慢性阻塞性肺疾病全球创议

2026 报告



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢性阻塞性肺疾病诊断、管理和预防的全球策略

慢性阻塞性肺疾病全球创议

慢性阻塞性肺疾病诊断、管理和预防的全球策略

（2026 年报告）

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

© 2025，2026 全球慢性阻塞性肺疾病创议组织

重要目的&免责声明

慢性阻塞性肺疾病全球创议（GOLD）提供的信息包含在其材料、网站和应用程序（包括但不限于基于网络或数字应用程序）中，以方便用户理解 GOLD 在截止颁布之日得出的结论。该信息与特定患者或病例的相关性和/或适用性必须由治疗该患者的合格医护专业人员仔细评判和确定。用户须知：只有英文版的 GOLD 信息经过了 GOLD 的审查和批准，并且用户必须确保其拥有 GOLD 的最新版内容，因为 GOLD 内容可能在最初发布后进行了更新或更改。鉴于上述情况，GOLD 明确声明对任何使用或误用其所提供信息的行为概不承担法律责任。

GOLD 理事会（2025）

Alvar Agusti, MD, *Chair*
Respiratory Institute
Hospital Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, Spain

Bartolome R. Celli, MD
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, USA

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

David Halpin, MD
University of Exeter Medical School
College of Medicine and Health
University of Exeter, Exeter
Devon, UK

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Obianuju B. Ozoh, MD
University of Lagos
Lagos, Nigeria

Sundeep Salvi, MD
Pulmocare Research and Education (PURE) Foundation
Pune, India

Claus Vogelmeier, MD
University of Marburg
Marburg, Germany

郑劲平，教授
广州呼吸健康研究院
广州医科大学附属第一医院
中国，广州

GOLD 执行理事

Katie Langefeld, BS
Illinois, USA

编辑助理

David Young, BPharm
Horsham, UK

GOLD 科学委员会*（2025）

Claus Vogelmeier, MD, *Chair*
University of Marburg
Marburg, Germany

Shawn Aaron, MD
University of Ottawa
Ottawa, Canada

Alvar Agusti, MD
Respiratory Institute
Hospital Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, Spain

Antonio Anzueto, MD
South Texas Veterans Health Care System,
University of Texas, Health
San Antonio, Texas, USA

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
McGill University
Montreal, Canada

Gerard Criner, MD
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, USA

David Halpin, MD
University of Exeter Medical School College of Medicine and Health University of Exeter, Exeter
Devon, UK

MeiLan K. Han, MD MS
University of Michigan
Ann Arbor, MI, USA

Fernando J. Martinez, MD MS
University of Massachusetts Chan Medical School
Worcester, MA, USA

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Obianuju B. Ozoh, MD
University of Lagos
Lagos, Nigeria

Alberto Papi, MD
University of Ferrara
Ferrara, Italy

Ian Pavord, DM FMedSci
Respiratory Medicine Unit and Oxford Respiratory NIHR Biomedical Research Centre, Nuffield Department of Medicine
University of Oxford
Oxford, UK

Nicolas Roche, MD
Pneumologie, Hôpital Cochin
AP-HP Centre – Université Paris Cité
UMR 1016
Institut Cochin
Paris, France

Don D. Sin, MD
St. Paul's Hospital
University of British Columbia
Vancouver, Canada

Dave Singh, MD
University of Manchester
Manchester, UK

Thierry Troosters
Research Group for Rehabilitation in Internal Disorders
Laboratory of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (BREATHE)
Leuven, Belgium

Jadwiga A. Wedzicha, MD
National Heart & Lung Institute
Imperial College London
London, UK

郑劲平，教授
广州呼吸健康研究院
广州医科大学附属第一医院
中国，广州

文献研究与编辑协调

Ruth Hadfield, PhD
Macquarie University AIHI
Sydney, Australia

行政助理

Ashley Dear

致谢

贡献者： Leo Fabbri 参与了第 5 章的撰写；肺动脉高压章节由 Gabor Kovacs, Steven D. Nathan, Oksana A. Shlobin, Marc Humbert 撰写；Ed Portillo 协助了图 A3.1 的制作。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

* GOLD 委员会的披露表格发布在 GOLD 网站上，www.goldcopd.org

慢性阻塞性肺疾病诊断、管理和预防的全球策略（2026）

GOLD 成员会

GOLD 各国负责人来自全球各地，并致力于在各自国家推动 GOLD 目标的实现。该成员会会定期召开会议，分享有关健康教育、慢阻肺病管理和预防项目的相关信息。

ARGENTINA
Andrés Echazarreta, MD PhD
Head of Pneumonology Service
San Juan de Dios de La Plata, Argentina

BANGLADESH
Dr Kazi S. Bennoor
Dhaka, Bangladesh
Prof Md Mostafizur Rahman
Dhaka, Bangladesh

BELGIUM
Prof Wim Janssens
Leuven, Belgium

BULGARIA
Dr Yavor Ivanov
Pleven, Bulgaria

中国
文富强，教授，博士
中国，成都

COLOMBIA
Alejandro Casas, MD
General Director of the Fundación Neumológica Colombiana

CROATIA
Neven Miculinic, MD
Zagreb, Croatia

CZECH REPUBLIC
Stanislav Kos, MD, PhD., FCCP
Mirosov, Czech Republic

EGYPT
Hisham Tarraf, MD
Cairo, Egypt

FINLAND
Mazur Witold MD, PhD
Helsinki, Finland

FRANCE
Prof Gaetan Deslée
Reims, France

GEORGIA
Maia Gotua, MD, PhD
Tbilisi, Georgia

GERMANY
Daiana Stolz MD MPH
University Medical Center Freiburg
Freiburg, Germany

GREECE
Prof Konstantinos Kostikas
Ioannina, Greece

HONG KONG CHINA
David S.C. Hui, MD
Shatin, N.T. Hong Kong

ICELAND
Dr Gunnar Gudmundsson
Reykjavik, Iceland

INDIA
Dr R. Narasimhan, MD
Chennai, India
Dr Kshitij Agarwal, MD
New Delhi, India

INDONESIA
Prof Faisal Yunus
Jakarta, Indonesia

IRAN
Dr Masjedi Mohammad Reza
Tehran, Iran
Mohammad Ashkan Moslehi, MD
Shiraz, Iran

IRELAND
Sarah O'Beirne, MD PhD
Dublin, Ireland
Dr. Breda Cushen, MD PhD
Beaumont Hospital
Dublin, Ireland

ISRAEL
Zvi G. Fridlender, MD, MSc
Jerusalem, Israel

ITALY
Prof. Antonio Spanevello, MD, FERS
Varese, Italy

JAPAN
Takahide Nagase, MD
Tokyo, Japan

KAZAKHSTAN
Tair Nurpeissov

KOREA
Yeon-Mok Oh, MD
Seoul, South Korea

KUWAIT
Professor Mousa Khadadah
Kuwait University

KYRGYZSTAN
Talant Sooronbaev, MD
Bishkek, Kyrgyzstan

LEBANON
Mirna Waked, MD, FCCP
Balamand University, Lebanon

LITHUANIA
Prof Kestutis Malakauskas, MD, PhD
Kaunas, Lithuania

MALTA
Prof Joseph M Cacciotolo
Pieta, Malta

MALAYSIA
Mat Zuki Mat Jaeb, MD
Kelantan, Malaysia

MEXICO
Ana Sofía Ramírez-García Luna, MD
Mexico City, Mexico

MOLDOVA
Alexandru Corlateanu, MD, PhD
ERS National Delegate
Republic of Moldova

NEPAL
Navin Kumar Mishra MD
Kathmandu Medical College
Nepal, Asia

PAKISTAN
Prof Javaid Khan
Karachi, Pakistan
Dr Jamil Ur Rehman Tahir
Kammanwala, Sialkot Cantt, Pakistan
Dr Mohammad Osman Yusuf
Islamabad, Pakistan

POLAND
Pawel Sliwinski, MD, PhD
Warsaw, Poland

ROMANIA
Florin Mihaltan, MD
Ruxandra Ulmeanu, MD
Bucharest, Romania

RUSSIA
Prof Zaurbek Aisanov, MD
Moscow, Russia
Prof Alexandre Vizel, MD
Kazan, Tatarstan Republic, Russian Federation
Sergey Fedosenko, MD, PhD
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

SAUDI ARABIA
Mohammed Al Ghobain, MD
Riyadh, Saudi Arabia

SINGAPORE
Kian-Chung Ong, MD
Wan-Cheng Tan, MD,
Chair, Asian Pacific COPD Roundtable

SLOVAK REPUBLIC
Ivan Solovič
Propad, Slovakia

SOUTH AFRICA
Prof Richard van Zyl-Smit

SPAIN
Marta Marín-Oto, MD, PhD
Associate professor of Medicine
Respiratory Division, Miguel Servet University Hospital
University of Zaragoza
Zaragoza, Spain

SWITZERLAND
Daiana Stolz, MD
Basel, Switzerland

SYRIA
Yousser Mohammad, MD
Lattakia, Syria

TRINIDAD & TOBAGO
Dr. Sateesh Madhava Sakhamuri
The University of the West Indies,
Trinidad and Tobago

TURKEY
Prof Dr. Hakan Gunen
Malatya, Turkey
Prof Nurdan Kokturk, MD
Ankara, Turkey

UGANDA
Patricia Alupo, MBChB., MMED
Makerere University Lung Institute in Uganda, Africa

UKRAINE
Vitalii Poberezhets, MD
National Pirogov Memorial Medical University · Department of Propedeutics of Internal Medicine
Vinnytsia, Ukraine

UNITED STATES OF AMERICA
Ed Portilllo, PharmD
University of Wisconsin-Madison School of Pharmacy
Madison, Wisconsin

VIETNAM
Le Thi Tuyet Lan, MD, PhD
Ho Chi Minh City, Vietnam
Sy Duong-Quy, MD, PhD, FCCP
Lam Dong Medical College, Vietnam
Prof Chau Ngo Quy
Tam Anh General Hospital, Ha Noi

GLOBAL ALLIANCE AGAINST CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

GOLD 是全球防治慢性呼吸疾病联盟（GARD）的成员

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

GOLD 2026 报告中文译本声明

以下 GOLD 2026 中文译本已获得 GOLD 的授权。英语是 GOLD 报告、其相应的袖珍指引和教学课件的官方语言。中文译本未经 GOLD 确认或审核。它由中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组核心专家进行审查和校对，并经过两轮严格审查，以确保措辞尽可能准确并忠实于原意，同时也易于为中国医疗保健人士所理解。GOLD 保留对翻译的所有版权许可。

GOLD 2026 中文版翻译

主要审稿人

- 郑劲平教授，GOLD 理事会理事、GOLD 科学委员会委员，广州医科大学附属第一医院，中国广州
- 文富强教授，GOLD 中国委员，四川大学华西医院，中国成都
- 瞿介明教授，中华医学会呼吸病学分会前任主任委员，上海交通大学医学院附属瑞金医院，中国上海
- 曹彬教授，中华医学会呼吸病学分会主任委员，中日友好医院，中国北京
- 陈荣昌教授，中国医师协会呼吸医师分会会长兼慢阻肺病学组组长，中华医学会呼吸病学分会慢阻肺病学组前任组长，广州医科大学附属第一医院，中国广州
- 孙永昌教授，中华医学会呼吸病学分会慢阻肺病学组组长，北京大学第三医院，中国北京

审稿人

- 陈亚红教授，北京大学第三医院，中国北京
- 王玮教授、尹燕教授，中国医科大学附属第一医院，中国沈阳
- 宋元林教授、张静教授，复旦大学附属中山医院，中国上海
- 杨汀教授，中日友好医院，中国北京
- 孙德俊教授，内蒙古自治区人民医院，中国呼和浩特
- 谢俊刚教授，华中科技大学同济医学院附属同济医院，中国武汉
- 陈燕教授，中南大学湘雅二医院，中国长沙
- 刘晓菊教授，兰州大学第一医院，中国兰州
- 梁振宇博士、王凤燕博士、王红玉教授，广州医科大学附属第一医院，中国广州

秘书组

- 梁振宇博士、王凤燕博士、杨宇琼博士、杨华静博士，广州医科大学附属第一医院，中国广州

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

致谢：

感谢赛诺菲（中国）投资有限公司、阿斯利康投资（中国）有限公司、葛兰素史克（中国）投资有限公司、凯西医药（上海）有限公司、瀚晖制药有限公司等公司医学部的支持。



郑劲平

GOLD 理事会理事、GOLD 科学委员会委员

广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院

GOLD 2026 报告更新要点

GOLD 报告每年修订 1 次，作为结合当地医疗照护系统基础实施有效管理计划的一种工具，已在全球范围内被医护专业人员广泛应用。2026 年 GOLD 报告重大修订版纳入了以下几项新的重要推荐：

I. 第 1 章中有关**慢阻肺病负担**的内容已根据最新的流行病学数据和文献进行了更新。
II. 第 2 章的**筛查与病例发现**部分已更新，并新增两个图表（**图 2.8 与图 2.9**）。
III. 关于慢阻肺病患者的**疫苗接种建议**，已根据最新的呼吸道合胞病毒（RSV）和流感病毒疫苗接种信息进行更新。
IV. 基于最新的观察性研究证据表明：即使在开始维持药物治疗前仅有 1 次中度或重度急性加重，也会增加随后再次加重的风险（**见图 3.7、3.8、3.9**）。因此，**GOLD A、B、E 组分类的定义标准已作调整**；现在应以“1 次中度急性加重”为考虑治疗升级的重要阈值，以实现“无急性加重”的低疾病活动性状态为目标。
V. 报告中新增了关于**疾病活动性**的章节。
VI. **第 3 章**中的**管理闭环**和**治疗方案**进一步明确了**初始**药物治疗（适用于未接受过治疗的慢阻肺病患者）与**随访**药物治疗（适用于已接受药物治疗方案的患者）之间的区别，相关内容见更新后的**图 3.7、3.8、3.9**。
VII. 新增**图 3.11**，以概述在慢阻肺病治疗中使用**生物制剂**的证据。
VIII. **第 4 章 慢阻肺病急性加重管理**已全面修订，并新增了图表。
IX. **第 5 章 慢阻肺病患者中的多病共存**已全面修订，并新增了图表。
X. 新增**第 6 章 人工智能和新兴技术在慢阻肺病诊疗中的应用**。
XI. 本次 **GOLD 报告对整体结构进行了重新调整**，大量文字与图表被移至附录 1~4，以改善行文逻辑，提升清晰度，并减少重复。
XII. 新增**缩略语表**，并在全篇报告中使用缩略语以增强可读性。
XIII. 全文**参考文献**均已核查更新。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

