皮质激素等。无创通气与经鼻高流量湿化氧疗(high-flow nasal cannula oxygen therapy, HFNC)技术得到推广。

5.1 控制性氧疗 氧疗是AECOPD的基础治疗。无严重并发症的AECOPD患者氧疗后易达到满意的氧合水平(PaO₂>60 mmHg或SpO₂>90%)。但FiO₂不宜过高,以防CO₂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FiO₂。氧疗30 min后应复查动脉血气,以满足基本氧合又不引起CO₂潴留为目标^[70]。

5.2 HFNC HFNC是一种通过高流量鼻塞持续提供可调控相对恒定FiO₂(21%~100%)、温度(31~37℃)和湿度的高流量(8~80 L/min)吸入气体的治疗方式。与传统氧疗相比, HFNC供氧浓度更精确,加温湿化效果更好;与无创机械通气(noninvasive mechanical ventilation, NIV)相

比, HFNC舒适性及耐受性更佳^[73]。患者在HFNC期间能够说话、进食,自我感觉较舒适,有更好的依从性。HFNC具有改善气体交换和减少呼吸功、降低呼吸频率、增加肺容量等生理优势^[74]。适应证包括:轻-中度呼吸衰竭(100 mmHg≤PaO₂/FiO₂<300 mmHg, pH≥7.30);轻度呼吸窘迫(呼吸频率>24次/min);对常规氧疗或NIV不能耐受或有禁忌证者。禁忌证包括:心跳呼吸骤停,需紧急气管插管有创机械通气,自主呼吸微弱,昏迷,重度I型呼吸衰竭(PaO₂/FiO₂<100 mmHg),中重度呼吸性酸中毒及高碳酸血症(pH<7.30)。研究表明, HFNC组和NIV组30 d病死率相似^[75]。

5.3 支气管舒张剂 雾化吸入短效β₂受体激动剂,或短效β₂受体激动剂-短效抗胆碱能联合制剂是AECOPD患者的主要治疗方案。吸入长效支气管舒张剂(β₂受体激动剂或抗胆碱能药物或联合制剂)对AECOPD效果研究匮乏,一般不推荐。但是建议出院前尽早开始应用长效支气管舒张剂,包括双支气管舒张剂、双支气管舒张剂+ICS(新三联)。

5.3.1 短效支气管舒张剂雾化溶液 AECOPD时单用短效吸入β₂受体激动剂或联用短效抗胆碱能药物是常用的治疗方法,通常以吸入用药为佳。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。机械通气患者可通过特殊接合器进行吸入治疗,并调整药量为正常的2~4倍^[76-77],以抵消药物颗粒在呼吸机管道沉淀。

临床上常用的短效支气管舒张剂雾化溶液如

下^[78-80]：(1) 吸入用硫酸沙丁胺醇溶液。雾化溶液 5 mg/ml。每日可重复 4 次。(2) 异丙托溴铵雾化吸入溶液。通常成人每次吸入 500 μg/2 ml。(3) 吸入用复方异丙托溴铵溶液。雾化溶液 2.5 ml，含有异丙托溴铵 0.5 mg 和硫酸沙丁胺醇 3.0 mg，维持治疗 2.5 ml/次^[29,81]，3~4 次/d。对前列腺肥大患者可能导致尿潴留，应注意观察。

5.3.2 静脉使用甲基黄嘌呤类药物（茶碱或氨茶碱） 曾经认为茶碱除有支气管扩张作用外，还能改善呼吸肌功能，增加心排血量，减少肺循环阻力，兴奋中枢神经系统，并有一定的抗炎作用。目前由于静脉使用甲基黄嘌呤类药物（茶碱或氨茶碱）有显著不良反应，GOLD 报告和我国慢阻肺诊治指南（2021 年修订版）已经不建议单独用于治疗 AECOPD^[6,70]。

5.4 糖皮质激素 AECOPD 患者全身应用糖皮质激素可缩短康复时间，改善肺功能（如 FEV₁）和氧合，降低早期反复住院和治疗失败的风险，缩短住院时间。口服糖皮质激素与静脉应用糖皮质激素疗效相当。通常外周血 EOS 增高的 AECOPD 患者对糖皮质激素的治疗反应更好^[6,11]。

AECOPD 住院患者宜在应用支气管舒张剂的基础上，加用糖皮质激素治疗。能正常进食的患者建议口服用药。推荐剂量与疗程有差异^[6,11,82]。较多推荐泼尼松 30~40 mg/d，疗程 5~7 d（表 5）。也有报道口服糖皮质激素 5 d 疗程效果不亚于 14 d，而且缩短了住院时间^[83]。西班牙 2021 AECOPD 指南则推荐：中度 AECOPD 患者口服糖皮质激素，泼尼松 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 连续应用 5 d，重症患者 14 d。ICU 患者建议静脉给药^[84]。糖皮质激素个体化治疗可以减少 AECOPD 治疗失败的风险，优于固定剂量疗法^[85]。

临床上也可雾化吸入布地奈德混悬液替代口服

糖皮质激素治疗 AECOPD，但需联合吸入短效支气管舒张剂才能扩张支气管^[76]。雾化吸入布地奈德 8 mg 与泼尼松龙 40 mg 疗效相当，且不良反应少，对空腹血糖影响小。也有报道中度或重度 AECOPD 患者，雾化吸入布地奈德 4 mg/d、8 mg/d 和静脉应用泼尼松龙 40 mg/d 临床疗效无差异^[84,86]。我国住院 AECOPD 患者多为泼尼松龙 40 mg/d，疗程 5~7 d。重症患者还可能会联合雾化吸入布地奈德 3~4 mg/d。

