

慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版)



扫一扫下载指南原文

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。慢阻肺居全球死亡原因的第 4 位, 预计到 2020 年将升至第 3 位。2012 年有超过 300 万的患者死于慢阻肺, 占全球全部死亡人数的 6%^[1]。我国对 7 个地区的 20 245 名成年人进行调查发现, 40 岁以上人群中慢阻肺患病率高达 8.2%^[2]。慢阻肺患者每年发生约 0.5 ~ 3.5 次的急性加重, 慢阻肺急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是慢阻肺患者死亡的重要因素。2013 年我国慢阻肺总死亡人数约为 91 万, 单病种排名第 3 位, 并且慢阻肺所致死亡占我国全部死因的 11%。尤其应该明确指出, 我国慢阻肺总死亡人群占全球慢阻肺死亡总人数的 31.1%^[3]。这意味着全球几乎每死亡 3 例慢阻肺患者, 其中就有一例是中国慢阻肺患者。

2017 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 报告提及 2020 年慢阻肺将成为世界疾病经济负担的第 5 位^[1]。需要指出 AECOPD 实际上是慢阻肺患者医疗费用的主要支出部分。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^[4]。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^[5]。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^[6]。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。我国慢阻肺发病率和病死率均居高不下, 其原因与危险因素众多和防控措施不到位密切相关, 同时也说明我国慢阻肺的诊断和治疗中

存在诸多问题, AECOPD 尤为如此。AECOPD 是慢阻肺临床过程中的重要事件, 也是慢阻肺患者健康状况和预后的主要决定因素^[7]。因此, 早期预防、早期发现、科学认识和规范治疗 AECOPD 是临床上的一项重大和艰巨的医疗任务。

一、AECOPD 概述

AECOPD 定义为呼吸症状急性恶化, 导致需要额外的治疗^[1]。

临床上 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加重、咳嗽加剧、痰量增多和/或痰液呈脓性), 超出日常的变异, 并且导致需要改变药物治疗。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, 但也许不能改善, 典型的症状将在几天至几周内缓解^[1,8-9]。

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。感染引起的特异性免疫反应及中性粒细胞、CD8T 淋巴细胞为主的炎症, 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, 肺部病毒和细菌的感染和定植常伴随慢阻肺气道炎症的加剧。

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, 或联合应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, 减少早期复发和治疗失败的风险, 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、接种流感和肺炎疫苗、应用 (一种或两种) 吸入长效支气管扩张剂或联合应用吸入糖皮质激素、应用磷酸

二酯酶-4 抑制剂等^[1-9]。

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、停用慢阻肺吸入药物治疗、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^[8-9]。

1. AECOPD 与病毒感染: 现在已有确切的证据表明上呼吸道感染会诱发 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, 鼻病毒感染是普通感冒最为常见的诱因, 2017 GOLD 报告明确指出病毒感染是 AECOPD 的主要触发因素^[1]。急性加重时如果合并病毒感染, 与缺乏病毒感染的状态相比较, 则可能有更为明显的气道炎症和系统性炎症的效应。AECOPD 合并病毒感染尤其多见于冬季, 而且住院治疗的概率也较高。环境污染可能也参与急性加重的发病, 尤其与病毒感染出现交叉效应^[7]。虽然细菌感染和环境因素(如空气污染和环境温度)可以诱发和发生 AECOPD, 但是急性加重主要是由于呼吸道感染所触发。通常慢阻肺稳定期患者的下呼吸道中存在细菌定植, 在急性加重期细菌负荷增加。但是细菌并不是急性加重的原发感染原因, 往往是继发于病毒感染。

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^[10]。在鼻病毒感染之后, 可出现细菌负荷增加, 尤其是流感嗜血杆菌的显著增加。慢阻肺患者感染鼻病毒后改变了呼吸道微生物菌群, 参与继发的细菌感染。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^[11-13]。

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

为最常见的三种病原体是: 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、肠杆菌科细菌、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^[14], 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, 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、IL-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^[13-14]。

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%^[13]。

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(PM 10, PM 2.5)与 AECOPD 发病有关, 研究发现尤其暴露于 PM 2.5 与 AECOPD 密切相关。PM 2.5 诱发肺部炎症和系统性炎症, 产生氧化应激反应, 影响患者的呼吸系统的免疫功能、呼吸系统的微生物生态以及心血管系统。今后充分研究 PM 2.5 诱发的 AECOPD, 能够优化 AECOPD 的处理, 并可能降低急性加重的风险^[15-16]。除此之外, 尚有一部分 AECOPD 患者发病原因不明^[17]。

三、诊断、鉴别诊断和严重程度评估

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。当患者出现运动耐力下降、发热和/或胸部影像学异常时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^[17]。AECOPD 症状通常持续 7~10 d, 但可能持续更久。AECOPD 可使慢阻肺稳定期的疾病进展。若急性加重后恢复缓慢则更可能加速疾病进展。慢阻肺患者经历了一次急性加重后, 再次加重的可能性增加。

一些慢阻肺患者出现频繁急性加重(定义为每年有 2 次及以上的急性加重), 与无频繁急性加重的患者相比, 患者的健康状态更差, 发病率更高。在不同严重程度组别中, 均存在频繁急性加重风险较高的慢阻肺患者, 且过去 1 年中急性加重的次数是患者将来急性加重频率的强有力的预示因子。其他因素也会增加急性加重风险和/或增加急性加重的程度, 如 CT 显示明显的肺气肿或气道壁增厚及慢性支气管炎的病史^[1]。