GOLD 有幸汇集了来自全球多学科的卓越的医护专业人员。其中许多专家曾发起对其国家慢阻肺病因和患病率的调查，并提出了推广和实施 GOLD 管理策略的创新方法。GOLD 创议将继续与各国负责人和其他有志参与的医护专业人员紧密合作，呼吁政府部门、公共卫生行政人员、医疗照护从业者和公众对慢阻肺病的关注，提高对慢阻肺病负担的认知，为疾病的早期识别、预防和管理方法制定相应方案。

Alvar G. Agusti，医学博士
GOLD 理事会主席

Claus Vogelmeier，医学博士
GOLD 科学委员会主席

慢阻肺病诊断、管理和预防的全球策略 2026 年更新版[a]

方法

1998 年启动慢性阻塞性肺疾病全球创议（GOLD）项目之际，目标之一即是根据现有的最佳科学信息制定慢性阻塞性肺疾病（简称"慢阻肺病"）管理建议。第一份报告《慢性阻塞性肺疾病诊断、管理和预防的全球策略》发布于 2001 年。2006 年和 2011 年，分别根据当时已发表的研究制定了完整的修订版报告。这些报告及其随附文件已被广泛分发并翻译成多种语言，登录 GOLD 网站（www.goldcopd.org）即可获取。

GOLD 科学委员会[b]成立于 2002 年，旨在通过审查已发表的慢阻肺病管理和预防相关研究，评估 GOLD 文件中对管理和预防的推荐是否受这些研究的影响，并在 GOLD 网站上发布年度更新报告。其成员为慢阻肺病研究和临床实践方面公认的领导者，具备承担委员会任务的学术资质，并自愿为 GOLD 服务。

2026 版 GOLD 报告是 GOLD 的第六次重大修订。2023 版 GOLD 报告是 GOLD 的第五次重大修订，纳入了对慢阻肺病诊断、评估和治疗建议的再评估和修订。2018 年、2019 年、2020 年、2021 年和 2022 年分别对 2017 年修订版报告进行了更新。2013 年、2014 年、2015 年和 2016 年的 1 月份分别发布了对 2011 年修订版报告的更新。

***过程*：** 为了形成 GOLD 报告，学术委员会确立了如下检索字段，并完成了对 Pubmed（美国国家生物技术信息中心、美国国家医学图书馆）的文献检索：1）*慢阻肺病或慢性阻塞性肺疾病（所有字段）*和 2）*临床试验或荟萃分析（所有字段）*或 3）*在排名前 20 的医学或呼吸杂志（备索）或 Cochrane 系统综述数据库发表的文章*。

对在 PubMed 未检索到的同行评审期刊中发表的文章或将被提交给 GOLD 科学委员会主席，但前提是以英文（或翻译成英文）提交的完整论文（包括摘要）。

委员会成员会收到相关引文和所有摘要的汇总。每份摘要将被分配给两名委员会成员，但所有成员均有机会就任何摘要提供意见。成员根据各自的判断，通过回答简短问卷中的四个具体书面问题来评价摘要或全文，以说明这些科学数据是否对 GOLD 报告中的推荐产生影响。如果确有影响，则要求成员具体确定应进行修改的内容。

GOLD 科学委员会每年召开两次会议，对每一份至少有一名委员会成员认为可能会对慢阻肺病管理产生影响的文献进行讨论。然后，全体委员会就是否将其列入报告作为支持目前各项建议的参考文献或根据该文献变更报告达成一致意见。在无法达成共识的情况下，通过全体委员会的公开表决来解决分歧。GOLD 报告优先引用原始的随机对照试验；仅引用可以为改变临床实践提供有力证据的高质量系统综述和荟萃分析。

GOLD 委员会关于任何药物的使用建议均是基于已发表文献中可用的最佳证据，而非政府监管机构的说明指示。委员会不推荐未经至少一个主要监管机构批准的疗法。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

新增参考资料

2026 版 GOLD 报告是对往年报告的重大修订。在 GOLD 科学委员会进行系统性文献检索和双盲审查后，对 GOLD 报告进行了更新，纳入了 2024 年 1 月至 2025 年 7 月发表的关键同行评审研究文献。在 2026 版 GOLD 报告中共增加了 338 份新的参考文献。

缩略语

本报告中使用的缩略语详见附录 1。

[a] 《慢阻肺病诊断、管理和预防的全球策略》（2026 年更新版）、《袖珍指南》（2026 年更新版）以及委员会审查的完整参考文献清单可在 GOLD 网站上获取：www.goldcopd.org.

[b] GOLD 科学委员会成员（2025-2026）： C. Vogelmeier, Chair, S. Aaron, A. Agusti, A. Anzueto, J. Bourbeau, G. Criner, D. Halpin, M. Han, F. Martinez, M. Montes de Oca, O. Ozoh, A. Papi, I. Pavord, N. Roche, D. Sin, D. Singh, T. Troosters, J. Wedzicha, J. Zheng.

目录

GOLD 2026 报告中文译本声明 iv

慢阻肺病诊断、管理和预防的全球策略 2026 年更新版 vi

方法 vi
新增参考资料 vi
缩略语 vi
目录 vii

慢阻肺病诊断、管理和预防的全球策略 1

引言 1
背景 1
证据等级 2

第 1 章：定义和概述 4

什么是慢阻肺病? 4
定义 *4*
病因和危险因素 *5*
诊断标准 *7*
临床表现 *7*
新机遇 *7*
慢阻肺病负担 7
患病率 *8*
发病率 *9*
死亡率 *9*
经济负担 *10*
社会负担 *10*
发病机制 11
肺功能轨迹：发育和衰老 *11*
哮喘和气道高反应性 *14*
慢性支气管炎 *14*
感染 *15*
性别 *16*
种族和民族 *16*
社会经济状况 *16*
病理学 16
炎性改变 *16*
结构改变 *17*
菌群失调 *17*
病理生理学 18
气流阻塞和气体陷闭 *18*
过度充气 *18*
肺部气体交换异常 *18*
肺动脉高压 *19*
急性加重 *19*
多病共存 *19*
分类 19

第 2 章：诊断、评估与监测 21

诊断 21
临床表现 22
症状 *22*
呼吸困难 *22*
慢性咳嗽 *23*
咳痰 *23*
喘鸣和胸闷 *23*
疲劳 *23*

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

重度慢阻肺病的其他临床特征 *23*
慢阻肺病的鉴别诊断 24
病史 25
体检 26
肺量计检查 26
吸入支气管舒张剂前或后肺量计检查确诊慢阻肺病 *28*
气流阻塞的肺量计检查标准 *29*
气流阻塞严重程度评估 *31*
空气传播病毒流行期间的肺功能评估 *31*
筛查和病例发现 32
未确诊的慢阻肺病的影响 *32*
识别未确诊的慢阻肺病：筛查与病例发现 *33*
人群中主动病例发现 *34*
初级诊疗机构的机会性病例发现 *35*
慢阻肺病目标人群机会性病例发现 *36*
肺量计普查的必要性 *37*
初始评估 37
气流阻塞的严重程度 *37*
症状 *37*
急性加重风险 *40*
血嗜酸性粒细胞计数 *40*
多病共存 *41*
慢阻肺病心血管风险 *41*
慢阻肺病初始综合评估 *42*
监测和随访 44
其他检查 45
生理学检测 *45*
影像学 *46*
α-1 抗胰蛋白酶缺乏症 *48*
综合评分 *48*
生物标志物 *48*
可治疗特质 *49*

第 3 章：慢阻肺病的预防和管理 50

引言 50
疾病活动性 *51*
风险降低、生活方式干预与患者教育 53
风险降低 *53*
教育与自我管理 *59*
慢阻肺病的药物维持治疗 60
初始与随访药物治疗的方案 *64*
吸入治疗管理 *69*
慢阻肺病的非药物治疗 73
非药物治疗的启动与随访方案 *73*
康复 *74*
氧疗和通气支持 *76*
降低慢阻肺病死亡率的治疗干预措施 79
非药物治疗 *80*
药物治疗 *81*
支持性照护、姑息治疗、临终照护和临终关怀 81
症状控制与姑息治疗 *81*
适用于所有慢阻肺病患者的治疗 *82*
临终照护与临终关怀 *83*
慢阻肺病的介入与手术治疗 85
针对肺气肿患者的肺部外科治疗 *86*
肺减容术 *87*

第 4 章：慢阻肺病急性加重管理 92

定义 92
影响 *93*
患者评估和确诊 *93*

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

慢阻肺病急性加重严重程度分级 *93*
需要考虑的情况 *97*
诊疗场所决策的制定 *98*
危险因素和症状 99
诱因 *99*
症状 *99*
未来事件的危险因素和评分 *100*
治疗选择 101
治疗环境 *101*
药物治疗 103
支气管舒张剂 *103*
糖皮质激素 *103*
抗生素 *104*
其他药物治疗 *105*
呼吸衰竭的管理 105
氧疗 *105*
出院和随访 108
预防进一步加重 110

第 5 章：慢阻肺病与多病共存 112

引言 112
慢阻肺病、虚弱与多病共存 114
心血管疾病 115
高血压 *115*
心力衰竭 *116*
冠状动脉疾病 *116*
心律失常 *117*
肺动脉高压 *117*
外周动脉疾病 *118*
呼吸系统疾病 119
肺癌 *119*
哮喘 *120*
结核病 *120*
支气管扩张症 *121*
间质性肺疾病 / 肺间质异常 *121*
阻塞性睡眠呼吸暂停 *122*
精神状况 122
焦虑、抑郁和精神疾病 *122*
认知障碍和痴呆 *123*
代谢性疾病 123
糖尿病 *123*
肥胖 *124*
胃食管反流 *124*
脂肪肝 *124*
多器官组织损伤性疾病 125
骨质疏松症 *125*
肾衰竭 *125*
贫血 *125*
红细胞增多症 *126*
普外科与胸外科慢阻肺病患者的术后风险 126
普外科手术 *126*
其他考虑因素 127
牙周炎和口腔卫生 *127*
维生素 D 缺乏症 *127*
评估和监测多病共存的慢阻肺病患者的实用工具指导 *128*
慢阻肺病作为多病共存中的一种 *128*

第 6 章：人工智能和新兴技术在慢阻肺病诊疗中的应用 131

AI 在慢阻肺病中的应用 131
诊断 *131*
漏诊 *131*

COPYRIGHT MATERIAL – DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

误诊 *131*
延误诊断 *132*
肺量计检查的 AI 辅助诊断替代方案 *132*
慢阻肺病的异质性 *133*
影像学生物标志物 *133*
生物标志物 *133*
多模态模型 *134*
管理指南、多病共存和 AI *134*
远程监测 *134*
预后 *134*
远程医疗、远程监测和随访 135
分诊和优先处理流程 *135*
慢阻肺病远程随访 *136*
实施肺康复：线下 对比 虚拟 137
实施自我管理：线下 对比 虚拟 137

附录 138

附录 1-缩略语 138
附录 2-慢阻肺病随访清单 140
附录 3 - 证据概述：药物治疗 142
戒烟药物治疗 *142*
稳定期慢阻肺病的维持治疗 *143*
支气管舒张剂 *143*
甲基黄嘌呤 *147*
支气管舒张剂联合治疗 *147*
抗炎药物 *148*
吸入性糖皮质激素 *148*
三联疗法（LABA+LAMA+ICS） *151*
口服糖皮质激素 *151*
磷酸二酯酶-4 抑制剂 *151*
抗生素 *151*
黏液溶解剂（黏液促动剂、黏液调节剂）和抗氧化剂（N-乙酰半胱氨酸、羧甲司坦、厄多司坦） *152*
磷酸二酯酶-3 和-4 抑制剂 *152*
生物疗法 *152*
其他可能减少急性加重的药物 *153*
慢阻肺病吸入用药的依从性 *153*
其他药物治疗 *154*
黏液高分泌的管理 *156*
附录 4-证据概述：非药物治疗 158
自我管理 *158*
整合性照护方案 *159*
体力活动 *159*
运动训练 *159*
肺康复 *160*
远程康复治疗 *162*
营养支持 *163*
参考文献 164

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病诊断、管理和预防的全球策略

引言

慢性阻塞性肺疾病（COPD，简称“慢阻肺病”）全球创议（GOLD）报告旨在对慢阻肺病患者评估、诊断和治疗方面的现有证据进行无偏倚述评，其优势之一是明确治疗目标。当前的治疗目标可归为两类：一类是直接缓解和降低症状影响；另一类是降低未来发生不良健康事件的风险（如急性加重）。这些治疗目标强调了作为临床医生需要同时关注慢阻肺病对患者造成的短期和长期影响。

现已将一些简单且可靠的问卷翻译为多种语言，用于日常临床实践，这些成果让我们能够建立一种综合评估体系，既可评估患者症状的影响，又可评估患者发生严重不良健康事件的风险。该管理路径可用于全球任何地区的任何临床环境，并可将慢阻肺病治疗推向个体化用药，从而使患者的治疗更贴近其需求。

背景

慢阻肺病目前为全球前三大死亡原因之一，其中 90%的死亡病例来自低收入和中等收入国家（LMICs）[1,2]。2021 年超过 300 万人死于慢阻肺病，占全球总死亡人数的 5% [3]。作为一个重要的公共卫生挑战，慢阻肺病既可预防又可治疗，它是全世界慢性病发病和死亡的一大主要原因，许多患者长年遭受疾病折磨，并因慢阻肺病或其并发症而过早死亡。在全球范围内，由于持续暴露于慢阻肺病危险因素和人口老龄化，预计未来数十年内慢阻肺病的疾病负担将不断攀升。[4]

1998 年，美国国家心肺血液研究所（NHLBI）、美国国立卫生研究院（NIH）和世界卫生组织（WHO）合作创立了 GOLD。其目标是在全球所有参与医疗照护和制定医疗照护政策人员的共同努力下，提高对慢阻肺病负担的认识，并改善慢阻肺病的预防和管理，其中一项重要的相关目标为进一步激发人们对这种高度流行疾病的研究兴趣。

2001 年，GOLD 发布了其第一份报告《慢性阻塞性肺疾病诊断、管理和预防的全球策略》，其目的不是为了提供关于慢阻肺病的全面教科书，而是为了总结该疾病领域的现状。这份报告由在慢阻肺病研究和患者照护方面具有专业知识的人员，基于当时慢阻肺病发病机制的最佳确认概念，以及最合适的管理和预防策略的有效证据编写而成。它为呼吸科医生和其他感兴趣的医生提供了关于慢阻肺病的最新信息，并作为原始文件用于创建多种针对其他受众的交流资料，其中包括《执行摘要》、《针对医护专业人员的袖珍指南》和《患者指南》。