5.5 抗菌药物的应用

5.5.1 抗菌药物应用指征 抗菌药物应用指征包括：(1) 呼吸困难加重、痰量增加和痰液变脓性 3 种症状同时出现；(2) 仅出现其中 2 种症状，但包括痰液变脓性；(3) 严重的急性加重，需要有创机械通气或 NIV。如果只有 2 种加重症状，但无痰液变脓性或者只有 1 种急性加重的症状时，一般不建议应用抗菌药物^[87]。住院 AECOPD 患者应在抗菌药物使用前送检痰或气管吸取物（机械通气患者）行微生物培养，无脓性痰液患者不推荐常规痰培养，阳性率低且结果常不可靠。2017 ERS/ATS AECOPD 指南认为，抗菌药物早期使用降低 AECOPD 患者治疗失败率，且延迟下次 AECOPD 时间。对 AECOPD 门诊患者，尤其是频繁急性加重患者，推荐使用抗菌药物^[11]。

5.5.2 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，最好给予口服治疗。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 5~7 d^[6]，严重感染、合并肺炎、支气管扩张症等适当延长抗菌药物疗程至 10~14 d。

5.5.3 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。后者包

表 5 AECOPD 应用糖皮质激素治疗时推荐剂量和疗程

指南（指南、报告或共识）	推荐糖皮质激素剂量和疗程
2022 GOLD 报告	推荐应用泼尼松 40 mg/d，治疗 5 d
2017 ERS/ATS AECOPD 管理指南	AECOPD 门诊患者，建议短期（≤14 d）口服糖皮质激素 AECOPD 住院患者，如胃肠道功能正常，建议口服糖皮质激素 可考虑口服糖皮质激素，甲泼尼龙 40 mg/d，连续应用 5 d
慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）	推荐应用泼尼松 30~40 mg/d，治疗 5~7 d
AECOPD 中国专家共识（2022 版）	口服糖皮质激素 30~40 mg/d，治疗 7~10 d
日本呼吸学会	口服糖皮质激素 30~50 mg/d，治疗 5 d（应用糖皮质激素超过 14 d，停用时需要逐渐减量）
澳大利亚和新西兰胸科学会	中度急性加重患者口服糖皮质激素，泼尼松 0.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，连续应用 5 d；重症患者连续
西班牙 2021 AECOPD 指南	应用 14 d；非常严重的急性加重患者建议静脉滴注

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；GOLD 为慢性阻塞性肺疾病全球倡议；ERS 为欧洲呼吸学会；ATS 为美国胸科学会

括：(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) 气流阻塞严重 (稳定期 FEV₁%pred<30%)。(4) 应用口服糖皮质激素 (近 2 周服用泼尼松 >10 mg/d)^[66]。AECOPD 初始经验性抗感染药物的选择推荐参考西班牙 2021 AECOPD 诊断和治疗指南中抗菌药物推荐 (表 6)^[84]：(1) 对于无铜绿假单胞菌感染危险因素的患者，主要依据 AECOPD 严重程度、当地耐药状况、费用负担和依从性综合决定，可选用阿莫西林/克拉维酸、左氧氟沙星或莫西沙星。(2) 对于有铜绿假单胞菌等革兰阴性菌感染危险因素的患者，可选用环丙沙星或左氧氟沙星足够剂量口服。重症患者选择环丙沙星和 (或) 有抗铜绿假单胞菌活性的 β 内酰胺类抗菌药物，联合氨基糖苷类抗菌药物静脉滴注。我国 AECOPD 住院患者静脉使用抗菌药物非常普遍，经验性抗菌药物选择级别偏高，影响因素复杂，值得关注。

5.5.4 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，将下呼吸道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引起深部真菌感染，应密切观察真菌感染的临床征象并采取有效诊断措施。

10%~20% 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) 初始经验治疗未能覆盖致病微生物，如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌 (包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)、不动杆菌和其他非发酵菌。(2) 长期使用糖皮质激素的患者诱发真菌感染。(3) 高度耐药菌感染，包括耐药肺炎链球菌。(4) 机械通气患者并发院内感染。(5) 非感染因素，如 PTE、心力衰竭等影响治疗效果。通常应采取的处理措施

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^[66]。对于合并肺炎或支气管扩张症的 AECOPD 患者，临床上发现合并医院获得性肺炎或者呼吸机相关性肺炎可以结合影像学、痰液性状与细菌学检查调整抗菌药物的应用；AECOPD 发展为医院获得性肺炎或呼吸机相关性肺炎时抗菌药物的应用，建议参照“慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识”^[38]和“中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版)”^[88]选择抗菌药物。

5.6 经验性抗病毒治疗的问题 2011 年 ERS 颁布的“成人下呼吸道感染的诊治指南 (概述)”指出：不推荐 AECOPD 患者进行经验性抗流感病毒治疗，包括鼻病毒。仅仅在出现流感症状 (发热、肌肉酸痛、全身乏力和呼吸道感染) 时间 <2 d 并且正处于流感暴发时期的 AECOPD 高危流感患者方可尝试使用^[66,89-90]，如神经氨酸酶抑制剂等。

5.7 其他治疗措施 在出入量和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、高血压等并发症) 及并发症 (休克、弥漫性血管内凝血和上消化道出血等)^[29]。

6 机械通气

AECOPD 患者机械通气目的：(1) 纠正严重的低氧血症，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；(3) 缓解呼吸窘迫；(4) 纠正呼吸肌的疲劳；(5) 降低全身或心肌的氧耗量^[42,91]。

表 6 西班牙 2021 AECOPD 诊断和治疗指南中抗菌药物推荐使用^[84]

急性加重的严重程度	微生物	抗菌药物的选择
A. 轻度急性加重	流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌	阿莫西林/克拉维酸、左氧氟沙星、莫西沙星
B. 中度急性加重	同 A 组上述病原菌 + 青霉素耐药肺炎链球菌、肠杆菌	阿莫西林/克拉维酸、头孢托仑、左氧氟沙星、莫西沙星
C. 严重-非常严重的急性加重，无假单胞菌属感染风险	同 A 组上述病原菌 + 青霉素耐药肺炎链球菌、肠杆菌	阿莫西林/克拉维酸、头孢托仑、左氧氟沙星、莫西沙星
D. 严重-非常严重的急性加重，伴有假单胞菌属感染风险	同 B 组上述病原菌 + 假单胞菌属感染	具有抗假单胞菌活性的 β 内酰胺类抗菌药物 ^a 、具有抗假单胞菌活性的喹诺酮 ^b