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突然变化的其他特异疾病。某些生物标志物与 AECOPD 的发生有关。2017 年 GOLD 报告提及血嗜酸粒细胞可作为预测急性加重的生物标志物, 较高的血嗜酸粒细胞计数可预测急性加重风险的增加, 可以指导慢阻肺稳定期吸入糖皮质激素的个体化治疗, 但是还需要进一步研究血嗜酸粒细胞的临界值^[1]。由于 AECOPD 的异质性, 目前不太可能指望发现单一的生物标志物来预测 AECOPD, 以后期待有一组生物标记物可以用来进行更精确的病因学诊断^[18-20]。

3. 鉴别诊断: 10%~30% 重度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^[21-22]。

4. 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。相当比例的慢阻肺患者的气道、肺和血液中嗜酸粒细胞增多。

部分 AECOPD 患者的嗜酸粒细胞、中性粒细胞以及其他炎症细胞数量同时增加。痰中嗜酸粒细胞的存在与病毒感染易感有关。如果在急性加重时伴有痰或外周血中嗜酸粒细胞增多, 则对全身糖皮质激素治疗的反应性更好^[1]。(2) 胸部影像学检查: 急性加重期的患者就诊时, 首先应行胸部影像学检查以鉴别是否合并胸腔积液、气胸与肺炎。胸部影像学检查也有助于 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, $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 和/或 $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$, 提示呼吸衰竭。如 $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 70 \text{ mmHg}$, $\text{pH} < 7.30$, 提示病情危重, 需严密监控病情发展或入住 ICU 治疗^[1, 17, 22]。(4) 肺功能测定: $\text{FEV}_1 < 1 \text{ L}$ 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进行肺功能检查^[22]。(5) 心电图 (ECG) 和超声心动图 (UCG): 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进行涂片及细菌培养。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。但咽部定植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 > 4 次, $\text{FEV}_1 < 30\%$), 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 (PSB) 从末端气道得到的标本进行实验室检查^[1, 11, 17]。

5. AECOPD 的严重程度评估和临床分级: 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群参与呼吸运动、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^[17,22]。

表 1 AECOPD 的临床评估:病史和体征

病史	体征
FEV ₁ 的严重程度	辅助呼吸肌群参与呼吸运动
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

通常 AECOPD 分为:①轻度:单独使用短效支气管扩张剂(SABD)治疗;②中度:使用 SABD 和抗生素,加用或不加用口服糖皮质激素;③重度:患者需要住院或急诊、ICU 治疗。重度

急性加重可能并发急性呼吸衰竭。现在发现许多急性加重的患者未向医务人员报告,尽管这些急性加重持续时间短,但对健康状况仍有显著影响。所以慢阻肺患者需要识别急性加重的临床症状并及时到相关医疗机构就诊^[1]。

AECOPD 的临床表现具有异质性,患者的急性加重严重程度可以根据其临床表现进行判断,目前住院 AECOPD 患者的急性加重严重程度,根据其临床表现推荐以下临床分级方法^[1,8]。(1)无呼吸衰竭:呼吸频率 20~30 次/min;未应用辅助呼吸肌群;无精神意识状态改变;低氧血症可以通过鼻导管吸氧或文丘里(Venturi)面罩 28%~35% 浓度吸氧而改善;无 PaCO₂ 升高。为 AECOPD I 级。(2)急性呼吸衰竭-无生命危险:呼吸频率>30 次/min;应用辅助呼吸肌群;无精神意识状态改变;低氧血症可以通过文丘里面罩 25%~30% 吸氧浓度而改善;高碳酸血症即 PaCO₂ 较基础值升高或升高至 50~60 mmHg。为 AECOPD II 级,适合普通病房治疗。(3)急性呼吸衰竭-有生命危险:呼吸频率>30 次/min;应用辅助呼吸肌;精神意识状态急剧改变;低氧血症不能通过文丘里面罩吸氧或>40% 吸氧浓度而改善;高碳酸血症即 PaCO₂ 较基础值升高或>60 mmHg 或存在酸中毒(pH≤7.25)。为 AECOPD III 级,需要入住 ICU 治疗(表 2)。

四、AECOPD 的住院治疗指征和分级治疗

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

表 2 AECOPD 的临床分级和诊断检查项目^[8]

项目	I 级	II 级	III 级
临床病史			
共患疾病(合并症) #	+	+++	+++
频发急性加重	+	+++	+++
慢阻肺严重程度	轻度/中度	中度/严重	严重
查体			
血流动力学	稳定	稳定	稳定/不稳定
应用辅助呼吸肌群,呼吸困难	无	++	+++
初始治疗后,症状持续存在	无	++	+++
诊断检查项目			
氧饱和度	是	是	是
动脉血气分析	否	是	是
胸部影像学检查	是	是	是
血常规、血电解质、肝肾功能	必要时	是	是
血药浓度监测(如果应用茶碱、华法林和地高辛等)	如果需要	如果需要	如果需要
痰涂片和痰培养	否	是	是
心电图	否	是	是

注: + 少见; ++ 可能存在; +++ 非常可能存在 # 急性加重时预后不良的共患疾病: 充血性心力衰竭、冠心病、糖尿病和肝肾功能衰竭

严重程度和/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监测氧饱和度或血气分析，并观察对氧疗的反应，并判断是否为威胁生命的急性加重。如果判断为威胁生命的急性加重，患者需尽快收住 ICU。如果不是威胁生命的 AECOPD，患者可急诊或普通病房住院治疗。实际上超过 80% 的 AECOPD 患者可以在门诊接受药物治疗，包括使用支气管扩张剂、糖皮质激素和抗菌药物^[1,23]。

1. 普通病房住院治疗指征：（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。

2. 入住 ICU 的指征：（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，需要使用血管活性药物^[17,22]。

3. AECOPD 的分级治疗：AECOPD 严重程度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，根据 2004 年 ATS/ERS 慢阻肺诊断和治疗标准以及 2017 GOLD 报告，将 AECOPD 的严重程度分为 3 级：Ⅰ级，无呼吸衰竭 AECOPD 患者的处理^[8,23]（表 3）；Ⅱ级，无生命危险的急性呼吸衰竭 AECOPD 患者普通病房住院的处理^[1,23]（表 4）；Ⅲ级，有生命危险的急性呼吸衰竭 AECOPD 患者入住 ICU 的处理^[8,22]（表 5）。