2001 年发布首份 GOLD 报告后，GOLD 理事会组建了科学委员会，通过审查已发表的研究结果，评估其对 GOLD 文件中各项管理建议的影响，并在 GOLD 网站上每年更新这些文件，以确保 GOLD 文件与时俱进。

2018 年，GOLD 举办了为期一天的峰会，议题为低收入和中等收入国家慢阻肺病的流行病学、临床特征、防控手段以及可用资源[1]。峰会的主要结论包括：低收入和中等收入国家慢阻肺病的流行病学和临床特征相关数据较为有限，但现有数据表明，这些特征在全球范围内存在重要差异；廉价烟草制品的广泛使用以及其他的暴露因素（例如室内空气污染）可增加慢阻肺病的发生风险；诊断性肺量计检查服务尚未普及，在获得价格可承受且有质量保证的药物和非药物治疗方面存在重大问题。因此，GOLD 担心慢阻肺病在任何层面——从个人和社区到国家政府和国际机构——都没有得到足够的重视[5]。为了改变这一现状，GOLD 理事会希望与所有利益相关者通力合作，解决全球范围内可避免的慢阻肺病负担。GOLD 始终致力于改善慢阻肺病患者及其风险人群的健康状况（无论其出生在何处），希望为实现*联合国可持续发展目标 3.4*（在 2030 年前使非传染性疾病（包括慢阻肺病）的过早死亡率降低三分之一 [6]）尽自己的一份努力。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

证据等级

对适用的循证推荐界定了证据等级（**表 A**）。证据等级以相关陈述后括号内的粗体字表示，例如（**A 级证据**）。在以下情况，需要仔细考虑关于使用荟萃分析证据的方法问题：i）当一项研究与下一项研究的治疗效果（或效应量）一致时，我们需要确定共同效应；ii）当一项研究与另一项研究的治疗效果不同时，我们需要确定差异的原因。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

证据等级描述

表 A

证据类别	证据来源	定义
A	随机对照试验（RCTs）	证据来自设计良好的 RCTs 的终点，这些 RCTs 提供了在该人群中的一致结果，基于此类证据提出的建议无任何重要局限性。
	大量高质量证据且无任何显著局限性或偏倚	需要来自≥2 项纳入大量受试者的临床试验的高质量证据，或纳入大量患者且无任何偏倚的单项高质量 RCT。
B	存在重要局限性的 RCTs	证据来自患者人数有限的 RCTs、对 RCTs 的事后或亚组分析或对 RCTs 的荟萃分析。
	有限的证据	也适用于 RCTs 很少或明显存在重要局限性（方法存在缺陷、人数较少、持续时间较短、参与试验的人群不同于推荐的目标人群或结果存在某些不一致）的情况。
C	非随机试验 观察性研究	证据来自非对照或非随机试验的结果或来自观察性研究。
D	专家组共识判断	所提供的指导意见被认为有价值，但针对该主题的临床文献不充分。 专家组共识是基于临床经验或不符合上述标准的知识得出的。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

第 1 章：定义和概述

更新要点：

定义

- 慢性阻塞性肺病（COPD，简称“慢阻肺病”）是一种异质性肺部病况，以慢性呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、痰液生成和/或加重）为特征，这些症状是由于气道异常（支气管炎，细支气管炎）和/或肺泡异常（肺气肿）所产生，并导致的持续性（常为进展性）气流阻塞。

病因和危险因素

- 慢阻肺病是由个体基因（G）-环境（E）相互作用终其一生（T）（GETomics）所导致的结果，该相互作用可对肺部造成损伤和/或改变其正常发育/衰老过程。
- 导致慢阻肺病的主要环境暴露包括吸烟及吸入室内外空气污染产生的有毒颗粒和气体，其他环境和宿主因素（包括肺发育异常和肺加速衰老）也发挥作用。

诊断标准

- 在相应的临床背景下（见上文“定义”和“病因和危险因素”），若肺量计检查发现存在不完全可逆的气流阻塞（即吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC<0.7$），可确诊慢阻肺病。

临床表现

- 慢阻肺病患者通常主诉呼吸困难、活动受限和/或咳嗽，伴或不伴咳痰，可能反复发生急性加重，即以呼吸道症状加剧为特征的急性呼吸事件，需要采取特定的预防和治疗措施。
- 慢阻肺病患者经常合并其他影响其临床预后并需要给予特定治疗的疾病。这些共患病可表现出类似急性加重的症状，和/或加剧急性加重。

新机遇

- 慢阻肺病是一种可以预防和治疗的常见疾病，但普遍的诊断不足和误诊导致患者得不到治疗或治疗不当。慢阻肺病的适当和更早期诊断可对公共卫生产生非常显著的影响。
- 吸烟以外的环境因素也可促发慢阻肺病，慢阻肺病可发生于生命早期、影响年轻个体，以及慢阻肺病存在前驱状态（Pre-COPD、PRISm），这些认识为疾病预防、早期诊断和及时且适当的治疗干预创造了新契机。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

什么是慢阻肺病?

定义

慢阻肺病是一种异质性肺部病况，以慢性呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、痰液生成和/或加重）为特征，这些症状是由于气道异常（支气管炎，细支气管炎）和/或肺泡异常（肺气肿）所产生，并导致的持续性（通常为进展性）气流阻塞[7]。

病因和危险因素

慢阻肺病是由个体基因（G）-环境（E）相互作用终其一生（T）（GETomics）所导致的结果，该相互作用可对肺部造成损伤和/或改变其正常发育/衰老过程[8]。

导致慢阻肺病的主要环境暴露是吸烟及吸入室内外空气污染产生的有毒颗粒和气体，但其他环境[9,10]和宿主因素（包括肺发育异常和肺加速衰老）也发挥作用[8]。

吸烟

吸烟为慢阻肺病的关键环境危险因素。与非吸烟者相比，吸烟者伴有呼吸系统症状和肺功能异常的比例更高，FEV_1 年下降率更大，由慢阻肺病导致的死亡率更高[11]。研究发现，儿童期（15 岁之前）开始吸烟会增加日后发生慢阻肺病的相对风险，而且这一风险与吸烟包-年数和吸烟时间长短无关[12]。大多数慢阻肺病研究纳入的患者至少有 10 包-年的吸烟暴露史。然而，一项研究表明，即使吸烟暴露量减少（<10 包-年），中年人群在未来 5 年内罹患慢阻肺病的风险也会增加，且这些个体发生重度急性加重和过早死亡的风险也有所增加[13]。但即便是重度吸烟者，罹患慢阻肺病的比例也不到 50%[14]；据估计，全球一半的慢阻肺病病例是由于烟草以外的危险因素所致，因此需要关注除吸烟以外的其他致病因素[10]。

遗传特征会改变吸烟者罹患慢阻肺病的风险，但其他危险因素也可能参与其中。例如，性别和社会压力可能会影响一个人是否吸烟或经历某些职业或环境暴露；社会经济状态可能与出生体重相关（因为这会影响肺生长发育，进而影响对慢阻肺病的易感性）[15]；更长的预期寿命会使人在一生中更多地暴露于危险因素之中。

其他类型的烟草（例如烟斗、雪茄、水烟管）[16-18]和大麻[19]也是慢阻肺病的危险因素。被动吸入香烟烟雾（也称为环境烟草烟雾[ETS]和二手烟）也可能导致呼吸系统症状和慢阻肺病[20]，尤其是长期暴露[21]。来自全球疾病负担（GBD）2021 的数据显示，在全球范围内，缺血性心脏病、慢阻肺病和下呼吸道感染是导致男性和女性因二手烟暴露而死亡和伤残调整寿命年（DALYs）损失的三大主要原因[22]。妊娠期间吸烟会影响宫内胎儿肺部生长和发育，并可能通过诱导特定表观遗传变化启动免疫系统而对胎儿造成风险[23]。这是上文讨论的 GETomics 模型的一个良好示例，暴露于“被动吸烟”的胎儿对生命后期第二次 GxE 打击的反应可能不同[8]。

生物燃料暴露

50 多年来，吸烟一直被视为与慢阻肺病相关的主要危险因素，但这主要是因为大多数研究是在高收入国家进行的。随着更多研究在低收入和中等收入国家开展[24]，发现非吸烟危险因素在这些地区更为重要。虽然吸烟仍然是高收入国家慢阻肺病的主要危险因素，占比 70%以上，但在低收入和中等收入国家，吸烟只占总疾病负担的 30%~40%[10]。由于低收入和中等收入国家共占据全球慢阻肺病总负担的 85%以上，因此非吸烟危险因素目前已导致全球 50%以上的慢阻肺病负担[10]。

木材、动物粪便、农作物残茬和煤炭在明火或性能不佳的火炉中燃烧时，可能会导致极高水平的室内空气污染[25]。在低收入和中等收入国家，室内空气污染暴露与慢阻肺病风险增加相关[26]，但相比其他与贫困相关的暴露因素，室内空气污染在多大程度上可解释这种相关性目前尚不明确[27-32]。然而，关于室内空气污染相关慢阻肺病以及降低其发生风险的干预措施的研究较为有限[33]。一项系统综述显示，使用燃气进行取暖和烹饪可降低慢阻肺病及其他呼吸系统疾病的风险，在清洁能源（如电力）不易获取的地区，燃气可作为过渡性燃料选择[34]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

职业性暴露

职业性暴露（包括有机和无机粉尘、化学品和烟雾）是慢阻肺病的被低估的环境危险因素[35,36]。吸入高剂量杀虫剂的个体呼吸系统症状、气道阻塞和慢阻肺病的发生率更高[37,38]。一项英国生物样本库的队列研究在无哮喘和不吸烟者人群中确定了与罹患慢阻肺病风险增加相关的职业，包括雕塑家、园艺师和仓库工作人员[39]。一项横断面观察性研究表明，自我报告的工作场所粉尘和烟雾暴露不仅会导致气流阻塞和呼吸系统症状增加，还会导致更多的肺气肿和气体陷闭（通过计算机断层扫描评估）[40]。一项在近 10,000 位 30~75 岁成人中进行的美国国民健康和营养调查 III 分析显示，工作场所暴露导致的慢阻肺病估计在总体人群中占比 19.2%，在不吸烟者中为 31.1%[41]。这些估计值与美国胸科协会（ATS）发表的声明"在符合慢阻肺病症状或功能损害的患者中，10%~20%的患者存在职业性暴露"一致[42]。在全球监管程度较低的地区，职业性暴露风险可能远高于欧洲和北美研究报告的数据。

空气污染

空气污染通常由颗粒物、臭氧、氮或硫氧化物、重金属和其他温室气体组成，是全球慢阻肺病发生的主要原因，约占低收入和中等收入国家慢阻肺病可归因风险的 50%[43]。在不吸烟者中，空气污染是慢阻肺病的主要已知危险因素[44]。来自 GBD 2021 的中国数据显示，吸烟是男性慢阻肺病的主要危险因素，环境颗粒物污染对女性及年轻成人（30~34 岁）的影响更显著[45]。空气污染对个体的呼吸风险呈剂量依赖性，且无明显的"安全"阈值。即使在环境空气污染水平较低的国家，长期吸入 PM 2.5 和氮氧化物也会明显损害儿童的肺部发育[46]，加速成人肺功能下降并增加慢阻肺病风险；存在慢阻肺病额外危险因素的人群风险更高[47]。空气污染导致的较差的空气质量也会增加慢阻肺病急性加重、住院和死亡的风险[48-50]。一项针对焦化厂关闭前后附近居民的研究显示，在工厂关闭后，该人群因慢阻肺病及相关疾病导致长期住院的风险降低了 19%（年住院发生率比=0.81；95%CI：0.69~0.94）[51]。研究结果表明，减少化石燃料相关的空气污染暴露可带来短期和长期的呼吸健康获益[51]。因此，减少室内外空气污染是慢阻肺病预防和管理的关键目标。

遗传因素

迄今为止，确定的与慢阻肺病最相关（尽管罕见）的遗传危险因素是 SERPINA1 基因突变，该突变可导致 α-1 抗胰蛋白酶缺乏症（AATD）；一些其他遗传变异也与肺功能下降和慢阻肺病风险相关，但其个体效应量较小[52]。

在吸烟且家庭同胞患有不可逆性气流阻塞且气体转移因子降低的慢阻肺病的个体中，已观察到显著的气流阻塞家族风险[53]。这提示遗传特征（结合环境危险因素）可影响慢阻肺病的易感性。慢阻肺病最有据可查的遗传危险因素为 SERPINA1 基因突变，可导致 α-1 抗胰蛋白酶（一种主要的丝氨酸蛋白酶的循环性抑制剂）的遗传性缺乏症[54]。尽管全球仅有一小部分人群存在 AATD，但这也说明了基因与环境暴露之间存在使个体易患慢阻肺病的相互作用。对 20 项欧洲人群研究的系统综述发现，0.12%的慢阻肺病患者（范围：0.08%~0.24%）为 AATD PiZZ 基因型，患病率为 1/408（北欧）至 1/1,274（东欧）[55]。

关于杂合子（MZ 和 SZ）是否会增加慢阻肺病风险这一问题长期以来存在争议，这在很大程度上反映了获取偏倚，但由于全球范围内可能从强化治疗中获益的此类个体数量众多，因此至关重要[56]。对家庭同胞深入开展的研究[57,58]表明，在不吸烟的情况下携带这些杂合子并未增加慢阻肺病风险，但吸烟者的肺功能与纯合子（MM 基因型）的同胞相比有所下降，这可能反映了此类人群存在低浓度的 ZAAT 蛋白而非绝对缺乏[59]，不属于强化治疗的适应症（详细讨论见**第 3 章**）。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

迄今为止，已确定了数百种与肺功能下降和慢阻肺病风险相关的基因突变，包括编码基质金属蛋白酶12（MMP- 12）、谷胱甘肽 S-转移酶、α-尼古丁乙酰胆碱受体和 Hedgehog 因子相互作用蛋白（HHIP）的基因[60,61]。然而，它们的个体效应量较小[52]，且仍不确定这些基因是否会直接导致慢阻肺病，抑或仅仅是其他致病基因的标志物[62-66]。

诊断标准

在相应的临床背景下（见上文“定义”和“病因和危险因素”），若肺量计检查发现存在不完全可逆的气流阻塞（即吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC<0.7$），可确诊慢阻肺病。