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；^a 哌拉西林-他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、美罗培南、头孢洛扎-他唑巴坦、头孢他啶-阿维巴坦；^b 环丙沙星 500~750 mg (每 12 小时 1 次)，或左氧氟沙星 500 mg (每 12 小时 1 次)

6.1 NIV适应证和禁忌证 ERS/ATS AECOPD管理指南强烈推荐AECOPD住院患者出现急性呼吸衰竭或者慢性呼吸衰竭急性加重时，NIV作为AECOPD呼吸衰竭首选呼吸支持策略。NIV能降低患者气管插管率、病死率，治疗并发症，缩短住院时间及入住ICU时间^[11]。NIV的适应证和相对禁忌证见表7^[6,11]。

6.1.1 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。面罩应该适合患者的鼻子/脸部的形态^[29]。可以使用鼻、口鼻、全脸和头盔面罩。

6.1.2 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、压力/容量控制通气、比例辅助通气、压力支持通气（pressure support ventilation, PSV）+呼气末正压，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：呼气相压力从2~4 cmH₂O（1 cmH₂O=

0.098 kPa）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；吸气相压力从8~12 cmH₂O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（一般20~25 cmH₂O）^[92-94]。

6.1.3 NIV治疗AECOPD时的监测 NIV开始治疗后1~2 h是评估的最重要时期，应根据患者的临床状态和ABG进行评估，监测内容见表8。对NIV治疗有反应的临床体征包括患者意识改善、呼吸频率下降、辅助呼吸肌使用减少和呼吸功减少。应通过ABG动态评估pH值、PaCO₂与PaO₂。治疗成功的标志是酸中毒和高碳酸血症的改善^[94-96]。

6.2 有创通气指征 近年来，有创通气越来越多的作为AECOPD呼吸衰竭无创通气的补救措施。需要注意患者经NIV初始治疗失败而接受有创机械通气治疗，共患疾病致残率、病死率增加，住院时间延长。极重度慢阻肺患者使用有创机械通气的影响因素包括突发事件的可逆性、患者自身意愿以及是否具备重症监护设施。主要风险包括呼吸机相关性肺炎（尤其是多重耐药菌感染）、气压伤、气

表7 AECOPD 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）	NIV的相对禁忌证
呼吸性酸中毒 [动脉血 pH≤7.35 和（或）PaCO ₂ >6 kPa 或 45 mmHg]	呼吸停止或呼吸明显抑制
严重呼吸困难合并临床症状，提示呼吸肌疲劳；呼吸功增加，例如应用辅助呼吸肌呼吸，出现胸腹矛盾运动，或者肋间隙肌群收缩	心血管系统不稳定（低血压、心律失常、心肌梗死）
虽然持续氧疗，但仍然有低氧血症	严重的血流动力学不稳定（低血压对液体治疗和血管升压药无反应，收缩压<90 mmHg）
	危及生命的心律失常
	精神状态改变，不能合作
	易误吸者
	分泌物黏稠或大量
	在 NIV 面罩不能舒适地使用时
	近期面部或食管手术
	颅面部外伤
	固定的鼻咽部异常
	烧伤

注：AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重；NIV为无创机械通气；1 mmHg=0.133 kPa

表8 NIV治疗AECOPD时的监测内容

项目	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值、PaCO ₂ 、PaO ₂ 等
痰液引流	必须密切关注患者排痰能力。依据病情及痰量，定时去除面罩，进行痰液引流，鼓励咳嗽
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

注：NIV为无创机械通气；AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重；SpO₂为脉搏血氧饱和度

管切开和呼吸机依赖的风险^[6]。对于某些 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 禁忌证或使用 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征见表 9^[6]。

表 9 AECOPD 患者有创通气指征

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）
呼吸或心脏骤停
精神状态受损，严重的精神障碍需要镇静剂控制
严重误吸或持续呕吐
长期不能排出呼吸道的分泌物
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

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；NIV 为无创机械通气

6.2.1 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（synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV）和 PSV，也可试用一些新型通气模式，如比例辅助通气等。其中 SIMV+PSV 和 PSV 已有较多的实践经验，目前临床最为常用。比例辅助通气尚处于探索阶段，显示了一定的应用前景（表 10）。

6.2.2 通气参数的调节 AECOPD 主要病理生理改变是气流阻塞进一步加重，导致肺泡有效通气量进一步减低。而动态肺过度充气（dynamic pulmonary hyperinflation, DPH）和内源性呼气末正压（intrinsic positive end-expiratory pressure, PEEPi）是 AECOPD 最重要的呼吸力学指标。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

平的外源性呼气末正压（extrinsic positive end-expiratory pressure, PEEPe），降低吸气触发功耗，改善人机的协调性。有创通气时核心参数设置包括：（1）潮气量或气道压力。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 逐渐恢复到缓解期水平，以避免 PaCO₂ 下降过快而导致的超射性碱中毒的发生。（2）通气频率。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（60~100 L/min），以实现吸呼比达到 1:2 或 1:3，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，改善气体交换。AECOPD 常用的流速波形主要是递减波，偶尔用方波和正弦波。（4）PEEPe。加用适当水平的 PEEPe 可以降低 AECOPD 患者的气道与肺泡之间的压差。控制通气时 PEEPe 一般不超过 PEEPi 的 80%，否则会加重 DPH。如果无法测定 PEEPi，可设置 PEEPe 为 4~6 cmH₂O。（5）FiO₂。AECOPD 通常只需要低水平的 FiO₂ 就可以维持基本的氧合。若需要更高水平的 FiO₂ 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、PTE、气胸和心功能不全等^[91]。

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，从而避免因呼吸机损伤导致的呼吸机依赖，减少撤机困难。

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

表 10 AECOPD 并发呼吸衰竭时的有创通气治疗

项目	具体内容
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，呼吸肌得到休息
呼吸参数	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 60~100 L/min 吸入氧浓度能使 SpO ₂ >90% 最小的外源性呼气末正压，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

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；SpO₂ 为脉搏血氧饱和度；1 cmH₂O=0.098 kPa