表 3 无呼吸衰竭 AECOPD 患者的处理^[8,23]

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/或应用储雾罐或雾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 9~14 d；考虑使用吸入糖皮质激素（应用不同吸入装置和吸入技术）
抗菌药物
建议使用抗菌药物，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

表 4 重症 AECOPD（无生命危险的急性呼吸衰竭）患者普通病房住院的处理^[1,23]

氧疗和系列测定动脉血气，静脉血气和脉搏血氧饱和度测量
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 激动剂和抗胆碱药物
当病情趋于稳定，考虑应用长效支气管扩张剂
应用储雾器或气动雾化装置
建议口服糖皮质激素，泼尼松 30~40 mg/d，9~14 d
考虑应用定量吸入或雾化吸入糖皮质激素
当有细菌感染表现时，考虑口服应用抗菌药物
出现急性呼吸衰竭或者慢性呼吸衰竭急性加重，建议使用无创通气
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预防血栓
鉴别和治疗合并症（心力衰竭、心律不齐、肺栓塞等）

注：需要考虑当地的医疗资源

表 5 ICU 住院 AECOPD 患者（有生命危险的急性呼吸衰竭）的处理^[1,23]

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，9~14 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，9~14 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预防血栓
鉴别和治疗合并症（心力衰竭、心律不齐）
密切监护患者

因 AECOPD 住院治疗的患者，其长期预后不佳，5 年病死率约 50%。预后不良的独立相关因素包括高龄、低体质量指数、伴随疾病（如心血管疾病或肺癌），既往因急性加重住院史，急性加重指标的临床严重程度、出院后是否需要长期氧疗以及药物维持治疗的依从性等。呼吸系统症状反复出现且症状严重，生活质量差，肺功能差，运动耐力低，CT 扫描显示肺组织密度低和支气管壁增厚均增加慢阻肺患者急性加重后的死亡风险^[1]。

五、AECOPD 患者的药物治疗

虽然近年来对 AECOPD 的药物治疗进行了广泛研究,但是过去的 25 年中 AECOPD 的药物治疗并没有取得实质性进展^[24]。

1. 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文丘里面罩,其中文丘里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^[17,22]。

2. 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。虽然尚无临床研究评价吸入长效支气管扩张剂 (β_2 受体激动剂或抗胆碱能药物或联合制剂) 联用或不联用吸入糖皮质激素在 AECOPD 中的作用,仍建议在急性加重期维持这些药物治疗或在出院前尽早地开始应用。茶碱可适用于短效支气管扩张剂效果不好的患者,但副作用较常见。(1) 短效支气管扩张剂雾化溶液: AECOPD 时单用短效吸入 β_2 受体激动剂或联合应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(CGNs)较合适。如果 CGNs 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)过高而引起呼吸抑制, CO_2 潴留。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机管道内,因此所需药量为正常的 2~4 倍^[25-26]。临床上常用短效支气管扩张剂雾化溶液:①吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(salbutamol sulfate solution for inhalation)或硫酸特布他林雾化液(terbutaline sulphate solution for nebulization):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(ipratropium bromide solution for inhalation):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 6~8 L/min 的氧流量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^[26]。(2) 静脉使用甲基黄嘌呤类药物(茶碱或氨茶碱):该类药物为二线用药,适用于对短效支气管扩张剂疗效不佳的患者以及某些较为严重的 AECOPD。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,病情改善不理想则可加用茶碱类药物。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。临床上可以应用低剂量茶碱治疗^[17]。 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。目前基于静脉使用甲基黄嘌呤类药物(茶碱或氨茶碱)显著的副作用,2017 年 GOLD 报告已经不建议应用于治疗 AECOPD 患者^[1],值得引起关注。

3. 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(FEV_1)和氧合,降低早期反复和治疗失败的风险,缩短住院时间。口服糖皮质激素与静脉应用激素疗效相当。通常外周血嗜酸粒细胞增高的 AECOPD 患者对糖皮质激素治疗的反应更好。而糖皮质激素对于血嗜酸粒细胞水平低的急性加重患者治疗效果欠佳^[1,23,27]。

AECOPD 住院患者宜在应用支气管扩张剂的基础上,加用糖皮质激素口服或静脉治疗。但是, AECOPD 糖皮质激素治疗的临床试验中报道了多项不良事件,包括癫痫发作、失眠、体重增加、焦虑、抑郁症状和高血糖等^[23]。故目前 AECOPD 糖皮质激素的最佳疗程尚没有明确。AECOPD 治疗

时减少糖皮质激素应用的“（REDUCE）”临床研究表明，口服糖皮质激素的 5 d 治疗效果，不亚于 14 d 糖皮质激素治疗过程，而且缩短了住院时间^[28]。但是世界各地学术团队在论述 AECOPD 治疗方案时，推荐应用的糖皮质激素剂量和疗程存在一定的差异^[1,17,23,29]。目前推荐使用泼尼松 30~40 mg/d，疗程 9~14 d（表 6）。与静脉给药相比，口服泼尼松应该作为优先的推荐途径^[1,23,27]。

临床上也可单独雾化吸入布地奈德混悬液（budesonide suspension for inhalation）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^[22,25]。雾化吸入布地奈德 8 mg 治疗 AECOPD 与全身应用泼尼松龙 40 mg 疗效相当。