一些个体可能存在呼吸道症状和/或结构性肺部病变（如肺气肿）和/或生理异常（包括 FEV_1 低于正常值、气体陷闭、过度充气、肺一氧化碳弥散量降低和/或 FEV_1 快速下降），但不伴气流阻塞（吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC\geq0.7$）。这些人群被归为“慢阻肺病前期（pre-COPD）”。现已提出新术语“PRISm”，以识别 1 秒率（FEV_1/FVC）正常但肺量计检查异常的个体。慢阻肺病前期或 PRISm 人群随时间推移有发展为气流阻塞的风险，但并非所有个体都会如此[67,68]，需要进行研究以确定这些个体的最佳治疗（除戒烟以外）。

临床表现

慢阻肺病患者通常主诉呼吸困难、喘鸣、胸闷、疲乏、活动受限和/或咳嗽，伴或不伴咳痰，可能发生以呼吸系统症状加剧为特征的急性事件，即急性加重，会影响患者的健康状况和预后，且需要采取特定的预防和治疗措施。

慢阻肺病患者经常合并其他影响其临床状况和预后并需要特定治疗的合并症，这些合并症可表现出类似急性加重的症状，和/或加剧急性加重。

新机遇

慢阻肺病是一种可以预防和治疗的常见疾病，但普遍的诊断不足和误诊导致患者得不到治疗或治疗不当。吸烟以外的环境因素也可促发慢阻肺病，慢阻肺病可发生于生命早期、影响年轻个体，以及慢阻肺病存在前驱状态（Pre-COPD、PRISm），这些认识为疾病预防、早期诊断和及时且适当的治疗干预创造了新契机[69]。

慢阻肺病负担

慢阻肺病是全球发病和死亡的主要原因之一，造成了重大的经济和社会负担，且负担逐年攀升[70-74]。慢阻肺病的患病率、发病率和死亡率因国家而异[70-73,75]。尽管慢阻肺病的患病率通常与吸烟率直接相关，但在许多国家，室外、职业和室内空气污染（由于燃烧木材和其他生物燃料引起）也是慢阻肺病的重要危险因素。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

全球慢阻肺病病例数预计在未来几十年将持续增加，到 2050 年患者总数将接近 6 亿，其中女性患者及低收入和中等收入国家的增幅更为显著[72]。这主要归因于持续暴露于慢阻肺病危险因素，以及全球人口总量增长与平均年龄上升的双重影响[70,73]。

有关慢阻肺病负担的信息可在国际网站上找到，如世界卫生组织（WHO）[76]和世界银行/WHO GBD 研究[70,75]。

患病率

鉴于调查方法、诊断标准和分析方法上的差异，现有慢阻肺病患病率数据也存在较大差异。

在过去二十年中，阻塞性肺疾病负担（BOLD）、拉丁美洲阻塞性肺疾病研究项目（PLATINO）和 GBD 合作者率先开展工作，收集国家特定人群的慢阻肺病患病率及相关危险因素数据，并提供全球死亡人数、患病率和 DALYs 的估计值更新[70,73,77-80]。

GBD 数据包含误差范围，在死亡率及其他健康指标方面具有内在一致性，有助于评估自 1990 年以来全球慢阻肺病及其危险因素的趋势（即使在缺乏充分健康统计数据的国家也是如此），同时可评估不同预防和治疗策略对健康结局的潜在影响。GBD 合作者通过复杂的统计模型整合了多来源数据[70,74]。然而，GBD 对慢阻肺病负担的估计似乎与基于肺量计检查的其他流行病学研究并不一致，且可能低估了慢阻肺病的真实疾病负担[73]。GBD 与其他流行病学调查或荟萃分析在患病率上的差异，可能主要在于采用了不同的慢阻肺病定义、GBD 将整体人群（≥15 岁）纳入分析，以及构建预测模型时使用了不同方法。

2021 年 GBD 数据估计，所有年龄段的慢阻肺病病例总数为 2.1339 亿例，患病率为 2.7%（年龄标准化患病率为每 10 万人中 2.5 例），较 1990 年下降了 1.46%[70]。1990 年至 2021 年期间，女性慢阻肺病患者总数持续增加，而男性患者年龄标准化患病率更高[70,73]。高收入的北美和南亚地区慢阻肺病年龄标化患病率最高，每 10 万人中超过 3000 例；拉丁美洲南部和高收入亚太地区的年龄标化患病率最低[70]。

一项系统综述及建模研究纳入了来自 65 个国家、基于肺量计检查诊断的慢阻肺病人群研究数据，估计 2019 年全球 30–79 岁人群中慢阻肺病的患病率为 10.3%，相当于全球有 3.92 亿例慢阻肺病患者，其中多数（3.15 亿例，80.5%）居住在低收入和中等收入国家[71]。在考虑人口统计学特征（年龄、性别及人口构成）后，低收入和中等收入国家 GOLD 定义的慢阻肺病总体患病率（10.3%）略高于高收入国家（10.1%）[71]。在全球范围内，同年龄段男性的慢阻肺病患病率是女性的两倍以上（14.1% vs. 6.5%）[71]。按地区划分，GOLD-慢阻肺病的总体患病率在西太平洋地区最高（11.7%），在美洲最低（6.8%）。慢阻肺病患者数量最多的十个国家依次为：中国、印度、印度尼西亚、美国、孟加拉国、日本、巴基斯坦、俄罗斯、越南和德国，共计 2.55 亿例，占 2019 年全球慢阻肺病患者的 65.2% [71]。**图 1.1** 汇总了不同数据来源的慢阻肺病患病率情况。

值得注意的是，基于患者自我报告的慢阻肺病（或等同疾病）诊断的患病率估计值最低。例如，多数国家数据显示，只有不足 6%的成人被告知其患有慢阻肺病[81]。这可能反映了慢阻肺病普遍存在的认识不足和漏诊严重的现象[82]。一项使用多项流行病学调查中 30,874 位受试者数据的研究显示，慢阻肺病的漏诊率普遍偏高，估计总体上 81.4%的慢阻肺病患者（基于肺量计检查）未被诊断。全球范围内导致慢阻肺病诊断不足的决定因素包括：男性、年龄较小、当前或从未吸烟者、受教育程度较低、无自述症状、既往未进行肺量计检查，以及气流受限程度较轻[82]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

不同来源估算的慢阻肺病患病率

图 1.1

	GBD 2019[a]	GBD 2021[b]	基于人群的研究 2019[c]	其他来源 2020[d]
患病率 (%)	2.6	2.5	10.3	10.6
病例数（每百万）	212	213	392	479

参考文献： [a]Safiri et al. BMJ 2022;378:e069679; [b]Wang et al. Respir Res 2025;26:2; [c]Adeloye et al. Lancet Respir Med 2022;10:447-458; [d]Boers et al. JAMA Netw Open 2023;6:E2346598.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

多项系统综述和荟萃分析提供的相应证据表明，吸烟者和既往吸烟者中慢阻肺病的患病率显著高于非吸烟者，40 岁以上人群的患病率高于 40 岁以下人群，男性患病率高于女性[83-85]。

发病率

发病率数据通常来源于医生访视、急诊就诊和住院治疗。慢阻肺病引起的发病率随年龄增加而增加[79,81]，与普通人相比，慢阻肺病患者的合并症发生年龄较早[86,87]。慢阻肺病的发病率也可能受到与吸烟、衰老和/或慢阻肺病相关的慢性合并症（例如心血管疾病、肌肉骨骼损害、糖尿病）的影响[88,89]

死亡率

慢阻肺病是全球第三大死亡原因[74]。GBD 研究数据显示，1990 年至 2021 年间，因慢阻肺病导致的死亡人数从 250 万增加到 372 万，年龄标准化死亡率为 45.22/10 万人，较 1990 年下降 37.1% [70]。东亚、南亚和东南亚地区死亡人数最多（分别为 132 万、123 万和 23 万）[70]。

吸烟导致全球 35%的慢阻肺病死亡（男性占 51%，女性占 15%），其次是室内外空气污染[73]。全球数据还显示，与主要慢阻肺病危险因素相关的死亡率均呈下降趋势。吸烟导致的慢阻肺病年龄标准化死亡率在所有国家均显著下降，其中高收入国家降幅最大[73]。在低收入国家，室内空气污染是导致男性和女性年龄标准化死亡率的首要危险因素[73]。

尽管自 1990 年以来全球慢阻肺病的年龄标准化死亡率有所下降，但慢阻肺病的死亡人数、患病人数（患病率）以及总体健康负担（DALYs）均显著增加，并对全球的卫生体系产生了直接影响[70]。据估计，由于低收入和中等收入国家吸烟率上升以及高收入国家人口老龄化，到 2060 年每年因慢阻肺病及相关疾病导致的死亡人数将超过 540 万[90]。

WHO 每年公布各个 WHO 区域针对特定死因的死亡统计数据[91]，但由于使用的慢阻肺病术语不一致，因此必须谨慎解读数据。在《国际疾病与相关健康问题分类第 10 版（ICD-10）》中，慢阻肺病或慢性气道阻塞所致死亡被列入“慢阻肺病和相关病症”的广义类别（ICD-10 代码：J42-46）。

对慢阻肺病的认识不足和诊断不足会降低死亡数据的准确性[92]。此外，行政卫生数据库中记录的慢阻肺病诊断代码的准确性也难以确定[93,94]。在一些司法管辖区，所依赖的行政卫生数据（特别是那些仅记录住院情况的数据）可能低估了慢阻肺病的负担[95]。在死亡数据记录中慢阻肺病相关死亡的可靠性也存在问题。尽管慢阻肺病通常为死亡的主要原因之一，但它更可能被列为死亡的诱发原因，甚至在死亡证明中被完全忽略[96]。

经济负担

慢阻肺病会导致巨大的经济负担。在欧盟，呼吸系统疾病直接产生的总费用（不包括间接成本，例如家庭照护所具有的经济价值）估计约占每年医疗照护预算总额的 6%，慢阻肺病约占呼吸系统疾病费用的 56%（386 亿欧元）[97]。在美国，慢阻肺病产生的费用预计在未来 20 年内将持续增加，估计的总费用为 8009 亿美元，即每年 400 亿美元[98,99]。另一项基于 GBD 数据库、WHO 数据及荟萃分析的预测研究显示，到 2050 年，全球慢阻肺病相关的直接费用预计将达 24.35 万亿美元（较 2025 年增长 526%），间接费用预计达 15.43 万亿美元（较 2025 年增长 518%），急性加重相关费用预计达 156 亿美元（较 2025 年相对增长 584%）[100]。慢阻肺病急性加重在慢阻肺病医疗照护系统总负担中的占比最大[101]。慢阻肺病的严重程度直接影响医疗花费，且费用分布随疾病进展而变化。例如，随着慢阻肺病严重程度增加，住院和门诊氧疗费用急剧升高。对家庭照护直接医疗支出的任何估计均低估了家庭照护对社会造成的真实经济负担，因为其忽略了家庭成员为慢阻肺病患者提供照护的经济价值。

在低收入和中等收入国家，直接和间接医疗花费可能相当大。世界卫生组织和其他组织表明，在低收入和中等收入国家，患者很难获得治疗慢阻肺病的吸入药物，且在很大程度上难以负担这些药物[102]。大多数吸入药物仍受专利保护，目前可供选择的非专利吸入药物较少。诊断性肺量计检查的情况与之相似。由于医疗照护部门可能不会为重度失能患者提供长期支持性照护服务，慢阻肺病可能会迫使至少两个人无法正常工作，即患病个体和必须留在家中照顾失能亲属的家庭成员[103]。由于人力资本往往是低收入和中等收入国家最重要的国家资产，因此慢阻肺病导致的间接损失可能会对经济构成严重威胁。

社会负担

由于死亡率仅提供了一个有限的视角来反映疾病对人类造成的负担，因此最好找到国家内部和国家之间一致且可测量的其他疾病负担指标。GBD 研究设计了一种方法，对每项健康问题的负担使用复合指标（伤残调整寿命年）来估计归因于重大疾病和损伤的死亡率和伤残比例[104]。特定疾病的伤残调整寿命年为因过早死亡而损失的寿命年数和伤残生活年数的总和（根据伤残的严重程度进行调整）。GBD 2019 估计慢阻肺病的伤残调整寿命年率为 926.1/10 万人，而 GBD 2021 估计该数值为 940.7/10 万人[70,105]。根据 GBD 研究，慢阻肺病是导致全球伤残调整寿命年增长的主要因素，在低收入和中等收入国家尤其明显。预测显示，慢阻肺病在 2022 年的全球伤残调整寿命年排名为第六位，但到 2050 年预计将上升至第四位[70,106]。2021 年，慢阻肺病导致的伤残调整寿命年估计为 7980 万，年龄标准化伤残调整寿命年率为 940.7/10 万人，较 1990 年下降 36.98%[70]。东亚、南亚和东南亚地区的伤残调整寿命年最高（分别为 2439 万、2801 万和 556 万）[70]。尽管 1990 至 2021 年间，东亚地区慢阻肺病年龄标准化伤残调整寿命年值较高，但需强调该地区同期慢阻肺病相关死亡率和伤残调整寿命年均显著下降。以中国为例，过去 30 年间该国实施了多项措施

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

来减轻慢阻肺病负担，包括降低吸烟率、减少化石燃料使用以改善空气质量、推广清洁能源、鼓励环保实践，以及提升优质医疗服务的可及性以促进早期诊断和治疗[70,73]。

发病机制

慢阻肺病是复杂的、不断累积的、动态的基因-环境相互作用终其一生所导致的最终结果，可损伤肺部和/或改变其正常发育或衰老过程[8]。要了解宿主基因（G）背景与不同环境（E）危险因素之间终其一生（T）的关系和相互作用，还需要进一步研究[8,107]。根据 GETomics 提议，某种特定的 GxE 相互作用的最终结果不仅取决于 G 和 E，还取决于 T，即由个体发生该相互作用的年龄（发育 vs.衰老），以及在个体生命早期 GxE 相互作用前发生的既往史（生物记忆）所决定[8]。

肺功能轨迹：发育和衰老

人出生时，肺部尚未发育完全。肺的生长和成熟延续至约 20~25 岁（女性更早），此时肺功能达到峰值（**图 1.2**）[11]。随后是短暂的平台期，最后是由于肺生理性衰老导致的轻度肺功能下降阶段[11]。这构成了**图 1.2** 所示的正常肺功能轨迹[108]，妊娠期、出生期、儿童期和青春期发生的影响肺生长（继而影响肺功能峰值）的过程，缩短平台期、加速衰老期（继而加快随年龄增长的肺功能下降速率）均会改变正常肺功能轨迹[109-111]。