况表明呼吸衰竭获得初步纠正后, 如果 $\text{FiO}_2 < 40\%$, 血气接近正常, $\text{pH} > 7.35$, $\text{PaCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$, 通常可以考虑拔管, 切换成为无创通气呼吸支持。有创-无创序贯通气策略有助于早日拔管, 减少呼吸机相关性肺炎的发生^[97-99]。

7 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。AECOPD 相关并发症会导致住院频次、医疗费用和病死率增加, 增加治疗难度^[102]。

7.1 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, 应用支气管舒张剂, 改善缺氧和高碳酸血症, 适当应用利尿剂, 常可控制右心衰竭, 通常无需使用强心剂。

7.1.1 利尿剂 利尿剂适用于顽固性右心衰竭、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, 以避免痰液变黏稠与低钾血症, 加重呼吸抑制^[71]。

7.1.2 强心剂 AECOPD 并发右心衰竭并不是应用强心剂的指征, 除非 AECOPD 患者并发左心室功能障碍, 但需减量使用并严密观察。主要原因是低氧血症患者应用洋地黄易于中毒, 而且对右心功能衰竭效果不佳。

7.1.3 心律失常的治疗 对于 AECOPD 患者心律失常, 主要是识别和治疗引起心律失常的原因: 低氧血症、低钾血症、低镁血症、呼吸性酸中毒或碱中毒及肺源性心脏病本身, 积极纠正上述诱因, 心律失常即可消失。

7.2 AECOPD 并发 PTE 慢阻肺是 PTE 的重要危险因素之一, 在住院治疗的 AECOPD 患者中尤为突出^[100]。AECOPD 患者并发 PTE 的发病率为 $5.9\% \sim 16.1\%$ 。未经治疗的 PTE 患者病死率约为 30% 。AECOPD 并发 PTE 的诊断和治疗都比较困难, 可疑患者需同时处理 AECOPD 和 PTE^[101-102]。

7.2.1 常见诱因 (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等。因为 PTE 的症状和体征均非特异性, 呼吸困难和低氧血症又常可由 AECOPD 本身引起, AECOPD 患者并发 PTE 诊断困难。呼吸困难加重伴低血氧, 且高流量吸氧后 PaO_2 不能升至 60 mmHg 以上常提示 PTE 可能。

7.2.2 诊断方法 (1) 螺旋 CT 和肺动脉造影是目前诊断慢阻肺并发 PTE 的主要手段; (2) 血浆 D-二聚体阴性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 PTE 的有用指标之一; (3) 核素通气/血流灌注扫描对 AECOPD 并发 PTE 的诊断价值有限; (4) 如果发现深静脉血栓形成, 即使不做肺血管造影, 亦应抗凝治疗。

7.2.3 预防策略 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量肝素抗凝治疗。

7.2.4 治疗手段 治疗手段参见“肺血栓栓塞症诊治与预防指南”^[103]和“急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识”^[104]。

7.3 AECOPD 合并肺动脉高压和右心功能不全 AECOPD 患者出现双下肢对称性水肿、肺动脉瓣听诊区第二心音亢进、第三心音、收缩期三尖瓣杂音等体征支持肺动脉高压的推断。而心电图可见右心室增大、肥厚、电轴右偏的图形, 胸部 CT 显示右下肺动脉干增粗、肺动脉/主动脉直径比 > 1 的征象, 血 BNP/NT-proBNP 升高, 有助于 AECOPD 合并肺动脉高压的诊断。受肺气肿影响, 38% 的慢阻肺患者能够通过检测三尖瓣反流峰值流速估测肺动脉收缩压。超声心动图对晚期慢阻肺肺动脉压评估可靠性进一步降低^[66]。临床路径要求可疑肺源性心脏病患者应进行超声心动图检测。

AECOPD 相关肺动脉高压目前暂无特异性治疗方法^[105-107]。肺动脉高压指南不推荐血管扩张剂靶向药物治疗慢阻肺合并肺动脉高压。主要是该类药物会抑制低氧引起的肺血管收缩, 从而损害气体交换, 使通气/灌注比例失调恶化, 进一步加重低氧血症, 加剧临床症状。2022 年欧洲指南明确指出: 肺部疾病合并肺动脉高压最佳治疗仍然是治疗基础肺部疾病^[107]。

8 AECOPD 姑息治疗和临终关怀

2013 年颁布的 GOLD 首次提出姑息治疗应用于晚期重症慢阻肺患者^[69]。人一生中超过 25% 的医疗费用花费在最后一年当中, 主治医师应该与患者、家属充分沟通, 共同制定兼具治疗方法与临终关怀的照护方案, 既关切患者疾病痛苦, 又能降低不必要的医疗消耗。姑息治疗不是放弃医疗, 合理的姑息治疗方案能提高晚期患者生活质量、减少症状甚至可以延长部分患者的生存期^[108]。对支气管舒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晚期 AECOPD 患者, 应该对其提供家庭养护治疗^[69, 108]。

9 AECOPD 的出院和管理

9.1 AECOPD 患者的出院标准 AECOPD 患者的出院标准如下：(1) 主诊医师认为患者适合家庭照护；(2) 患者完全明白出院后使用药物与正确用法，如能够独立使用，或者在家人协助下正确使用吸入支气管舒张剂；(3) 如果以前没有卧床，需能在室内行走；(4) 能够进食，且呼吸困难程度不影响睡眠；(5) 临床症状与 ABG 稳定 12~24 h 或以上；(6) 随访和家庭护理计划安排妥当（如随访基层社区医师、家庭医疗等）。

AECOPD 患者出院时，应该已明确制定了有效的长期家庭维持治疗方案，包括长期家庭氧疗、家庭无创呼吸机使用必要性与方法。对药物吸入技术进行再次培训，安排出院 4~8 周后随访，提供并发症的研判、紧急处理和随访计划^[69]。