4. 抗菌药物：（1）抗菌药物的应用指征：AECOPD 的感染病原体可能是病毒或细菌，但是抗菌药物在 AECOPD 中的应用仍存在争议。现在推荐 AECOPD 患者接受抗菌药物治疗的指征：①在 AECOPD 时，同时出现以下三种症状：呼吸困难加重，痰量增加和痰液变脓；②患者仅出现以上三种症状中的两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。三种临床表现出现两种加重但无痰液变脓或者只有一种临床表现加重的 AECOPD，一般不建议应用抗菌药物^[22,30]。住院的 AECOPD 患者的病原学检查时，痰培养或气管吸取物（机械通气患者）可很好的替代支气管镜用于评价细菌负荷和潜在的致病微生物。在门诊，AECOPD 患者不推荐痰培养，因为痰培养耗时长（至少 2 d），且由于技术原因结果常不可信。AECOPD 患者的气道感染生物标记物可以提供更好的诊断价值。但 C 反应蛋白（CRP）

在细菌感染和病毒感染时均会升高，所以不推荐为支持细菌感染的证据。降钙素原是细菌感染比较特异的标记物，可能有助于决定是否使用抗菌药物^[1]，但临界值与血流细菌感染不同，有待进一步研究。2017 ERS/ATS AECOPD 管理指南认为，与安慰剂组相比，AECOPD 患者抗菌药物治疗失败率较低，且再次发生 AECOPD 时间延长。抗菌药物治疗可降低 AECOPD 治疗失败和早期复发的风险。AECOPD 门诊患者，建议使用抗菌药物（有条件的推荐）^[23]。（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。（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 5~7 d^[1]，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。以下数点提示铜绿假单胞菌感染危险因素，如出现以下数项中的一项，应考虑可能铜绿假单胞菌感染：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（FEV₁>30%）。④应用口服糖皮质激素（近 2 周服用泼尼松>10 mg/d）^[11-12]。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

表 6 AECOPD 应用糖皮质激素治疗时素推荐剂量和疗程

指南（指南、报告或共识）	推荐糖皮质激素剂量和疗程
慢阻肺全球策略（2017 GOLD 报告） 2017 ERS/ATS AECOPD 管理指南	推荐应用泼尼松 40 mg/d，治疗 5 d 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（注：指南未提及糖皮质激素剂量）
中华医学会呼吸分会 慢阻肺诊治指南（2013 年修订版） AECOPD 中国专家共识（2017 更新版） 日本呼吸学会（JRS）	可考虑口服糖皮质激素，泼尼松龙 30~40 mg/d，治疗 10~14 d 推荐使用泼尼松 30~40 mg/d，治疗 9~14 d 口服糖皮质激素 30~40 mg/d，治疗 7~10 d 口服糖皮质激素 30~50 mg/d，治疗 5 d （应用糖皮质激素超过 14d，停用时需要逐渐减量）
澳大利亚和新西兰胸科学会 马来西亚胸科学会 菲律宾胸科医师学会	口服糖皮质激素，不超过 14 d，剂量未特指 口服糖皮质激素 30~40 mg/d，治疗 7~14 d

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)^[11-12]。(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,延长两次发作的间期,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其中最常见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)、鲍曼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^[11-12]。如新型口服碳青霉烯类药物(法罗培南, faropenem)等可试用。

5. 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,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[奥司他韦(oseltamivir)和扎那米韦(zanamivir)]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副作用和缺乏耐受性^[9,31]。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^[32]。(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 年欧洲呼吸学会颁布的“成人下呼吸道感染的诊治指南(概述)”特别指出:现在对于怀疑流感感染的 AECOPD 患者不推荐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 <2 d、并且正处于流感爆发时期的高危患者^[11-12]。

6. 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^[1,22]。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。

7. 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(冠心病、糖尿病、高血压等合并症)及并发症(休克、弥漫性血管内凝血、上消化道出血等)^[17]。

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^[33]。

1. NIV 的适应证和相对禁忌证: AECOPD 住院患者,如出现急性呼吸衰竭或者慢性呼吸衰竭急性加重, ERS/ATS AECOPD 管理指南强烈推荐 NIV。NIV 能降低急性呼吸衰竭或者慢性呼吸衰竭急性加重的 AECOPD 住院患者的气管插管率、病死率、治疗并发症和住院时间及入住 ICU 时间^[23]。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 7^[1,22]。此外, AECOPD 时 NIV 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,改善患者临床症状。(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（CPAP）、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 cmH₂O 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 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^[34-36]，（但一般不超过 25~30 cmH₂O）。（3）NIV 治疗 AECOPD 时的监测（表 8）。

表 7 AECOPD 患者 NIV 适应证和相对禁忌证

NIV 适应证（至少符合以下 1 个条件）	
呼吸性酸中毒（动脉血 pH≤7.35 和/或 PaCO ₂ >6 kPa 或 45 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；或者肋间隙肌群收缩虽然持续氧疗，但仍然有低氧血症	
NIV 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、严重心律失常、急性心肌梗死）	
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	
颅面部外伤	
固定的鼻咽部异常	
烧伤	

注：NIV 为无创机械通气

2. 有创机械通气指征：根据 NIV 在 AECOPD 中的使用经验，一些具有有创机械通气指征的情况可以通过 NIV 成功治疗，所以目前有创机械通气几乎已经不再是 AECOPD 合并急性呼吸衰竭的一线治疗。一旦患者经 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、病死率会增加，住院时间会延长。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肺炎（尤其是多重耐药菌流行时）、气压伤、气管切开和呼吸机依赖的风险^[1]。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^[1]。

表 9 AECOPD 患者有创机械通气指征

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
大量吸入或持续呕吐
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，NIV 无效或不能耐受 NIV

注：NIV 为无创机械通气

（1）通气模式的选择：常用的通气模式包括辅助控制通气（A/C）、同步间歇指令通气（SIMV）和压力支持通气（PSV），也可试用一些新型通气模式，如比例辅助通气（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 10）。