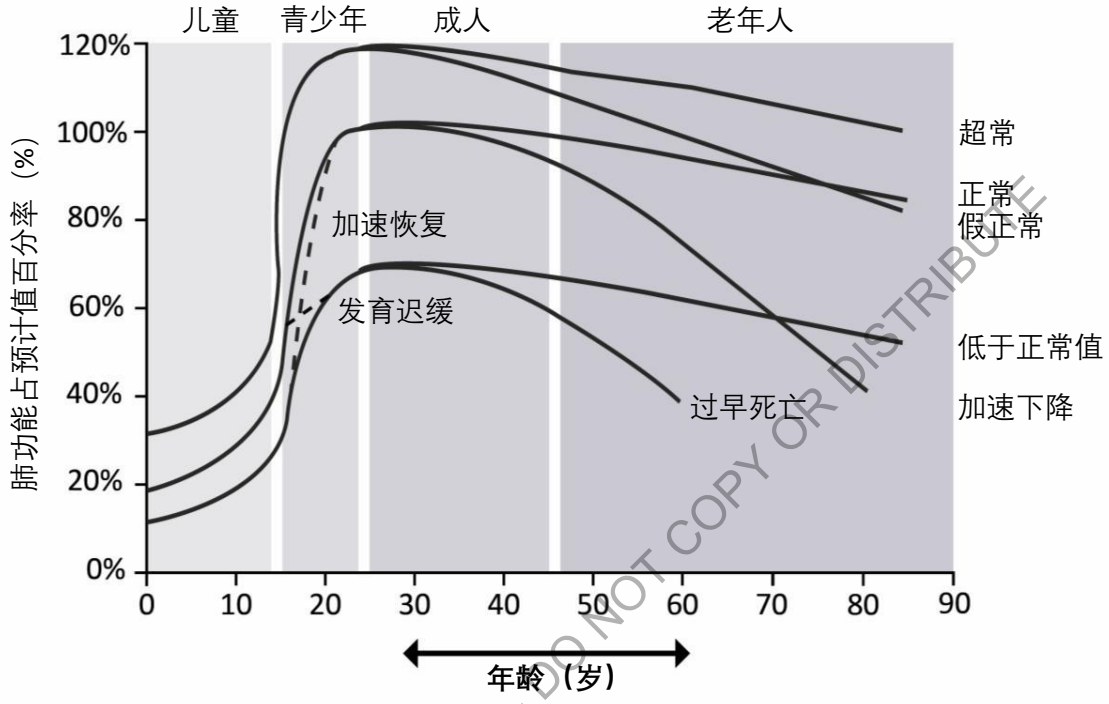
因此，特定个体在其一生中可能会遵循一系列潜在的肺功能轨迹之一，既可能低于正常轨迹，也可能高于正常轨迹（**图 1.2**）。现已确证，高于正常轨迹者与更健康的衰老过程相关[112]，而低于正常轨迹者则更易患呼吸系统、心血管及代谢性疾病，并存在过早死亡的风险[87,113]。由此视角看，肺量计检查可视为整体健康状况的标志。人们现在可以从欧洲呼吸学会（ERS）网站免费下载用于长期监测肺功能的软件（gli-calculator.ersnet.org/lung_tracker/）[114,115]。

通过肺量计检查测量的肺功能峰值降低可识别慢阻肺病风险增加的个体[116,117]。一项大型研究和荟萃分析证实，出生体重与成年期 FEV_1 正相关[118]。“童年期不利因素”是成年期肺功能的关键决定因素[118-126]。一项研究评价了三个独立的纵向队列（Framingham、Copenhagen 和 Lovelace），发现约 50%的患者因 FEV_1 随时间下降速率加快而罹患慢阻肺病（传统的 Fletcher 和 Peto 模型）[127]，而另外 50%的患者因肺生长和发育异常（肺功能随时间下降速率正常；**图 1.2**）而罹患慢阻肺病[108]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

生命进程中的 FEV_1 轨迹（TR）

图 1.2



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

改编自： Agusti A, Hogg JC. N Engl J Med.2019;381:1248-56.

年龄通常被列为慢阻肺病的危险因素，因为随着年龄的增长，肺功能会出现生理性下降。然而，尚不清楚正常衰老是否会导致慢阻肺病，以及年龄是否反映了终生累积暴露量的总和[128]。但气道和肺实质老化表现出与慢阻肺病相关的一些结构性改变[128]，有证据表明慢阻肺病会加速患者衰老[120]。一项对慢阻肺病患者随访超过 10 年的前瞻性研究显示，端粒缩短加速（加速衰老的标志物）与肺气体交换进行性恶化、肺过度充气和肺外受累之间存在相关性[129]。此外，在相同观察期内，端粒持续缩短会增加全因死亡风险[129]。免疫细胞 DNA 年龄相关的表观遗传变化也与慢阻肺病患者的急性加重和死亡风险增加相关[124,130,131]。

术语“气道发育不全（*Dysanapsis*）”系指人体测量学上气道口径相对于肺容积的不匹配[132,133]。这是由 Green 及其同事于 1974 年根据健康成人最大呼气流量的变异性首次提出的[119]。我们对气道发育不全的起源和临床意义的理解仍然存在很大空白，但最近使用计算机断层扫描（CT）的研究表明：（1）该病症在普通人群中很常见[119,124,134]；（2）其与成年早期的 FEV_1/FVC 相关[135]；（3）在健康成年供体的移植肺中，中心气道发育不全（通过 CT 可检测）延伸至外周气道（CT 不可见）[135]；（4）即使不考虑年龄、性别、身高和种族-民族因素，气道发育不全也与基线气流阻塞和发生慢阻肺病的风险相关，但与肺功能随时间下降无关[123]。该观察结果与以下肺功能轨迹一致：成年早期肺功能峰值较低，随后出现正常的肺功能下降（占老年人慢阻肺病的 50%）[108]；（5）一项支气管树流体动力学计算研究和一项局部肺通气的体内研究表明，气道发育不全可能促进了阻塞性肺疾病的病理生理进程和雾化药物的沉积[136-138]；（6）气道发育不全的发生机制尚不明确。目前尚不清楚这是否由遗传易感性、宫内暴露于有害颗粒或病原体、早产、低出生体重、新生儿肺部损伤、幼年反复呼吸道感染或多种因素并存所致，但在生命早期影响支气管树生长的因素[119,121,123] 和在生命晚期影响支气管树稳态的因素与气道发育不良相关[120,122]。需要注意的是，在研究幼年气道发育不全的病因时，需要采用无辐射（或较低剂量辐射）方法来量化儿童的肺部结构。

慢阻肺病可能是由成年早期肺功能峰值降低和/或生命晚期肺功能加速下降所致[109,139]，这为预防、早诊断和治疗该疾病创造了新的机会[69]，但同时也产生了一些需要明确定义的疾病分类术语，以避免混淆并促进后续研究[140]。

早期慢阻肺病（Early COPD）

“早期”一词的意思是“接近病程的开始”。由于慢阻肺病可开始于生命早期，并需要很长时间才会出现临床表现，因此识别“早期”慢阻肺病十分困难。此外，与最终导致慢阻肺病的起始机制相关的生物学“早期”应与临床“早期”区分开来，后者反映了初期感知到的症状、功能受限和/或结构异常。因此，我们建议在适用情况下，“早期慢阻肺病（Early COPD）”仅用于讨论“生物学早期”。

轻度慢阻肺病（Mild COPD）

一些研究使用“轻度”气流阻塞代替“早期”慢阻肺病[141]，该假设并不正确，因为并非所有患者均在成年早期从正常肺功能峰值开始发病，因此，就气流阻塞的“严重程度”而言，其中一些患者可能从未经历过“轻度”[109]。此外，“轻度”慢阻肺病可能发生在任何年龄，可能会（也可能不会）随时间进展[139]。因此，我们建议“轻度”不应用于识别“早期”慢阻肺病，而仅用于描述通过肺量计检查测定的气流阻塞的严重程度。

中青年慢阻肺病（Young COPD）

“中青年慢阻肺病（Young COPD）”很好理解，因为其与患者的实际年龄直接相关。考虑到肺功能约在 20~25 岁时达到峰值[11]，我们提议将年龄在 20~50 岁的患者定义为“中青年慢阻肺病”[142,143]。值得注意的是，这可能包括在成年早期从未达到正常肺功能峰值的患者和/或*平台期*较短和/或肺功能提前下降的患者[144,145]。中青年慢阻肺病可能存在显著的结构性和功能性肺部异常（即中青年慢阻肺病不一定等同于“轻度”慢阻肺病），而这些异常可能对健康产生重大影响，重要的是，这些患者通常未能得到诊断和治疗。相当高比例的中青年慢阻肺病患者报告了呼吸系统疾病家族史和/或生命早期事件（包括 5 岁前住院），这进一步支持了慢阻肺病起源于生命早期的可能性[140,145]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病前期（Pre-COPD）

近期有人提出这个术语，用以识别存在呼吸系统症状和/或其他可检测到的结构性和/或功能性肺部异常，但用力肺量计检查显示无气流阻塞（注意：是任何年龄）的患者[146]，这些患者可能会（也可能不会）随时间推移进展为持续性气流阻塞（即慢阻肺病）[147]。2022 年发表的一篇文章强调了在“慢阻肺病前期”患者和中青年慢阻肺病患者中开展 RCTs 的必要性[67]。

1 秒率正常的肺功能受损（PRISm）

PRISm 描述了 1 秒率正常（吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC \geq 0.7$）但肺通气功能减损（吸入支气管舒张剂后 $FEV_1<80\%$预计值）的个体[68,148]。基于人群的研究中，PRISm 的患病率在 7.1%~11%[149-152]，在选定的当前和既往吸烟者的人群（例如 COPDGene 队列）中，PRISm 的患病率在 10.4%~11.3% [153]。PRISm 的患病率在当前和既往吸烟者中尤其高，且与过高和过低体质指数（BMI）、女性、肥胖和多病共存相关[149-152]。PRISm 与以下疾病的风险增加相关：呼吸道症状、心肺疾病、全因死亡率和心血管死亡率、住院治疗以及气道阻塞[149,150,152,154-158]。

PRISm 并不总是稳定的表型，随时间推移，肺量计检查结果可转变为正常和气流阻塞。据报道，随时间推移，大约 20%~30%的 PRISm 受试者肺量计检查结果转变为气流阻塞，从肺量计检查来看，PRISm 转变为慢阻肺病最重要的预测因素是基线 FEV_1%和 FEV_1/FVC 较低、年龄较大、当前吸烟、女性和第二次评估中的用力呼气时间较长[150,152,153]。尽管有关 PRISm 的文献越来越多，但其发病机制和治疗目前尚不清楚。

并非所有慢阻肺病前期（Pre-COPD）或 PRISm 人群随时间的推移最终都会出现固定性气流阻塞（继而发生慢阻肺病），但他们均应被视为“患者”（因为他们已经出现症状和/或功能性和/或结构性异常），应该得到照护和治疗，目前面临的挑战在于还没有证据提示对于这些患者最好的治疗方法是什么[159]。

哮喘和气道高反应性

哮喘也可能是进展为慢性气流阻塞和慢阻肺病的一种危险因素。在一项纵向队列报告中，校正吸烟这一因素后发现，随着时间的推移，诊断为哮喘的成人罹患慢阻肺病的风险是无哮喘人群的 12 倍[160]。另一项纵向队列研究发现，约 20%的哮喘受试者出现不可逆的气流阻塞和肺弥散量下降[161]。在一般人群中，自我报告的哮喘与 FEV_1 过度下降相关[162]。此外，11%的哮喘患儿在成年早期出现肺功能损伤，与经肺量计检查确定的慢阻肺病一致[163-165]。在不吸烟的哮喘患者和无哮喘的吸烟者中，慢性气流阻塞的病理学存在显著差异，这表明即使表现出相似的肺功能降低，这两种疾病的本质也可能并不相同[160,166,167]，但成人哮喘与慢阻肺病在临床上有时可能很难区分。此外，儿童期和青春期肺部发育异常可引起哮喘样症状，鉴于肺发育不良与成年期慢阻肺病相关（**图 1.2**），这些婴儿和青少年可能曾被误诊为哮喘。

另一方面，气道高反应性可能在未临床诊断哮喘的情况下存在，并经人群研究证实为慢阻肺病和呼吸疾病死亡的独立预测因素[168,169]，也是轻度慢阻肺病患者肺功能过快下降的一项风险指标[170]。

慢性支气管炎

慢性支气管炎是慢阻肺病患者中常见但可变的疾病，表现为在规定时间段内出现规律性咳嗽伴咳痰。慢性支气管炎患病率之所以存在变异性，是因为各定义中慢性支气管炎症状的规律性或持续时间不同[171]。慢性支气管炎的典型表现为：连续两年出现、每年持续 3 个月或以上的慢性咳嗽和咳痰，且无其他可以解释这些症状的情况（这是常被忽略的重要注意事项）。在慢阻肺病患者的大型观察性研究中，使用该定义确定的慢性支气管炎患病率范围为 27%~35%[172-174]。与慢阻肺病患者慢性支气管炎患病率增加相关的其他因素包括男性、年龄较小、吸烟指数高、气流阻塞更重、农村地区和职业性暴露增加[171-177]。尽管慢性支气管炎的主要危险因素是吸烟，但在不吸烟者中，慢性支气管炎的患病率也在 4%~22%，这表明还有其他因素参与[178,179]。吸入粉尘、生物燃料、化学烟雾或室内取暖和烹饪燃料可能是重要的因素[176,177,180]，胃食管反流也与慢性支气管炎发生率增加相关[181,182]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

肺部健康有赖于黏液的有效清除。在疾病状态下，粘稠厚重的黏液可导致气道炎症和感染。咳嗽和呼吸困难是粘膜清除功能受损的主要症状[183,184]。咳嗽和咳痰主要与大气道中黏液产生有关。然而，黏液产生增加也发生在较小的传导气道中，且与管腔闭塞相关，表现为呼吸困难，但咳嗽和咳痰较少[185,186]。慢阻肺病患者尽管没有慢性支气管炎症状，但影像学检查可能发现存在持续性的黏液堵塞，并与气流阻塞程度较大、血氧饱和度降低、运动耐力下降，急性加重次数增多、生活质量下降[187-189]和全因死亡率[164,190][191]相关。

慢性黏液分泌与肺功能、急性加重和死亡率之间的关系已成为多项研究的主题。在 50 岁以下成人中，无气流阻塞的慢性支气管炎是慢阻肺病远期风险和全因死亡的早期易感标志物[192]。在 36~43 岁伴慢性黏液分泌的吸烟者中，气流阻塞的风险显著增高，但在戒烟后，黏液分泌恢复至不吸烟者的水平[193]。重要的是，慢性黏液高分泌持续时间越久，FEV_1 在此期间下降幅度越大[194,195]。在校正身高、年龄和吸烟史后，咳嗽或咳痰的男性和咳嗽的女性表现出肺功能加速下降[196]，且慢性咳痰与慢阻肺病患者肺功能更低或 FEV_1 下降程度更大相关[196-200]。