9.2 患者出院后随访 患者出院后随访内容包括：评价患者对家庭日常生活环境的适应能力；检测肺功能（如 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，可进行改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表或慢阻肺评估测试的问卷调查，以及了解患者并发症的情况。如果基层医疗机构医师能够进行家庭医疗，AECOPD 患者可早日出院。制定治疗计划，增加合理的干预，缩短急性加重的康复时间。对于急性加重过程中存在低氧血症的患者，出院前、出院后 3 个月均应检测 ABG 和（或）SpO₂。如患者仍存在低氧血症，则需要长期氧疗^[6,69]。如吸氧仍然不能缓解呼吸困难症状，且影响睡眠、吃饭，则应考虑家庭 NIV。

9.3 AECOPD 再次急性加重 文献报道，过去发生 2 次及 2 次以上急性加重的慢阻肺患者，将来可能约有 3/4 的风险再次发生急性加重。故认为，急性加重病史是未来发生急性加重的最佳预测因素^[109]。

9.4 AECOPD 的预防 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、冬季保暖、正确用药等都很关键。其中正确吸入支气管舒张剂、吸入糖皮质激素对改善呼吸困难症状与肺功能、减少急性加重有益^[110]。口服 N-乙酰半胱氨酸、羧甲司坦等具有抗氧化作用的药物，可以减少 AECOPD 发生率。慢阻肺患者免疫调节剂治疗可降低严重程度及急性加重频率（表 11）。AECOPD 患者出院后尽早进行肺康复，能显著改善出院后 3 个月时的运动能力和健康状态。2015 年 ATS 和加拿大胸科学会联合发布了 AECOPD 预防指南^[110]。

9.4.1 疫苗 ATS 和加拿大胸科学会推荐每年接种流感疫苗以预防 AECOPD^[111]。大部分指南推荐慢阻肺患者应用流感疫苗，其次是肺炎球菌疫苗^[24]。20 世纪 70 年代我国开始研发气管炎菌苗用于 AECOPD 预防，至今国内外不同细菌提取物作为免疫制剂已经广泛用于包括慢阻肺在内的慢性感染预防^[112]。

9.4.2 ICS+LABA 复合制剂 十几年来，ICS+LABA 复合制剂用于中至重度稳定期慢阻肺患者，显示能够减少 AECOPD 的次数^[109]。可能是考虑到长期吸入激素不良反应与双支气管舒张剂的优势，2023 年版 GOLD 没有推荐 ICS+LABA 复合制剂用于慢阻肺 A/B/E 任何类型^[1]。

9.4.3 吸入长效支气管舒张剂 LAMA 以及

表 11 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
疫苗：流感疫苗和肺炎球菌疫苗接种	戒烟
ICS+LABA 复合制剂：氟替卡松+沙美特罗；布地奈德+福莫特罗	控制污染
吸入长效支气管舒张剂	家庭氧疗
LABA：茛达特罗，沙美特罗，福莫特罗，奥达特罗	NIV 支持
LAMA：噻托溴铵，茛地溴铵，格隆溴铵，阿地溴铵	肺康复
吸入 LABA/LAMA 复合制剂：噻托溴铵+奥达特罗，茛地溴铵+维兰特罗，阿地溴铵+福莫特罗，格隆溴铵+茛达特罗	肺减容术
三联治疗：ICS+LABA+LAMA	
磷酸二酯酶 4 抑制剂：罗氟司特	
茶碱	
黏液溶解剂：氨溴索、厄多司坦、羧甲司坦	
抗氧化剂药物：N-乙酰半胱氨酸	
免疫调节剂	

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；ICS 为吸入性糖皮质激素；LABA 为长效 β₂ 受体激动剂；LAMA 为长效抗胆碱能制剂；NIV 为无创机械通气

LABA 对于预防 AECOPD 有明确的作用。急性加重期间的呼吸困难是由于呼出气流受限的急性加剧和气体陷闭所致,推荐应用速效支气管舒张剂。当患者病情稳定时,恢复长效支气管舒张剂吸入,改善气流受限,减少 AECOPD 发生率^[113]。

9.4.3.1 LAMA 与安慰剂相比较 噻托溴铵长期治疗可降低 AECOPD 发生率达 22%。新型 LAMA 包括格隆溴铵和阿地溴铵,格隆溴铵可降低慢阻肺患者 34% 的中度到重度的急性加重^[113]。

9.4.3.2 LABA LABA LABA 同样能够预防急性加重,但是其降低 AECOPD 的效应略逊于 LAMA。LABA (主要是沙美特罗和福莫特罗)能够降低中等严重程度 AECOPD。

9.4.4 吸入长效支气管舒张剂复合制剂 (LABA+LAMA) LABA 和 LAMA 复合制剂是一种在同一吸入装置中含有 2 种长效支气管舒张剂的药物,与其单一成分相比较,能增加支气管扩张效应。一项随机对照研究表明,对于严重和非常严重的慢阻肺患者,与吸入格隆溴铵单一制剂相比,应用格隆溴铵 (50 μg) 和茛达特罗 (110 μg) 复合制剂能显著减少慢阻肺患者中度和严重程度的急性加重达 12%^[114]。如果与应用氟替卡松+沙美特罗复合制剂相比较,格隆溴铵和茛达特罗复合制剂能显著减少慢阻肺患者中度和严重程度的急性加重达 31%^[115]。

9.4.5 三联治疗 一项有关慢阻肺患者应用吸入制剂的对照研究表明,与单一噻托溴铵吸入治疗相比,三联治疗 (噻托溴铵+氟替卡松+沙美特罗) 虽然未能显著减少急性加重的次数,却使因 AECOPD 需要住院的患者减少了 47%^[72]。同一装置中三联复合吸入制剂 (布地奈德+格隆溴铵+福莫特罗) 相比双长效支气管舒张剂 (格隆溴铵+福莫特罗) 吸入气雾剂降低全因死亡风险^[116]。2023 版 GOLD 建议只有每年 2 次或以上中等程度急性加重 (临床 E 型),而且外周血 EOS>300 个/μl 的患者才应用三联制剂^[1]。