（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（内源性 PEEP，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、增加吸气流速从而延长呼气时间等措施以促进呼气，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

表 8 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

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 下降过快而导致的碱中毒的发生。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 (flow): 通常选择较高的吸气流速 (峰流速>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。④PEEPe: 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, 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 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 4~6 cmH₂O PEEPe。⑤吸氧浓度 (FiO₂): AECOPD 通常只需要低水平的氧浓度就可以维持基本的氧合。除严重的慢阻肺外, 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^[33]。

表 10 AECOPD 并发呼吸衰竭时有创机械通气治疗

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 (A/C); 同步间歇指令通气 (SIMV); 压力支持通气 (PSV)
最初治疗目标	气体交换得到改善, 呼吸肌群得到休息
呼吸参数	潮气量 (VT): 7~9 ml/kg, 通气频率 (RR): 10~15 次/min 吸呼比 (I:E): 1:2/1:3, 吸气流速 (>60 L/min) 吸氧浓度 (FiO ₂) 能使 SaO ₂ >90% 最小的 PEEPe, 吸气末平台压 (Pplat) <30 cmH ₂ O
主要缺点	如有必要可采用允许性高碳酸血症的策略 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

(3) 有创机械通气治疗 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。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。PEEPi: PEEPi 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 PEEPi 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 PEEPi, 可采用呼气末气道阻断法和食道气囊测压法。气道阻力 (Raw): 与气道压相比, 影响 Raw 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。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 PaCO₂ 水平的监测, 避免 PaCO₂ 下降过快而导致的严重碱中毒的发生。

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<40%, 血气接近正常, pH>7.35, PaCO₂<50 mmHg, 通常可以考虑拔管, 切换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^[36-38]。

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。

1. 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征，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，心律失常即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如低氧血症、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。一般避免使用非选择性 β 受体阻滞剂，因其能损害肺通气功能，但可应用心脏选择性 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^[39-41]。

2. 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^[42-43]。（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患者并发肺心病时常伴有右室壁栓子形成；③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 患者并发肺栓塞时诊断困难，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^[44]和急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识^[45]。

3. 肺动脉高压和右心功能不全：AECOPD 患者临床上很难识别其合并肺动脉高压的症状和体征。另外，患者的外周水肿可能并不是右心衰竭的体征，低氧血症和高碳酸血症对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用也可能导致外周水肿。此外，常与 AECOPD 并发的左心疾病也能升高肺动脉压。超声心动图是评估肺动脉高压的筛查方法，但在慢阻肺的晚期阶段，其诊断价值要低于特发性肺动脉高压。只有少数 AECOPD 患者能应用超声心动图可靠地评估肺动脉收缩压，而对肺动脉收缩压的估计大多数不太准确，诊断肺动脉高压的价值有限。

既往认为 AECOPD 合并肺动脉高压和右心功能不全时可以应用血管扩张剂。其目的主要是针对右心功能不全时的后负荷增加，即通过降低肺血管阻力以减轻右室后负荷，增加肺血流量，从而改善右心功能。当今的观点与既往的观点有所不同。AECOPD 患者肺血管收缩时，引起肺血管阻力增加和肺动脉压力增加，应用血管扩张剂主要针对右心功能不全时的后负荷增加。因此，理论上应用血管扩张剂治疗后，肺血管阻力和肺动脉压力的降低就可以减轻右室后负荷，增加肺血流量，改善右心功能。

但是临床上曾试图使用血管舒张药物（包括钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 α -受体阻

滞剂、前列环素和磷酸二酯酶 V 抑制剂等) 来降低右心室后负荷, 增加心排出量, 以改善氧供和组织氧合, 但结果令人失望。严重 AECOPD 合并肺动脉高压患者接受不同剂量的西地那非治疗, 用药后患者休息和运动时的肺动脉压均有所降低, 但同时也出现 PaO_2 降低, 其原因是肺通气/血流灌注比例降低。现在国际上新近颁布的肺动脉高压的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, AECOPD 相关肺动脉高压目前暂无特异性治疗方法^[46]。

总之, 目前不推荐 AECOPD 患者使用血管扩张剂靶向治疗。因为这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, 使患者临床症状加剧。

八、AECOPD 姑息治疗和临终关怀

慢阻肺的疾病特点就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^[22]。

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^[22]。人一生中超过 25% 的医疗费用花费在最后一年当中, 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^[47-48]。

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^[22,47]。

九、AECOPD 出院、随访和预防

1. 出院标准: ①临床医师认为患者可以适应家庭医疗; 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 小时一次; 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(或家属)完全明白稳定期药物的正确使用方法。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^[22]。

2. 患者出院后 6 周随访时的随访项目: 评价患者对家庭日常生活环境的适应能力; 检测肺功能(FEV_1); 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(mMRC)或 COPD 评估测试(CAT)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医疗, 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^[1,22]。

3. AECOPD 的预防: 纵观 AECOPD 在医学、社会和经济等诸方面的重要性, 当今认识到 AECOPD 的预防是慢阻肺治疗的基本目标。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; 慢阻肺稳定期维持治疗, 应用长效支气管扩张剂治疗联合或不联合吸入糖皮质激素