慢性黏液高分泌与死亡率的相关性尚不清楚。几项研究报告称，当控制呼吸道损伤和吸烟因素时，黏液分泌对死亡率无预测价值[201-203]，其他研究则表明，痰液分泌是总体死亡率和慢阻肺病特异性死亡率的独立预测因素[175,204-206]。在哥本哈根心脏研究中，慢性黏液高分泌与肺部感染相关，54%的死亡病例涉及肺部感染[207]。此外，慢性黏液高分泌与 FEV_1 过度下降和慢阻肺病患者住院增加相关[199]。在晚期肺气肿患者中，慢性支气管炎与住院和死亡率增加相关[219]。据报道，在非阻塞性慢性支气管炎患者中，全因死亡率和呼吸系统疾病相关死亡率增加[209,210]。

感染

儿童时期严重呼吸道感染病史与成年期肺功能下降和呼吸道症状增加相关[165]。英国医学研究委员会的国家健康和发展调查记录了吸烟与婴儿呼吸道感染，以及幼年家庭过度拥挤与 43 岁时肺功能之间的协同相互作用[211]。慢性支气管感染尤其是铜绿假单胞菌感染与 FEV_1 加速下降相关[212]。结核病（TB）既是慢阻肺病的危险因素 [214,214]，也是需与慢阻肺病鉴别诊断的疾病，还是潜在的合并症[215,216]。非结核分枝杆菌肺病也与慢阻肺病发病风险增加相关[217]。最后，与 HIV 阴性对照人群相比，HIV 患者罹患慢阻肺病的风险增加[218,219]，可能是由于气道上皮甲基化受到干扰所致[164,220,221]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

性别

性别相关的免疫途径和气道损伤模式差异可能具有重要的临床意义，但该领域需要更多的研究。过去，大多数研究报告男性的慢阻肺病患病率和死亡率高于女性，但后来发达国家的数据显示，目前男性和女性的慢阻肺病患病率几乎相等，这可能与吸烟模式的变化有关[222]。尽管存在争议，一些研究已表明，女性可能比男性更容易受到吸烟的有害影响[85,223-225]，在同等吸烟量下病情更严重[226]。一项基于丹麦人群队列的研究结果表明，在相似的吸烟暴露史下，女性患者病情更为严重，表现为肺功能更低、气道阻塞风险更高、慢性支气管炎和呼吸困难发生率更高。此外，随着吸烟暴露程度增加，女性患者预后更差，包括慢阻肺病急性加重风险及过早死亡风险均显著升高[227]。对慢阻肺病全球患病率的系统综述和荟萃分析报告显示，WHO 全球疾病负担不同分区之间的患病率存在性别差异，女性慢阻肺病患病率最高的地方集中在北美和城市环境。根据世界银行的收入类别，男性慢阻肺病患病率在中-高收入国家最高，女性患病率在高收入国家最高。一项大型队列研究发现，多个女性生殖因素（包括初潮年龄、生育子女数、流产史、死产史及自然绝经年龄）与慢阻肺病的发病风险相关[228]。

种族和民族

ATS 研讨会报告[229] 建议在肺功能检查中用种族中性的平均参考方程取代种族/民族特异的参考方程。并强调对这些变化的临床和流行病学结果开展进一步研究和教育的重要性[49,229]。

社会经济状况

贫困始终与气流阻塞有关[230]，较低的社会经济状况与发生慢阻肺病的风险增加相关[231,232]。但尚不清楚这种模式是否反映了暴露于室内外空气污染物、拥挤、营养不良、感染或其他与较差社会经济状况相关的因素。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

病理学

慢阻肺病患者的气道、肺实质和肺血管系统中存在病理学改变[233]，包括炎性和结构改变，随气流阻塞严重程度的增加而增加，并在戒烟后持续存在。

炎性改变

在慢阻肺病患者肺部观察到的炎症可能为肺部对慢性刺激物（例如香烟烟雾）的炎症反应，尚不完全清楚这种炎症的增强机制，但可能至少有一部分是由基因决定的。

慢阻肺病的特征包括外周气道、肺实质和肺血管中巨噬细胞数量增加，活化的中性粒细胞和淋巴细胞增加，这些炎性细胞及上皮细胞和其他结构细胞释放多种炎性介质[234]，从而吸引循环中的炎性细胞（趋化因子），放大炎症过程（通过促炎细胞因子），并引起结构性改变（通过生长因子）[235]。戒烟后肺部炎症可持续存在，目前尚不清楚其机制，但自身抗原和肺微生物组的紊乱可能起到一定的作用[236,237]。全身性炎症也可能存在，并可能在慢阻肺病常见的合并症中发挥作用[234]。非吸烟相关慢阻肺病炎症反应的本质尚不清楚。

慢阻肺病和哮喘均与呼吸道慢性炎症相关，尽管一些慢阻肺病患者存在与哮喘相似的嗜酸性粒细胞、II型先天性淋巴细胞增加的炎症模式[238]，但这两种疾病涉及的炎性细胞和介质存在差异[239]。

氧化应激对慢阻肺病也有促进作用[234,240]。慢阻肺病患者呼出气冷凝液、痰液和体循环中氧化应激的生物标志物（例如过氧化氢、8-异前列腺素）水平增加，急性加重期氧化应激进一步增强。氧化剂可由香烟烟雾和其他吸入微粒物产生，并从活化的炎性细胞（例如巨噬细胞和中性粒细胞）中释放[215,241]。

结构改变

有力证据表明，在慢阻肺病患者的肺部存在蛋白酶（来自炎性细胞和上皮细胞，可分解结缔组织成分）-抗蛋白酶失衡[242]，蛋白酶介导的弹性蛋白（肺实质中主要的结缔组织成分）破坏是肺气肿的一个重要特征，但其在气道改变中的作用可能难以评估[243]。

在慢阻肺病患者和无症状吸烟者中曾报告存在细支气管周围纤维化和肺间质致密影[236,244-246]，在吸烟者和慢阻肺病患者中发现生长因子过度生成[247]，炎症可能早于纤维化发生，或气道壁自身反复损伤可能会导致肌肉和纤维组织过度增生[258]，这可能是小气道阻塞的一种促发因素[259]。

即使是轻度慢阻肺病患者 [250]，肺血管系统也可发生改变。

菌群失调

现已将呼吸道样本的基因测序分析用于描述肺部微生物组。这些技术比临床实践中使用的传统培养方法敏感得多，后者仅能检测到定植于气道中或与感染症状相关的活菌。基因测序研究提供了微生物群相对丰度和多样性的信息，并表明下呼吸道并非无菌环境，而是永久性地存在着多种多样的细菌。

菌群失调是指微生物组的紊乱，可出现在慢阻肺病患者的多个部位（包括气道）。吸烟或早产等多种慢阻肺病危险因素会改变黏膜免疫及肠道与气道微生物群，这些微生物群通过免疫交叉作用和微生物代谢物及肽类物质形成双向交互作用（即“肠-肺轴”）[251]。菌群失调与慢阻肺病的存在及不同疾病特征（如急性加重频率）呈横断面相关性[252]，可能通过改变黏膜防御（恶性循环）和免疫反应刺激肺部炎症实现[253,254]。病毒感染和急性加重后，微生物组发生变化，并受抗生素与口服/吸入性糖皮质激素的差异性影响[255-257]。总体而言，这些观察结果提示菌群失调在慢阻肺病的发生发展中发挥作用，但纵向数据[258]和干预研究的不足凸显了进一步研究的必要性，以确定因果关系的方向及可能的预后、诊断或治疗应用[257]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

病理生理学

气流阻塞和气体陷闭

通常使用肺量计检查法测定气流阻塞，因为这是使用最广泛的可重复的肺功能检测方法。在慢阻肺病中，气流阻塞是由小气道病变（增加气道阻力）和肺实质破坏（肺气肿可降低肺实质正常的弹性回缩力）共同导致的，其相对作用因人而异。此外，这些改变并非总是同时发生，而是随时间以不同的速率演变。慢性炎症会导致结构改变、小气道狭窄、小气道管腔渗出和肺实质破坏，从而导致小气道肺泡附着点丧失，肺弹性回缩力下降。反过来，这些改变又会降低气道在呼气期间保持开放的能力。小气道损伤也可能促发气流阻塞和黏液纤毛功能障碍[259]。慢阻肺病患者的小气道数量减少[259]，可能是由于气道损失增加和/或肺部发育缺陷所致（见上文之气道发育不全；**图 1.2**）[139]。总之，这些变化均限制了用力呼气期间的肺排空，降低了 FEV_1 和 FEV_1/FVC，进而导致气体陷闭和肺过度充气[260]。

过度充气

当自主呼气结束，肺部气体量高于正常值时，就会发生过度充气[261,262]。过度充气与慢阻肺病具有临床意义，可导致呼吸困难[263-266]、运动耐受性受损[267-269]、住院风险增加[270]、呼吸衰竭[271]和死亡率增加[268,270,272]。慢阻肺病患者由于肺部弹性减退和呼气气流阻塞，会出现过度充气[273]。当自主呼吸过程中产生的呼气流量达到该肺容积可产生的最大流量时，就会发生呼气气流阻塞[261]。呼气气流阻塞是由肺实质破坏（肺气肿）和气道异常（如黏液阻塞、气道水肿、支气管张力增加、气道壁重塑）的双重作用引发的。当通气需求增加且呼气时间减少时，在静息时（肺气肿引发的肺弹性回缩力丧失而导致静态过度充气）和/或运动期间（由于气流阻塞而导致动态过度充气）会引发肺部过度充气[261,262]。

过度充气在慢阻肺病患者中很常见，甚至在静息状态有轻度阻塞的患者中也可见，运动状态下更为常见[274,274]。在中重度阻塞患者中，与 FEV_1 相比，动态过度充气水平与弥散功能受损和小气道阻塞严重程度以及对运动的更高通气反应的相关性更密切[261,267]。

通过体积描记法或气体稀释法（氦稀释或氮冲洗）测定的肺容积是评估是否存在过度充气及其严重程度的参考指标，然而，由于测量可压缩气体体积或连通气体体积的差异，数值可能会存在差异[276,277]。测量静息和运动状态下的吸气量可反映呼气末肺容积是否增加，间接表明有无静态和/或动态过度充气[278]。胸部影像检查也可以检测到过度充气，但缺乏标准化[261]。

肺部气体交换异常

慢阻肺病患者气道、肺泡和肺循环系统的结构异常改变了正常的通气-灌注（V_A/Q）分布，这是肺气体交换异常的主要机制，会导致不同程度的动脉低氧血症（伴或不伴高碳酸血症）[279]。少数情况下，通气驱动力下降（例如镇静剂和催眠药）也可引起通气减少，导致高碳酸血症性呼吸衰竭和酸中毒[280]。肺气肿导致的实质破坏还会引起肺一氧化碳弥散量（DLco）降低。一般而言，肺部气体交换会随着疾病的进展而恶化。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

肺动脉高压

在肺量计检查正常的吸烟者和伴轻度气流阻塞的慢阻肺病患者中可能存在肺循环异常，包括内膜增生和平滑肌肥大/增生[281-284]。此外，在这些个体中可观察到肺血管炎症反应（这一点与气道中观察到的相似）伴内皮细胞功能障碍。然而，重度肺动脉高压在慢阻肺病患者中罕见[285,286]，它可能出现于慢阻肺病程的晚期，由肺气肿引起的肺毛细血管床缺失和/或肺小动脉缺氧性血管收缩共同导致。进行性肺动脉高压或将引起右心室肥大，并最终导致右心衰竭（"*肺源性心脏病*"）。重度肺动脉高压会使患者生存情况恶化[287]。计算机断层扫描测量显示，在不考虑既往急性加重史的情况下，肺动脉直径与急性加重风险增加相关[288]。

急性加重

慢阻肺病患者呼吸系统症状急性加重可由多种不同因素（单独或联合）诱发，包括细菌或病毒（可能共存）引起的呼吸道感染、环境污染或其他未知因素。有证据表明，在急性加重期间，慢阻肺病患者气道和全身炎症增加，气体陷闭和过度充气加重伴呼气流量下降，从而导致呼吸困难加重[289]。通气-灌注（V_A/Q）异常的进一步恶化引起动脉低氧血症（伴或不伴高碳酸血症）[290]，其他状况（如肺炎、呼吸和/或心力衰竭）可能会表现出类似慢阻肺病急性加重的症状或加剧急性加重，在此期间的临床管理中需予以考虑[291]。关于急性加重的扩展讨论见**第 4 章**。

多病共存

多数慢阻肺病患者伴有慢性合并症，这些合并症与慢阻肺病具有相同的危险因素，如吸烟、衰老和缺乏活动，且会对健康状况和生存产生重大影响[292,293]。已引入"多病协同"（syndemics）一词来描述慢阻肺病与其他可能具有共同发病机制和危险因素的疾病共存情况[294]。气流阻塞尤其是过度充气会影响心脏功能[289]。血液循环中的炎症介质可能会导致骨骼肌萎缩和恶病质，并可能诱发或加重合并症（例如缺血性心脏病、心力衰竭、骨质疏松症、正常红细胞性贫血、糖尿病和代谢综合征）（见**第 5 章**）。

分类

在传统观念中，慢阻肺病被认为是由吸烟引起的单一"疾病"[127]。因此，既往开展的工作大多致力于此。吸烟是引起慢阻肺病的一个主要病因，但其致病机理不能涵盖已知的可能促发疾病最终临床表现的病程异质性[8]，因此，需要扩展慢阻肺病的分类（类别），以纳入非吸烟相关的慢阻肺病类型，进而针对这些不同类型的慢阻肺病或病因型（*Etiotypes*）设计和开展特定研究[295]。**图 1.3** 结合了最近两项独立制定的分类学建议[7,296]。除了阐明上述这一迄今被忽视的方面外，该提议对当前临床实践的影响相对较小，但其最重要的一点是强调需要在其他病因型慢阻肺病中探索当前和未来的治疗方法。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病的分类建议（病因型）

图 1.3

分类	描述
遗传因素相关慢阻肺病（COPD-G）	α-1 抗胰蛋白酶缺乏症（AATD） 其他微效基因突变共同作用
异常肺发育相关慢阻肺病（COPD-D）	生命早期事件，包括早产和低出生体重等
环境因素相关慢阻肺病	
吸烟相关慢阻肺病（COPD-C）	• 烟草烟雾暴露，包括子宫体内暴露和被动吸烟 • 电子烟 • 大麻
生物燃料和空气污染相关慢阻肺病（COPD-P）	室内污染、环境空气污染、野火烟雾、职业性暴露
感染相关慢阻肺病（COPD-I）	儿童期感染、结核相关慢阻肺病、HIV 相关慢阻肺病
慢阻肺病哮喘重叠（COPD-A）	尤其是儿童期哮喘
未知病因慢阻肺病（COPD-U）	