9.4.6 磷酸二酯酶 4 抑制剂 3 000 例慢阻肺患者参与的临床研究表明,与安慰剂相比较,罗氟司特降低了 17% 的 AECOPD 发生率^[72]。

9.4.7 黏液溶解剂和抗氧化剂药物 临床研究表明,1 006 例中重度慢阻肺患者应用 N-乙酰半胱氨酸治疗 1 年,治疗组患者每年发生 1.16 次急性加重,而安慰剂组发生 1.49 次急性加重,表明 N-乙酰半胱氨酸能减少 AECOPD 发生率^[117]。

9.4.8 其他 有报道大环内酯类抗菌药物能够预

防 AECOPD,改善患者生活质量和临床症状^[118],但 GOLD 报告明确指出:“持续预防性应用抗菌药物对 AECOPD 无效,目前尚不推荐这种治疗”^[1,6]。

总之,AECOPD 是慢阻肺患者咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状急性加重或短期内进一步恶化,伴随气道和全身炎症加剧等一系列病生理异常的临床过程,具有高度异质性。其诱因复杂,多为呼吸道病毒感染触发,引起和(或)加重下呼吸道感染,加重气流阻塞。AECOPD 的发生与肺功能加速下降、生活质量减低及病死率增加有关。我国慢阻肺临床管理与新型药物研发进展相对缓慢^[119]。慢阻肺规范化管理是 AECOPD 预防的关键措施,而 AECOPD 合理治疗是改善慢阻肺预后的核心目标^[120]。慢阻肺临床与生物学分型、AECOPD 及其严重程度判断工具、不同诱因致病机制研究进展值得期待^[121-122]。

慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组成员 (按姓氏汉语拼音排序)

白春学 (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 (南方医科大学南方医院)

曹彬 (中日友好医院)

崔丽英 (内蒙古医科大学附属医院)

高占成 (北京大学人民医院)

顾宇彤 (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)

康健 (中国医科大学附属第一医院)

李圣青 (复旦大学附属华山医院)

林英翔 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

刘荣玉 (安徽医科大学第一附属医院)

柳广南 (广西医科大学第一附属医院)

柳涛 (中国医学科学院北京协和医院)

施毅 (南京军区总医院)

宋元林 (复旦大学附属中山医院 上海市呼吸病研究所)

孙铁英 (北京医院)

孙永昌 (北京大学第三医院)

王长征 (重庆医科大学第二附属医院)

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)

解立新 (中国人民解放军总医院)

阎锡新 (河北医科大学第二医院 河北省呼吸危重症重点实验室)

杨汀 (中日友好医院)

姚婉贞 (北京大学第三医院)

余勤 (兰州大学第一医院)

张弘 (中国医学科学院北京协和医院)

张静 (复旦大学附属中山医院 上海市呼吸病研究所)

郑劲平 (广州医科大学附属第一医院 广州呼吸疾病研究所)

执笔者 (按姓氏汉语拼音排序)

蔡柏蔷、阎锡新

编写秘书 (按姓氏汉语拼音排序)

李婧雯 (河北医科大学第二医院)