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。推荐慢阻肺稳定期患者吸入长效支气管扩张剂复合制剂 (LABA/LAMA) 以及糖皮质激素/支气管扩张剂治疗,适用于 AECOPD 的预防^[49]。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。目前已经应用药物和非药物进行临床研究探索,旨在减少 AECOPD 发生频率和严重程度 (表 11)。为了更好地预防 AECOPD,2015 年 ATS 和加拿大胸科学会 (CTS) 联合发布了 AECOPD 预防指南:预防 AECOPD 指南 (prevention of acute exacerbation of COPD)^[50]。(1) 疫苗:ATS 和 CTS 推荐每年接种流感疫苗以预防 AECOPD^[50]。大部分慢阻肺患者推荐应用流感疫苗,而肺炎球菌疫苗接种预防 AECOPD 的证据较少,目前正在研究之中,但是目前肺炎球菌疫苗在慢阻肺患者中也常常应用^[22]。(2) 吸入糖皮质激素+长效 β_2 受体激动剂 (LABA) 复合制剂:研究分析已经明确吸入糖皮质激素+LABA 复合制剂能够显著减少 AECOPD 的次数。对于中至极重度的稳定期慢阻肺患者,ATS 和 CTS 推荐吸入糖皮质激素+LABA 复合制剂吸入治疗以预防 AECOPD^[50]。(3) 吸入长效支气管扩张剂:LAMA 以及 LABA 广泛用于慢阻肺稳定期的治疗,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。当患者病情稳定时,通过应用长效支气管扩张剂吸入,可以改善呼出气的气流受限,从而使患者减少发生 AECOPD 的可能性^[51]。① LAMA:与安慰剂相比,噻托溴铵长期治疗可以降低 AECOPD 的发生率达 22%。新型 LAMA 包括格隆溴铵和阿地溴铵,格隆溴铵可以降低慢阻肺患者 34% 的中度到重度的急性加重^[51]。② 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,这些患者需要抗菌药物或口服糖皮质激素治疗。(4) 吸入长效支气管扩张剂复合制剂 (LABA/LAMA):LABA (茛达特罗) 和 LAMA (格隆溴铵) 复合制剂是一

种在同一吸入装置中含有两种长效支气管扩张剂的药物,与其单一成分相比较,能增加支气管扩张效应。目前 LABA/LAMA 吸入型复合制剂还有: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,格隆溴铵+福莫特罗。同一吸入装置中含有格隆溴铵 (50 μg) 和茛达特罗 (110 μg) 的 RCT 研究表明,对于严重和非常严重慢阻肺患者的疗效,与单一格隆溴铵吸入治疗相比,显著减少慢阻肺患者的中度和严重急性加重达 12%^[52]。如果与氟替卡松+沙美特罗复合制剂相比较,显著降低中度和严重程度的急性加重达 31%^[53]。(5) 三联治疗:慢阻肺患者应用噻托溴铵+氟替卡松+沙美特罗三联复合吸入治疗,与噻托溴铵单一制剂吸入治疗进行对照研究,三联治疗虽然未能显著减少急性加重的次数;但是减少了必须住院治疗的严重急性加重次数达 47%^[24]。(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,罗氟司特治疗的慢阻肺患者,降低 17% 的急性加重^[24]。(7) 黏液溶解剂和抗氧化剂药物:临床研究表明,1 006 例中国中度到严重程度慢阻肺患者,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-乙酰半胱氨酸能够显著减少 AECOPD 发生次数^[54]。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^[55]。

虽然文献报道,大环内酯类抗菌药物治疗能够预防 AECOPD,改善患者的生活质量和临床症状^[56]。但 2013 年 GOLD 颁布的慢阻肺全球策略明确指出:“持续预防性应用抗菌药物对 AECOPD 无效。近期应用阿奇霉素每日一次治疗,表明有减少急性加重的效果。然而,考虑效应和副作用的关系,现在不能推荐这种治疗”^[22]。2015 年 ATS/ERS 慢阻肺研究官方声明中特别提出:长期抗菌药物预防 AECOPD 的疗效和副作用尚待研究,包括可能出现细菌耐药问题^[57]。

4. AECOPD 的物联网医学管理:要做好 AECOPD 的分级诊疗工作,需各级医院密切配合。此外,在实际临床工作中各级医师要熟练掌握疾病的诊治流程。这是一项科学而且复杂的工作。随着物联网医学的发展,现在可以简而易行,且易被各级医师和患者所接受 (图 1)。

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
吸入糖皮质激素+长效β ₂ 受体激动剂 (LABA) 复合制剂 氟替卡松 (fluticasone) + 沙美特罗 (salmeterol); 布地奈德 (budesonide) + 福莫特罗 (fomoterol)	控制污染
吸入长效支气管扩张剂 长效β ₂ 受体激动剂 (LABA): 茛达特罗 (indacaterol); 沙美特罗; 福莫特罗; 奥达特罗 (olodaterol) 长效抗胆碱能制剂 (LAMA): 噻托溴铵 (tiotropium); 茛地溴铵 (umeclidinium); 格隆溴铵 (glycopyrronium); 阿地溴铵 (aclidinium)	家庭氧疗
吸入长效支气管扩张剂复合制剂 (LABA/LAMA) 噻托溴铵+奥达特罗; 茛地溴铵+维兰特罗 (vilanterol); 阿地溴铵+福莫特罗; 格隆溴铵+茛达特罗; 格隆溴铵+福莫特罗	无创通气支持
三联治疗 吸入糖皮质激素+LABA+LAMA	肺康复
磷酸二酯酶-4 抑制剂 罗氟司特 (roflumilast)	肺减容术
茶碱 (theophylline)	
黏液溶解剂 氨溴索、厄多司坦、羧甲司坦 (carbocistene)	
抗氧化剂药物 N-乙酰半胱氨酸	
免疫调节剂	