* 改编自 Celli et al. (2022) 以及 Stolz et al. (2022)。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

第 2 章：诊断、评估与监测

要点：

诊断

- 任何存在呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰、有反复下呼吸道感染史和/或有危险因素暴露史的患者均应**考虑**慢阻肺病的诊断，**肺量计检查**显示存在吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC<0.7$ 是确诊慢阻肺病的**必要条件**。
- 吸入支气管舒张剂前肺量计检查可用于排除慢阻肺病诊断。

初始评估

- 慢阻肺病初始评估的目标是确定气流阻塞的严重程度、当前症状对患者的影响，以及未来事件（如急性加重、住院治疗或死亡）的风险，以指导治疗。

监测与随访

- 慢阻肺病患者的常规随访至关重要，根据对肺功能、症状和急性加重情况进行常规随访以确定调整治疗的时机，并识别可能出现的并发症和/或合并症。
- 虚拟及虚拟/线下混合诊疗模式有望改善医疗可及性、患者预后及降低经济负担，但需基于证据使用。

补充检查

- 对于气流阻塞程度与自觉症状明显不符的慢阻肺病患者，可考虑进行进一步临床评估，包括肺容积测定、弥散功能检测、运动试验和/或肺部影像学检查。
- 慢阻肺病患者常合并多种慢性疾病（多病共存），包括心血管疾病、骨骼肌功能障碍、代谢综合征、骨质疏松症、抑郁、焦虑和肺癌。应积极筛查这些合并症并恰当治疗，因这些合并症会影响健康状况、住院和死亡率，且与慢阻肺病引起的气流阻塞的严重程度无关。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

诊断

任何存在呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰和/或有疾病危险因素暴露史的患者均应**考虑**慢阻肺病的诊断（**图 2.1**），但**用力肺量计检查**显示存在吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC<0.7$ 是确诊慢阻肺病的**必要条件**[297]。GOLD 指出，目前已有其他用于慢阻肺病确诊、严重程度评估及预后判断的方案提出[298,299]，包括基于计算机断层扫描（CT）的诊断标准，但此类方案在多数国家仍可及性低或尚未普及。因此，GOLD 仍建议，基于结合临床情境（症状及危险因素）的肺量计检查相关定义，更适合在全球范围各初级与二级医疗机构中推广应用。

临床表现

症状

慢性呼吸困难是慢阻肺病最典型的症状。高达 30%的患者会出现咳嗽伴咳痰。这些症状可能每天都有波动[300]，并可能先于气流阻塞多年发生。应对出现这些症状的个体（尤其是具有慢阻肺病危险因素的个体）进行检查，以探查潜在原因。在无慢性呼吸困难和/或咳嗽和咳痰的情况下也可能存在气流阻塞，反之亦然[301]。尽管慢阻肺病是基于气流阻塞定义的，但实际上决定是否寻求医疗帮助通常取决于症状对患者功能状态的影响。患者可能会因长期的慢性呼吸系统症状或急性、短暂的呼吸系统症状发作加重而就医。

考虑慢阻肺病诊断的临床特征

图 2.1

如果存在以下任何临床指征，则考虑慢阻肺病的诊断，并进行肺量计检查：
（这些指征本身并非诊断性指标，但存在多个关键指征会增加慢阻肺病诊断的可能性；在任何情况下，都需要进行肺量计检查以确定慢阻肺病的诊断）。

存在以下特征的呼吸困难	随时间逐渐进展 运动时加剧 持续存在
反复喘鸣	
慢性咳嗽	可能呈间歇性，可能为干咳
反复发生的下呼吸道感染	
危险因素史	吸烟（包括流行于当地的烟草制品） 家庭烹饪及取暖燃料产生的烟雾 职业粉尘、蒸汽、烟雾、气体或其他化学物质暴露 宿主因素（例如遗传因素、先天性/发育异常、低出生体重、早产、儿童期呼吸道感染等）

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

呼吸困难

呼吸困难作为慢阻肺病的核心症状，是导致疾病致残和焦虑的主要原因[302]。呼吸困难包括感觉和情感两方面[303]。典型的慢阻肺病患者将其呼吸困难描述为呼吸费力、胸部沉重、气短或气喘增加[304]。但用于描述呼吸困难的术语可能因个体和文化而异[304]。

呼吸困难在气流阻塞的所有阶段均普遍存在[305]。尤其是在劳累或体力活动期间更加频繁。在初级诊疗机构中被诊断为慢阻肺病的患者中，超过 40%报告了中度至重度呼吸困难[306]。

呼吸困难是一种复杂的表现，其发病可能涉及多种机制，包括气流阻塞和肺过度充气导致的呼吸力学受损、气体交换异常、与体能失调（和部分患者的全身性炎症）相关的外周肌肉功能障碍、心理压力、呼吸功能障碍、心血管疾病或其他合并症[307,308]。

由于呼吸困难评分较高的患者会导致更高的医疗资源利用和费用，因此将经过改良的英国医学研究委员会 5 级量表测量的呼吸困难纳入 GOLD 临床分类方案中（见下文）[309]。日常生活中的呼吸困难可以通过一些详细的问卷来测量，这些问卷更具区分性，对变化也更敏感[310,311]。

慢性咳嗽

慢性咳嗽通常是慢阻肺病的首发症状，并且经常被患者视为吸烟和/或环境暴露的预期后果而不予重视。起初，咳嗽可能为间歇性，但随后可能每天都会出现并贯穿全天。慢阻肺病患者的慢性咳嗽可能伴或不伴咳痰[312]。在某些情况下，患者没有咳嗽症状也可能会出现明显的气流阻塞。**图 2.2** 列出了慢性咳嗽的其他原因。存在严重气流阻塞的慢阻肺病患者在咳嗽持续发作时由于胸腔内压力迅速增加，可能在咳嗽时突发晕厥。咳嗽也可能会导致肋骨骨折，但有时并无症状。

咳痰

慢阻肺病患者咳嗽时会咳出少许粘稠痰液。连续两年内、每年 3 个月或以上规律性咳痰（且无其他可解释的病因）为慢性支气管炎的经典定义[313]。但这一定义略显武断，并不能反映慢阻肺病患者咳痰的全部情况（具体讨论见**第 1 章**）。痰液的产生通常很难评估，因为患者可能会吞咽痰液而非将其咳出，并且这一习惯因文化和性别不同而存在显著差异。此外，咳痰可间歇出现，其存在发作期和缓解期[193]。大量咳痰的患者可能合并潜在的支气管扩张症[314,315]。脓痰反映了炎症介质增加[316,317]，其出现可能提示细菌性急性加重，但二者的相关性相对较低[317,318]。

喘鸣和胸闷

吸气相和/或呼气相喘鸣音和胸闷症状可能存在日间或单日内波动。此外，在听诊时或可闻及广泛分布的吸气相或呼气相喘鸣音。胸闷常于用力后出现，且难以定位，本质上是肌肉症状，可能源于肋间肌的等张收缩。无喘鸣或胸闷并不能排除慢阻肺病的诊断，存在这些症状也不能确诊哮喘。

疲劳

疲劳是一种主观的疲倦或精疲力竭感，也是慢阻肺病患者最常见且最令人困扰的症状之一[319]。慢阻肺病患者将疲劳描述为感觉“全身疲倦”或感觉“筋疲力尽”[320,321]。疲劳会影响患者开展日常活动的能力及其生活质量。

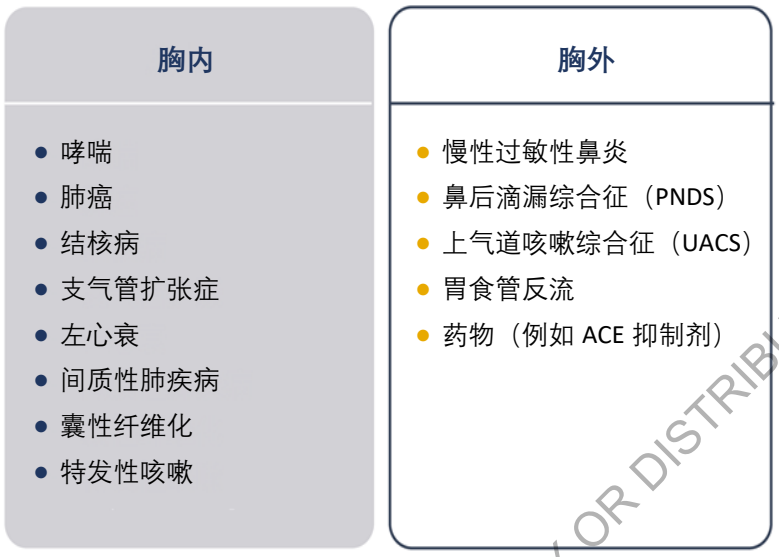
重度慢阻肺病的其他临床特征

体重下降、肌肉量减少和厌食是重度和极重度气流阻塞慢阻肺病患者常见的问题[322-324]。这些症状对预后极为重要[325,326]，也可能是其他疾病（例如结核病或肺癌）的征兆，因此，对这些症状应始终予以评估。踝关节肿胀表明可能存在*肺源性心脏病*。在采集病史时，需要特别询问患者是否存在抑郁和/或焦虑症状，因为这些症状在慢阻肺病患者中较为常见[327]，与较差的健康状况、急性加重风险增加和紧急住院相关，且可治疗[328]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢性咳嗽的其他原因

图 2.2



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病的鉴别诊断

在一些慢阻肺病患者中，使用目前的影像学和生理学检测技术很难将哮喘与慢阻肺病明确区分，因为这两种疾病具有共同的特征和临床表现[329]。大多数其他可能的鉴别诊断相对容易与慢阻肺病进行区分（**图 2.3**）。

慢阻肺病的鉴别诊断

图 2.3

诊断	特征提示
慢阻肺病	症状进展缓慢 吸烟史或其他危险因素暴露史
哮喘	可变的气流阻塞 症状日间变异较大 夜间/清晨症状加重 同时存在过敏、鼻炎和/或湿疹 通常发生于儿童 哮喘家族史
充血性心力衰竭	胸部 X 线检查显示心脏扩大、肺水肿 肺功能检查提示限制性通气功能障碍，而非气流阻塞
支气管扩张症	大量脓痰 常伴有细菌感染 胸部 X 线检查/HRCT 显示支气管扩张
结核病	各年龄段均可发病 胸部 X 线检查显示肺部浸润影 经微生物学检查确认 当地结核病患病率较高
闭塞性细支气管炎	可能发生在儿童 在肺或骨髓移植后出现 HRCT 呼气相提示低密度区域
弥漫性泛细支气管炎	多见于亚裔患者 大多数患者为男性、非吸烟者 几乎所有患者均患有慢性鼻窦炎 胸部 X 线检查和 HRCT 显示弥漫性小叶中央结节影和过度充气征

这些特征往往为相关疾病的典型特征，但并非一定会出现。例如，从不吸烟的人可能会发生慢阻肺病（尤其是在中低收入国家中，其他危险因素的影响可能高于吸烟）。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

病史

确诊或疑似的新发慢阻肺病患者的详细病史应包括：

- *患者的危险因素暴露*，例如吸烟和环境（室内/外）暴露。
- *既往病史*，包括生命早期事件（早产、低出生体重、母亲妊娠期间吸烟、婴儿期被动吸烟）、哮喘、过敏、鼻窦炎或鼻息肉；儿童期呼吸道感染；HIV；结核病。

- *存在慢阻肺病或其他慢性呼吸系统疾病家族史。*
- *症状发生模式*：慢阻肺病通常发生于成年期，大多数患者在寻求医疗帮助前的数年内便可感知到气喘增加、更频繁或更长时间的“冬季感冒”以及一定程度的社交受限。
- *存在急性加重史或既往呼吸系统疾病住院史*。患者可能感知到症状的周期性恶化，即便这些发作尚未被确定为慢阻肺病急性加重。
- *存在合并症*，例如心脏病、骨质疏松症、肌肉骨骼疾病、焦虑和抑郁以及恶性肿瘤等，也可能导致活动受限。
- *疾病对患者生活的影响*，包括活动受限、旷工和经济影响、对家庭日常活动的影响、抑郁或焦虑、幸福感和性生活。
- *患者可获得的社会和家庭支持。*
- *降低危险因素的可能性，尤其是戒烟。*

体检

尽管体格检查为患者照护的重要部分，但很少（即便可以）能诊断出慢阻肺病。气流阻塞的体征往往在肺功能明显受损后才会出现[330,331]，而基于体格检查的检测灵敏度和特异性相对较低。慢阻肺病可能存在多种体征（如肺过度充气、发绀），但没有这些体征并不能排除诊断。

肺量计检查

用力肺量计检查（Forced Spirometry）为气流阻塞可重复性最佳且最客观的测量指标。这是一种无创、可重复、廉价且易于获得的检测方法。在任何医疗照护环境下均可进行高质量的肺量计检查，应为所有照护慢阻肺病患者的医护人员配备肺量计。**图 2.4** 总结了获得准确检测结果所需的一些要素[332,333]。尽管呼气峰值流量计（Peak Expiratory Flow,PEF）测量的灵敏度较高，但由于特异性较弱，因此单独用作唯一的诊断试验并不可靠[334,335]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

进行肺量计检查的考虑因素

图 2.4

准备	• 肺量计应将呼气曲线拷贝或以数字化显示，以检测技术错误，或有自动提示识别不合格检测及其原因 • 测试监管人需要接受培训以优化操作技术和检测质量 • 检查时需要患者尽最大努力，避免因低估数值而导致诊断和管理上的错误
测定	• 应按照国家和/或国际建议进行肺量计检查 [a] • 呼气容积/时间曲线应平滑，无异常波动 • 吸气与呼气间隔应<1 秒 • 记录持续时间应足够长，以使达到容积高平台，严重患者可能需要超过 15 秒 • FVC 和 FEV_1 应取三条合格曲线中的最大值，这三条曲线中 FVC 和 FEV_1 值的波动范围不得超过 5%或 150mL（以较大者为准） • 1 秒率应取自 FVC 和 FEV_1 总和最大的技术上可接受的曲线
支气管扩张	• 可能的剂量方案为 400mcg 短效 β_2 受体激动剂、160mcg 短效抗胆碱能药物，或两者联合使用 [b]；应在给予短效β_2 受体激动剂后 10-15 分钟测量 FEV_1，或在短效抗胆碱能药物或两种药物联合给药后 30-45 分钟测量 FEV_1 • 已接受支气管舒张剂治疗的患者，如果出于监测目的被要求进行肺量计检查，则无需为了进行肺量计检查而停止其常规治疗
评估	• 通过将结果与基于相应年龄、身高和性别的参考值进行比较来评价肺量计检查结果 • 吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC<0.7$ 证实存在不完全可逆气流阻塞

[a] Miller et al. Eur Respir J 2005; **26**(2): 319-38;
[b] Pellegrino et al. Eur Respir J 2005; **26**(5): 948-68.