魏娇娜 (河北医科大学第二医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report) [EB/OL]. <http://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [2] 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.
- [3] 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 (8): 753-760. DOI: 10.1164/rccm.200612-1749OC.
- [4] Yin P, Wang H, Vos T, et al. A subnational analysis of mortality and prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: Findings from the global burden of disease study 2013 [J]. *Chest*, 2016, 150 (6): 1269-1280. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1474.
- [5] 蔡柏蔷. 我国慢性阻塞性肺疾病诊治现状及存在的问题 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (40): 3124-3127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.40.002.
- [6] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report) [EB/OL]. <http://goldcopd.org/2022-gold-reports/>.
- [7] 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 (2): 131-141. DOI: 10.3109/15412555.2011.650239.
- [8] 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.
- [9] Liang L, Shang Y, Xie W, et al. Trends in hospitalization expenditures for acute exacerbations of COPD in Beijing from 2009 to 2017 [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 1165-1175. DOI: 10.2147/COPD.S243595.
- [10] 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 (6): 932-946. DOI: 10.1183/09031936.04.00014304.
- [11] Co-Chair WJAE, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (3): 1600791. DOI: 10.1183/13993003.00791-2016.
- [12] Han M, Lazarus SC. COPD: Diagnosis and management [M]// Broaddus VC, Ernst JD, King TE, et al. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2022: 870.
- [13] Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome proposal [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204 (11): 1251-1258. DOI: 10.1164/rccm.202108-1819PP.
- [14] Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2013, 33 (1): 95-115. DOI: 10.1016/j.iacl.2012.10.006.
- [15] Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations [J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35 (1): 157-163. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.11.001.
- [16] Molyneaux 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 (10): 1224-1231. DOI: 10.1164/rccm.201302-0341OC.
- [17] 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 (12): 2207-2214.
- [18] Feng C, Xu M, Kang J, et al. Atypical pathogen distribution in Chinese hospitalized AECOPD patients: A multicenter cross-sectional study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 1699-1708. DOI: 10.2147/COPD.S300779.
- [19] Qu F, Liu F, Zhang H, et al. The hospitalization attributable burden of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease due to ambient air pollution in Shijiazhuang, China [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26 (30): 30866-30875. DOI: 10.1007/s11356-019-06244-1.
- [20] Qu F, Liu F, Zhang H, et al. Comparison of air pollutant-related hospitalization burden from AECOPD in Shijiazhuang, China, between heating and non-heating season [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26 (30): 31225-31233. DOI: 10.1007/s11356-019-06242-3.
- [21] Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term exposure to ambient fine particulate matter increases hospitalizations and mortality in COPD: A systematic review and meta-analysis [J]. *Chest*, 2016, 149 (2): 447-458. DOI: 10.1378/chest.15-0513.
- [22] Ni L, Chuang CC, Zuo L. Fine particulate matter in acute exacerbation of COPD [J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 294. DOI: 10.3389/fphys.2015.00294.
- [23] 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.
- [24] 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(9):712-714. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.09.024.
- [25] Keene JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene cohorts[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4):473-481. DOI:10.1164/rccm.201607-1330OC.
- [26] Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, et al. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: The evolving clinical challenge[J]. *Chest*, 2012, 141(2):396-405. DOI: 10.1378/chest.11-0495.
- [27] Guerra B, Gaveikaite V, Bianchi C, et al. Prediction models for exacerbations in patients with COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(143):160061. DOI:10.1183/16000617.0061-2016.
- [28] Bertolotti L, Quenet S, Mismetti P, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(4):862-868. DOI: 10.1183/09031936.00058811.
- [29] Doğan NÖ, Varol Y, Köktürk N, et al. 2021 guideline for the management of COPD exacerbations: Emergency Medicine Association of Turkey (EMAT) / Turkish Thoracic Society (TTS) Clinical Practice Guideline Task Force[J]. *Turk J Emerg Med*, 2021, 21(4):137-176. DOI: 10.4103/2452-2473.329630.
- [30] Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: In search of diagnostic biomarkers and treatable traits[J]. *Thorax*, 2020, 75(6):520-527. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214484.
- [31] Cheng SL. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: Systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:2775-2784. DOI: 10.2147/COPD.S175017.
- [32] Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(147):170103. DOI: 10.1183/16000617.0103-2017.
- [33] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4):243-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.04.002.
- [34] Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17(6):593-601. DOI: 10.1080/14737159.2017.1324299.
- [35] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9):944-951. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.09.005. 中华急诊医学杂志编辑部编印
- [36] 吴新宇, 宋丹丹, 赵洪文. 血清降钙素原指导 AECOPD 患者抗菌治疗疗效及预后的 meta 分析[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(4):250-261. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20210201-00090.
- [37] 徐玮涵, 王浩彦. C 反应蛋白与慢性阻塞性肺疾病[J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(16):1263-1267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.016.016.
- [38] 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识编写组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(17):1281-1296. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.17.001.
- [39] 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.
- [40] Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10 Suppl: S214-219. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201302-023AW.
- [41] Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(8):867-874. DOI: 10.1164/rccm.200604-506OC.
- [42] Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults[J]. *Thorax*, 2016, 71 Suppl 2: ii1-35. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-208209.
- [43] Pavasini R, Tavazzi G, Biscaglia S, et al. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis[J]. *Chron Respir Dis*, 2017, 14(2):117-126. DOI:10.1177/1479972316674393.
- [44] Grolmund E, Kutz A, Marlowe RJ, et al. Long-term prognosis in COPD exacerbation: role of biomarkers, clinical variables and exacerbation type[J]. *COPD*, 2015, 12(3):295-305. DOI:10.3109/15412555.2014.949002.
- [45] Guo X, Nie H, Chen Q, et al. The role of plasma N-terminal brain natriuretic pro-peptide in diagnosing elderly patients with acute exacerbation of COPD concurrent with left heart failure[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:2931-2940. DOI:10.2147/COPD.S164671.
- [46] Laribi S, Pemberton CJ, Kirwan L, et al. Mortality and acute exacerbation of COPD: A pilot study on the influence of myocardial injury[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(6):1700096. DOI:10.1183/13993003.00096-2017.
- [47] Wang M, Lin EP, Huang LC, et al. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation[J]. *Chest*, 2020, 158(3):973-985. DOI:10.1016/j.chest.2020.02.046.
- [48] Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac troponin I and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(10):1126-1137. DOI:10.1016/j.jacc.2018.06.051.
- [49] Elmenawi KA, Anil V, Gosal H, et al. The importance of measuring troponin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A systematic review[J]. *Cureus*, 2021, 13(8):e17451. DOI:10.7759/cureus.17451.
- [50] Couturaud F, Bertolotti L, Pastre J, et al. Prevalence of

- pulmonary embolism among patients with COPD hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms [J]. *JAMA*, 2021, 325(1):59-68. DOI:10.1001/jama.2020.23567.
- [51] Aleva FE, Voets L, Simons SO, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: A systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2017, 151(3):544-554. DOI:10.1016/j.chest.2016.07.034.
- [52] Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. D-dimer as a prognostic biomarker for mortality in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(1):29-35. DOI:10.1097/MAJ.0000000000000332.
- [53] Hu G, Wu Y, Zhou Y, et al. Prognostic role of D-dimer for in-hospital and 1-year mortality in exacerbations of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:2729-2736. DOI:10.2147/COPD.S112882.
- [54] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
- [55] Fabbian F, De Giorgi A, Manfredini F, et al. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: A single-center Italian study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(7):1121-1127. DOI:10.1007/s11255-016-1272-5.
- [56] Barakat MF, McDonald HI, Collier TJ, et al. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10:2067-2077. DOI:10.2147/COPD.S88759.
- [57] Wan X, Chen D, Tan Y, et al. Incidence, risk factors, and prognostic implications of acute kidney injury in patients with acute exacerbation of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15:1085-1092. DOI:10.2147/COPD.S238343.
- [58] Chalela R, González-García JG, Chillarón JJ, et al. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations [J]. *Respir Med*, 2016, 117:237-242. DOI:10.1016/j.rmed.2016.05.003.
- [59] Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199:264-273. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.06.096.
- [60] Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(8):631-639. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
- [61] Bhatt SP, Nanda S, Kintzer JS. Arrhythmias as trigger for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2012, 106(8):1134-1138. DOI:10.1016/j.rmed.2012.04.007.
- [62] Ramakrishnan S, Janssens W, Burgel PR, et al. Standardisation of clinical assessment, management and follow-up of acute hospitalised exacerbation of COPD: A Europe-wide consensus [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:321-332. DOI:10.2147/COPD.S287705.
- [63] Cheng T, Wan H, Cheng Q, et al. Computed tomography manifestation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(2):519-529. DOI:10.3892/etm.2015.2930.
- [64] Hackx M, Ghaye B, Coche E, et al. Severe COPD exacerbation: CT features [J]. *COPD*, 2015, 12(1):38-45. DOI:10.3109/15412555.2014.903916.
- [65] Labaki WW, Martinez CH, Martinez FJ, et al. The role of chest computed tomography in the evaluation and management of the patient with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(11):1372-1379. DOI:10.1164/rccm.201703-0451PP.
- [66] Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, et al. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: Results from a retrospective longitudinal study of a veteran population [J]. *COPD*, 2017, 14(5):484-489. DOI:10.1080/15412555.2017.1336209.
- [67] 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. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x.
- [68] Deng L, Yan J, Xu H, et al. Prediction of exacerbation frequency of AECOPD based on next-generation sequencing and its relationship with imbalance of lung and gut microbiota: A protocol of a prospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(9):e047202. DOI:10.1136/bmjopen-2020-047202.
- [69] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4):347-365. DOI:10.1164/rccm.201204-0596PP.
- [70] 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.
- [71] 中华医学会, 中华医学学会杂志社, 中华医学学会全科医学分会, 等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(12):959-965. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.12.002.
- [72] Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD [J]. *BMJ*, 2014, 349:g5237. DOI:10.1136/bmj.g5237.
- [73] Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9):1207-1215. DOI:10.1164/rccm.201605-0916OC.
- [74] Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: High-flow nasal cannula in acute respiratory failure [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(4):2101574. DOI:10.