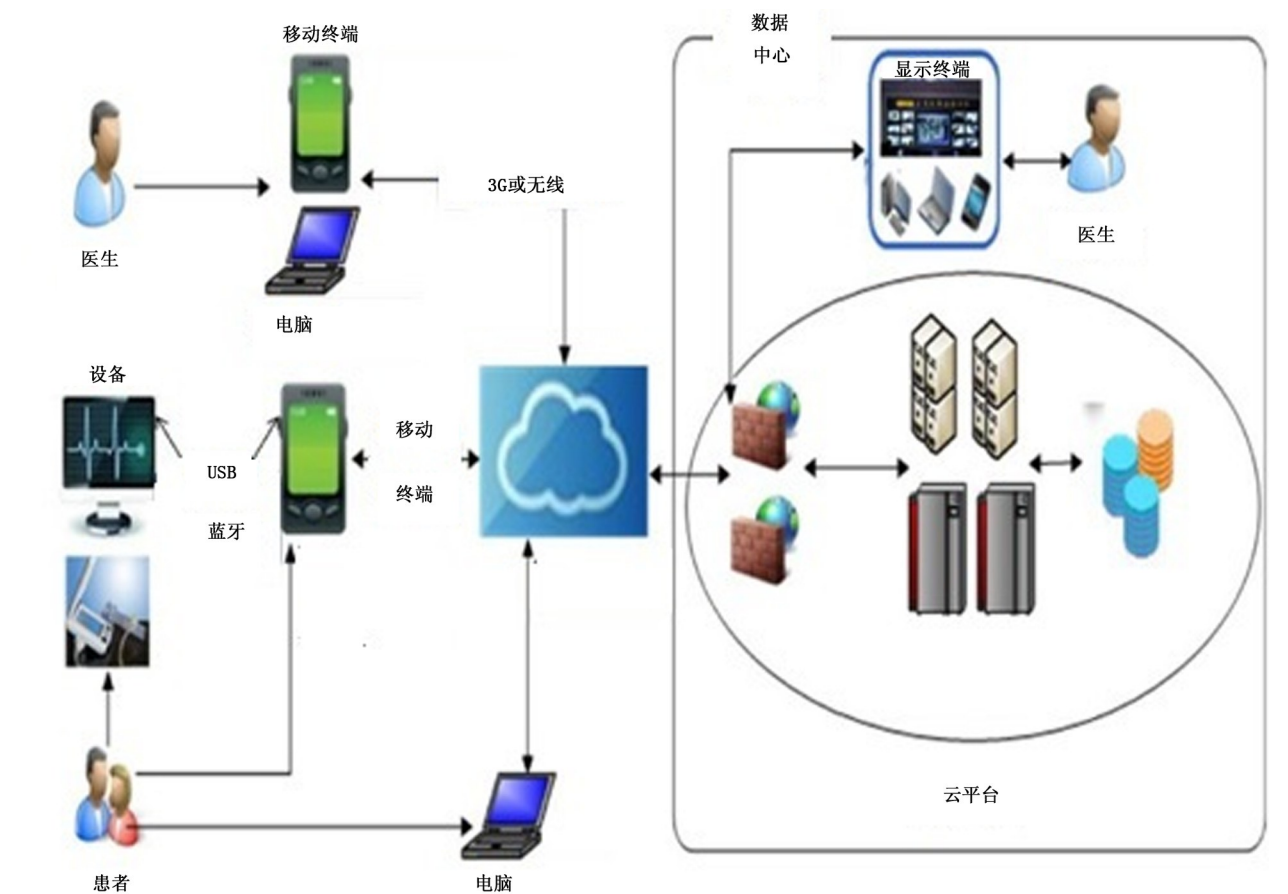


图 1 物联网医学示意图

为了更好地提高 AECOPD 的管理水平，可以将物联网医学五步法为基本框架，进行慢阻肺的全程管理。物联网医学五步法可以协调一级医院、二

级医院和三级医院分工，最后完成三级联动、高效精准地 AECOPD 分级诊疗工作。如果三级医院有足够的人力、物力全部承担二级医院的工作，或者

二级医院拥有相当数量的专家，即可精简为二级诊疗^[58-59]：① 询问（1A：ask）；② 测定（2A：assessment）；③ 建议（3A：adivce）；④ 安排（4A：arrangement）；⑤ 辅助（5A：assistant），故称为物联网医学分级诊疗五步法。旨在分级诊疗工作中真正起到“顶层设计，学术引领，科技创新，智能惠众”的作用。

患者初级培训初始阶段，可要求其家属帮助更顺畅地起步。如果使用无线传感肺功能仪和监护设备，必须经过医务人员培训，从而使采集的数据确切可靠。物联网技术有助于定性和定量识别急性加重，即早期识别急性加重，并可以识别其严重程度。如果是轻度急性加重（为 AECOPD I 级），通过物联网医学分级诊疗系统，患者可以在基层医院就医，同时实施 AECOPD 的家庭医疗^[23]。但是，如果是中度、重度急性加重（为 AECOPD II 级、III 级）应该及时请上级医院会诊，或者转送到上级医疗单位进一步诊疗。部分慢阻肺患者如果有家庭医疗、家庭养护或进行家庭无创通气治疗，可在物联网远程监护系统中，按需实时进行氧饱和度、呼吸频率、心率、血压和无创通气参数等数据采集，并设置相应的报警装置，以便更好地管理和监护患者。

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^[60]。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^[61]。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（phenotype-specific management of COPD exacerbations）。临床上探索将 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靶向治疗（targeted corticosteroid therapy for COPD）和抗菌药物的定向靶向治疗（targeted antibiotic therapy for COPD）^[62]。这些研究均提示 AECOPD 的治疗需要个体化处理。

编后记：四年前《国际呼吸杂志》编辑委员会组织国内呼吸内科专家制订了“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）”^[63]，同年国际上首个 AECOPD 英文版中国专家共识（expert consensus on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the People's republic of China）发表在

国际慢阻肺杂志（International Journal of COPD）^[64]，扩大了中国呼吸学术界在国际同行中的影响，并对 AECOPD 的规范诊断和治疗起到了积极的推动作用。为了与时俱进和更好地推动 AECOPD 防治和分级诊疗，现在在总结 AECOPD 临床诊治经验的基础上，并参考近期新发表的国内、外 AECOPD 文献，对 AECOPD 诊治中国专家共识（2014 年修订版）进行了的更新，从而形成了 AECOPD 诊治中国专家共识（2017 年更新版）。