- 1183/13993003.01574-2021.
- [75] Thille AW, Yoshida T. High pressure versus high flow: What should we target in acute respiratory failure? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(3): 265-266. DOI: 10.1164/rccm.201911-2196ED.
- [76] 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(4): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2006.04.009.
- [77] 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(2): 105-110. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2012.02.001.
- [78] McCrory DC, Brown CD. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 2001(2): CD002984. DOI: 10.1002/14651858.CD002984.
- [79] Nair S, Thomas E, Pearson SB, et al. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD [J]. *Chest*, 2005, 128(1): 48-54. DOI: 10.1378/chest.128.1.48.
- [80] Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 157. DOI: 10.1186/s12890-018-0720-7.
- [81] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗 [J]. *中华全科医师杂志* 2014, 13(3): 169-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2014.03.004.
- [82] Dobler CC, Morrow AS, Beuschel B, et al. Pharmacologic therapies in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review with meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(6): 413-422. DOI: 10.7326/M19-3007.
- [83] Ko FW, Chan KP, Hui DS, et al. Acute exacerbation of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21(7): 1152-1165. DOI: 10.1111/resp.12780.
- [84] Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021 update diagnosis and treatment of COPD exacerbation syndrome [J]. *Arch Bronconeumol*, 2022, 58(2): 159-170. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.05.011.
- [85] Li L, Zhao N, Ma X, et al. Personalized variable vs fixed-dose systemic corticosteroid therapy in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD: A prospective, multicenter, randomized, open-label clinical trial [J]. *Chest*, 2021, 160(5): 1660-1669. DOI: 10.1016/j.chest.2021.05.024.
- [86] Yilmazel Ucar E, Araz O, Meral M, et al. Two different dosages of nebulized steroid versus parenteral steroid in the management of COPD exacerbations: A randomized control trial [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 513-520. DOI: 10.12659/MSM.890210.
- [87] 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(9): 1052-1057. DOI: 10.1164/rccm.201302-0289PP.
- [88] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4): 255-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- [89] Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(11): 1117-1124. DOI: 10.1164/rccm.201205-0806OC.
- [90] 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(16): 1201-1206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.16.001.
- [91] 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机械通气指南(2007) [J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(4): 350-357. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2007.04.003.
- [92] 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(2): 126-128. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2004.02.028.
- [93] 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(9): 1310-1312. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2012.09.048.
- [94] Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1602426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2016.
- [95] Ergan B, Nasifowski J, Winck JC. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation? [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(148): 170101. DOI: 10.1183/16000617.0101-2017.
- [96] Carlucci A, Pisani L, Ceriana P, et al. Patient-ventilator asynchronies: may the respiratory mechanics play a role? [J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): R54. DOI: 10.1186/cc12580.
- [97] British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure [J]. *Thorax*, 2002, 57(3): 192-211. DOI: 10.1136/thorax.57.3.192.
- [98] 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(4): 212. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2000.04.008.
- [99] 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(2): 86-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.02.003.
- [100] Han W, Wang M, Xie Y, et al. Prevalence of pulmonary embolism and deep venous thromboembolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 732855. DOI: 10.3389/fcvm.2022.732855.
- [101] Rizkallah J, Man S, Sin DD. Prevalence of pulmonary

- embolism in acute exacerbations of COPD: A systematic review and metaanalysis[J]. *Chest*, 2009, 135(3): 786-793. DOI:10.1378/chest.08-1516.
- [102] 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(7): 26-28. DOI:10.3969/j.issn.1008-1089.2008.07.008.
- [103] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(14): 1060-1087. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [104] 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(1): 74-81. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.01.026.
- [105] Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801914. DOI:10.1183/13993003.01914-2018.
- [106] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1): 11-51. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20201008-02778.
- [107] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2022: 2200879. DOI:10.1183/13993003.00879-2022.
- [108] Brulotte CA, Lang ES. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2012, 30(2): 223-247, vii. DOI:10.1016/j.emc.2011.10.005.
- [109] Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, et al. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: A retrospective observational cohort study[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(12): e006171. DOI:10.1136/bmjopen-2014-006171.
- [110] Han MK, Martinez FJ. Pharmacotherapeutic approaches to preventing acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(4): 356-362. DOI:10.1513/pats.201102-016RM.
- [111] Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline[J]. *Chest*, 2015, 147(4): 894-942. DOI:10.1378/chest.14-1676.
- [112] 《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.
- [113] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: The GLOW2 study[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(5): 1106-1114. DOI:10.1183/09031936.00040712.
- [114] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, 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.
- [115] Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: A randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1015-1026. DOI:10.2147/COPD.S84436.
- [116] Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(5): 553-564. DOI:10.1164/rccm.202006-2618OC.
- [117] 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.
- [118] 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(8): 716-723. DOI:10.1164/rccm.201206-0996OC.
- [119] Crisafulli E, Barbeta E, Ielpo A, et al. Management of severe acute exacerbations of COPD: An updated narrative review[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2018, 13: 36. DOI:10.1186/s40248-018-0149-0.
- [120] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(3): 421-438. DOI:10.1016/j.ccm.2020.06.007.
- [121] 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.
- [122] 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.

(收稿日期:2022-11-23)

(本文编辑:薛芳)