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 上海市呼吸疾病研究所）

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）

曹 彬（北京中日友好医院）

陈荣昌（广州医科大学第一附属医院 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）

康 健（中国医科大学附属第一医院）

李圣青（上海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（广西医科大学附一院）

施 毅（南京军区总医院）

宋元林（上海复旦大学附属中山医院 上海市呼吸疾病研究所）

孙铁英（卫生部北京医院）

孙永昌（北京大学医学部第三医院）

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 弘（中国医学科学院北京协和医院）

张 静（上海复旦大学附属中山医院 上海市呼吸疾病研究所）

郑劲平（广州医科大学第一附属医院 广州呼吸疾病研究所）

（执笔：蔡柏蔷、陈荣昌）

参 考 文 献

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2017 REPORT). <http://www.goldcopd.org>

[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(8):

- 753-760. DOI:10.1164/rccm.200612-1749OC.
- [3] 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.
 - [4] 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
 - [5] 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(7): 587-591.
 - [6] 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(4): 258-261. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.04.008.
 - [7] 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.
 - [8] 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.
 - [9] Mackay AJ, Hurst JR. COPD Exacerbations: Causes, Prevention, and Treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013, 33: 95-115. DOI:10.1016/j.iac.2012.10.006
 - [10] 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.
 - [11] 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.
 - [12] 陈闽江, 柳涛, 蔡柏蔷. 解读 2011 年成人下呼吸道感染诊疗指南 (概述) [J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(16): 1201-1206. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.016.001.
 - [13] 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疗指南”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.
 - [14] 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.
 - [15] 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.
 - [16] 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.
 - [17] 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疗指南 (2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
 - [18] Keene JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPDGen cohorts [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4): 473-481. DOI:10.1164/rccm.201607-1330OC.
 - [19] 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.
 - [20] 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.
 - [21] 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. DOI: 10.1183/09031936.00058811.
 - [22] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2013). www.goldcopd.com
 - [23] Wedzicha JA, Ers Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49: 1600791. DOI:10.1183/13993003.00791-2016.
 - [24] Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD [J]. *BMJ*, 2014, 349: g5237-5248. DOI: 10.1136/bmj.g5237.
 - [25] 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, 5(4): 138-141.
 - [26] 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.
 - [27] 陈钢, 谢灿茂, 罗益峰, 等. 口服糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效和疗程研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31(8): 577-580. DOI:10.3321/j.issn:1001-0939.2008.08.006.
 - [28] Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(21): 2223-2231. DOI:10.1001/jama.2013.5023.
 - [29] Ko FW, Chan KP, Hui DS, et al. Acute exacerbation of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21(7): 1152-1165. DOI: 10.1111/resp.12780. Epub 2016 Mar 30.
 - [30] 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.
 - [31] Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment [J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(4): 789-809. DOI:10.1016/j.mcna.2012.02.008.
 - [32] Mallia P, Singanayagam A, Johnston SL. Virus-bacteria interactions in COPD exacerbations [J]. *Eur Respir Monogr* 2013, 60: 76-83. DOI:10.1183/1025448x.10017612.
 - [33] 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(9): 513-519.
 - [34] 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.
 - [35] 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.

- [36] British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure[J]. Thorax, 2002, 57(3):192-211.
- [37] 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.
- [38] 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): 86-96. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2009. 02. 003
- [39] Wise AL. Chronic obstructive lung disease: Clinical Course and Management. In: Fishman AP eds: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 4ed New York McGraw-Hill, 2008, 729-746.
- [40] Albert P, Calverley PM. Drugs (including oxygen) in severe COPD[J]. Eur Respir J, 2008, 31(5): 1114-1124. DOI: 10. 1183/09031936. 00116707.
- [41] Ban A, Ismail A, Harun R. et al. Impact of clinical pathway on clinical outcomes in the management of COPD Exacerbation[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2012, 12: 27. Doi: 10. 1186/1471-2466-12-27.
- [42] Rizkallah J, Paul MS, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD[J]. Chest, 2009, 135(3): 786-793. DOI: 10. 1378/chest. 08-1516
- [43] 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.
- [44] 中华医学会呼吸病分会. 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(5): 259-264.
- [45] 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.
- [46] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl): S43-S54. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2009. 04. 012.
- [47] 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.
- [48] 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 年版介绍[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(11): 805-807. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2013. 11. 003.
- [49] 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.
- [50] Criner GJ, Bourbeau J, Dickemper 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.
- [51] Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW' study[J]. Eur Respir J, 2012, 40(5): 1106-1114. DOI: 10. 1183/09031936. 00040712
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study[J]. Lancet, 2008, 371(9629): 2013-2018. DOI: 10. 1016/S0140-6736(08)60869-7.
- [56] 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.
- [57] Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: research questions in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(7): e4-e27. DOI: 10. 1164/rccm. 201501-0044ST.
- [58] Lao X, Zhang J, Bai CX. The implication of telehealthcare in COPD management of China[J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(5): 459-463. DOI: 10. 1586/17476348. 2013. 838019.
- [59] Bai CX. Management of Chronic Obstructive Airway Diseases with Health[J]. Respiriology, 2015, 21(Suppl): 2.
- [60] 张弘, 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病急性加重临床研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(2): 198-202. DOI: 10. 7507/1671-6205. 2016047.
- [61] 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. DOI: 10. 1513/AnnalsATS. 201306-204AW.
- [62] 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. DOI: 10. 1513/AnnalsATS. 201302-023AW.
- [63] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014 年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-10. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2014. 01. 001
- [64] Cai BQ, Cai SX, Chen RC, et al. Expert consensus on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the People's Republic of China[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9: 381-395. DOI: 10. 2147/COPD. S58454.

(收稿日期: 2017-04-02)