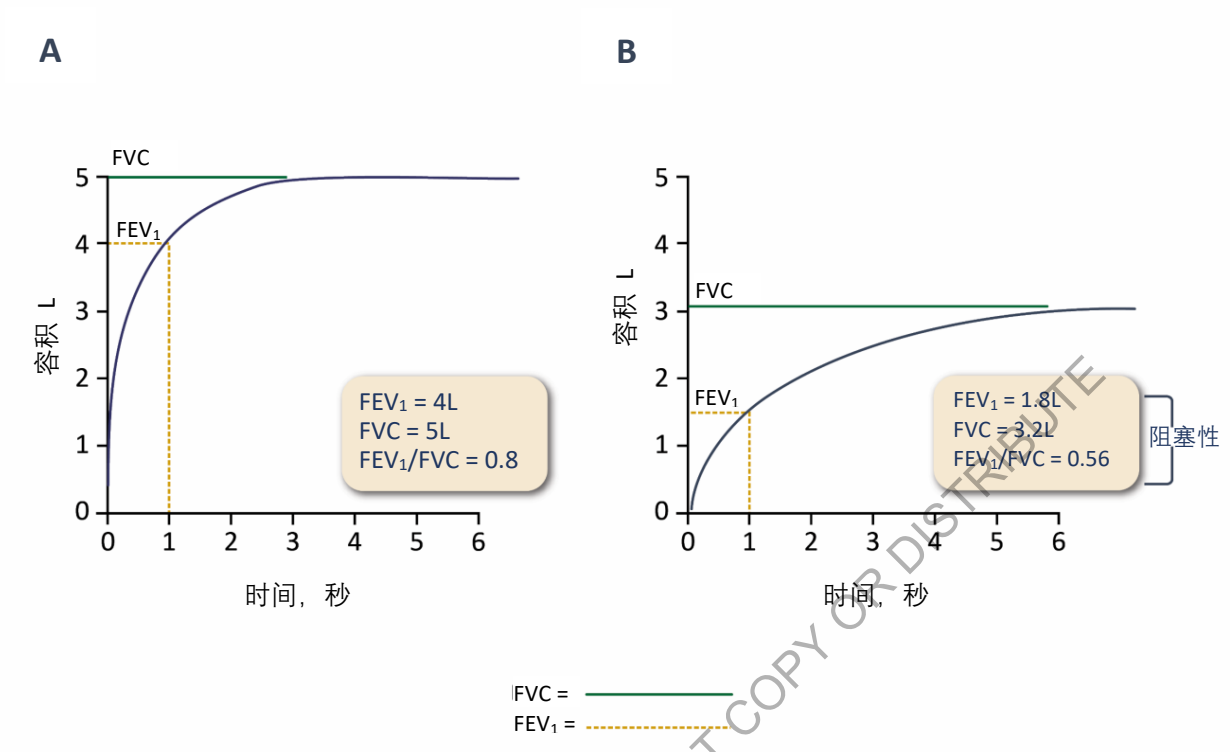
COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

如**图 2.5** 所示，用力肺量计检查测量了：（1）从最大吸气点用力呼出的气体体积（用力肺活量，FVC）；（2）该操作第 1 秒内呼出的气体体积（第 1 秒用力呼气容积，FEV_1）；及（3）1 秒率，即这两个测量值的比值（FEV_1/FVC）。通过与年龄、身高和性别的参考值[333,336,337]进行比较来评价肺量计检测值（如下所示）。

图 2.5A 是正常肺量计检查描记图，**图 2.5B** 是慢阻肺病患者的描记图。慢阻肺病患者通常显示出 FEV_1（由于气流阻塞）和（程度较轻的）FVC（由于气体陷闭）下降。

A.肺量计检查-正常描记图　　B.肺量计检查-气流阻塞

图 2.5



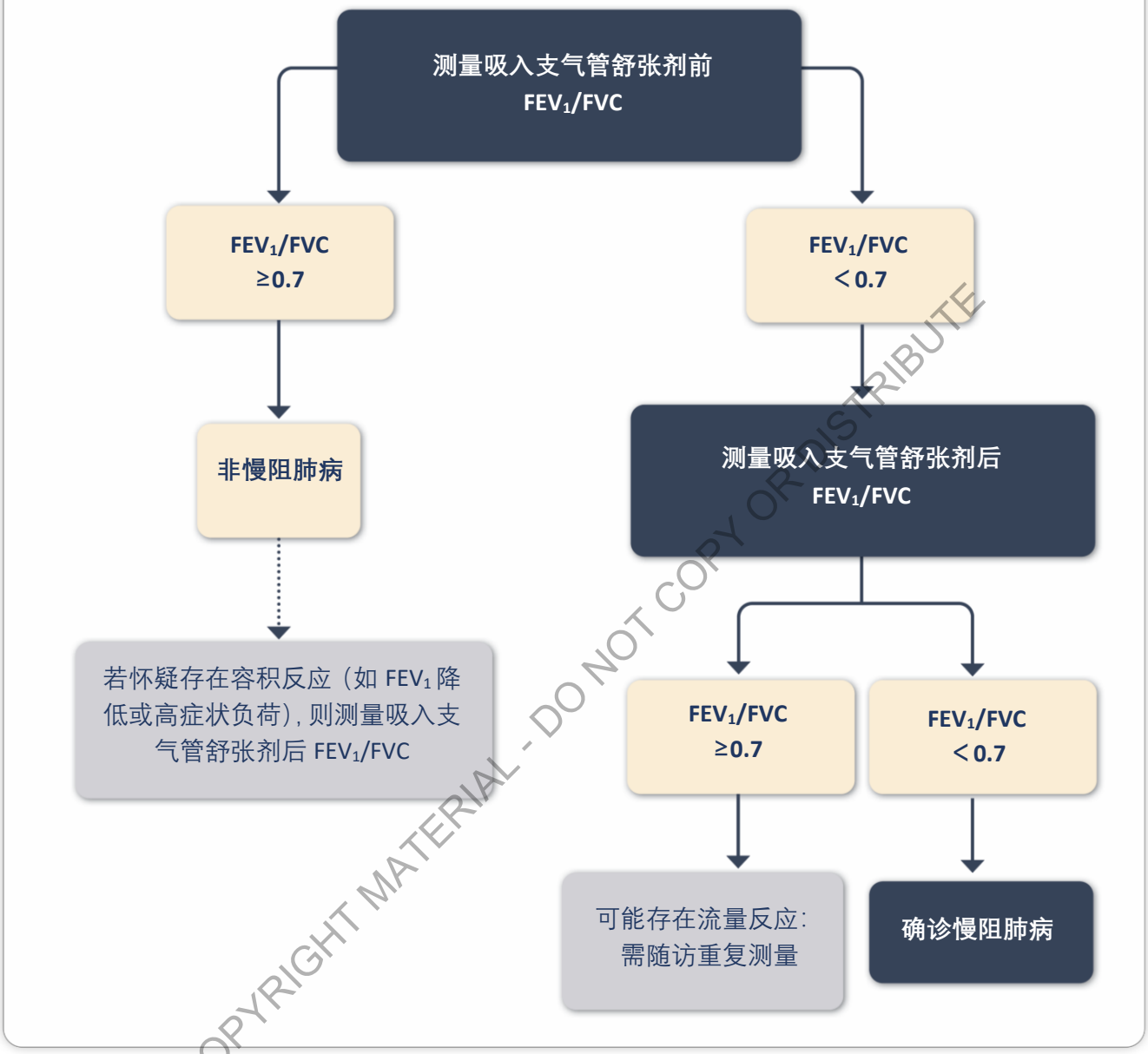
COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

吸入支气管舒张剂前或后肺量计检查确诊慢阻肺病

与其他国家和国际指南一致，GOLD 建议在考虑诊断慢阻肺病时采用吸入支气管舒张剂后的测量值。基于历史原因，吸入支气管舒张剂后的值被认为更适合确认固定气流阻塞，因为这一数据更具重复性，可用于排除哮喘，并通过支气管舒张剂诱导的 FVC 增加识别气流阻塞的支气管舒张剂容积应答者[338]。但目前公认支气管舒张剂的应答在区分哮喘和慢阻肺病方面几乎没有价值[339]，吸入支气管舒张剂前的测量值具有可重复性[340]，并且仅在吸入支气管舒张剂后的测量值中发现的阻塞并不常见[341]。获取吸入支气管舒张剂后的测量值更耗时，一定程度上会妨碍临床医生进行肺量计检查。吸入支气管舒张剂前肺量计检查可作为初步检查，以明确有症状的患者是否存在气流阻塞（**图 2.6**）。如果吸入支气管舒张剂前肺量计检查未显示阻塞（定义见下文），则无需进行吸入支气管舒张剂后肺量计检查，除非临床高度怀疑慢阻肺病，此种情况下，FVC 容积反应可能揭示存在阻塞。可能需要进行进一步检查来明确患者产生症状的原因并进行随访，包括间隔一段时间后需再进行重复肺量计检查。如果吸入支气管舒张剂前的值已显示阻塞，则应继续开展吸入支气管舒张剂后的检查，从而确诊慢阻肺病。对于吸入支气管舒张剂前 1 秒率提示气流阻塞但吸入支气管舒张剂后该比值未显示气流阻塞的人群，已证明其未来发生慢阻肺病的风险增加，应密切随访[342]。

肺量计检查的慢阻肺病诊断流程

图 2.6



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病的诊断和评估，需要依据吸入支气管舒张剂后的肺量计检查结果，但不再建议评估气流阻塞的可逆性程度（例如测量支气管舒张剂或糖皮质激素使用前后的 FEV_1）以指导治疗决策[343]。个体患者的可逆性程度会随时间推移发生变化，且这种方法在哮喘与慢阻肺病的鉴别诊断，或预测患者对支气管舒张剂或糖皮质激素长期治疗的应答方面的作用，都尚未得到验证[344]。因此，在患者随访过程中，进行肺量计检查前无需停用吸入性药物。**图 2.7** 显示了肺量计检查在慢阻肺病患者中的作用。

气流阻塞的肺量计检查标准

GOLD 选定的诊断慢阻肺病气流阻塞的肺量计检查标准仍为吸入支气管舒张剂后 1 秒率<0.7。该标准很简单且不受参考值的影响，因为它与同一个体中测量的变量相关，并且已经在所有临床试验中应用，形成了得出治疗建议的循证依据。应注意的是，与使用基于 FEV_1/FVC 正常值下限（LLN）的分界值相比，使用固定的 1 秒率（<0.7）来定义气流阻塞可能会导致对老年人慢阻肺病的过度诊断[345,346]，以及约 1%的年

轻人诊断不足[346-348]，尤其是对轻度疾病。如果重复检查 1 秒率仍然≥0.7 的年轻人（年龄<50 岁）怀疑患有慢阻肺病，则应将该比值与其预计 LLN 进行比较或者使用 z 评分（见下文），可能有助于确定对该小部分患者群体的最佳管理方式。

肺量计检查在慢阻肺病中的作用

图 2.7

- **诊断**
- **评估气流阻塞严重程度（针对预后）**
- **随访评估**
  - 治疗决策
    - -特定情况下的药物治疗决策（例如肺量计检查和症状水平存在不一致）
    - -当症状与气流阻塞程度不成比例时，考虑其他诊断方法
    - -非药物治疗（例如介入治疗）
  - 识别肺功能快速下降

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

LLN 值以正态分布为基础，将健康人群中最低的 5%归为异常。从科学或临床的角度来看，很难确定哪些标准可实现最精确的慢阻肺病诊断。z 评分是与 LLN 等效的统计学方法（即检测值与对应指标均值的标准差倍数，可直观反映检测值偏离（高于或低于）平均值的程度）。-1.645 的 z 评分等同于 5%的 LLN。GLI 对比了 z 评分与固定比值两种肺量计检查结果解读方式，发现二者会导致部分患者分类结果存在差异（与正常下限相关分析结果类似）[349,350]，但此类差异是否具备临床意义尚未明确。

LLN 值和 z 评分高度依赖于计算所采用的有效基准方程。GLI 预计值参考的是支气管舒张试验前指标，而瑞典心肺生物影像研究（SCAPIS）显示，支气管舒张试验后参考值在识别轻度慢阻肺病患者方面，优于试验前参考值[351]。目前尚无可用的纵向队列研究对 LLN 的应用加以验证，对于非吸烟相关慢阻肺病患者，也缺乏使用基准方程开展的研究。在基于预后评估方面，采用固定比值并不劣于 LLN[352]。

对于个体患者而言，使用固定比值作为诊断标准，发生误诊和过度治疗的风险有限，因为肺量计检查只是在相应的临床背景（症状和危险因素）下确定慢阻肺病临床诊断的一种生物学检测方法。诊断的简单性和一致性对于忙碌的临床医生而言至关重要。因此，与 LLN 相比，GOLD 更倾向于使用固定比值。

基于吸入支气管舒张剂后 1 秒率的单次测量结果评估是否存在气流阻塞时，如果该值在 0.60~0.80 之间，则应在另一场合重复肺量计检查进行确认，因为在某些情况下，当间隔一段时间进行测量时，该比值可能因生物学上的差异而发生变化[353,354]。如果初次吸入支气管舒张剂后 1 秒率 < 0.60，则很难自发升高至 0.7 以上[353]。

需要强调的是，不完全可逆的气流阻塞并非慢阻肺病所特有的；还应考虑临床背景和危险因素。在哮喘和其他疾病患者中也可能发现不完全可逆的气流阻塞。

气流阻塞严重程度评估

对肺功能损害严重程度的解读取决于是否存在适当的参考值。既往参考值会纳入种族因素，例如一项前瞻性城乡流行病学（PURE）研究分析了 17 个国家的 153,996 例吸烟史<5 包-年的健康人群的支气管舒张剂使用前肺量计检查数据，发现不同地区人群的肺功能存在显著差异[92]。与生活在北美或欧洲的人群相比，生活在南亚的人群 FEV_1（校正年龄、身高和性别后）平均低了 31%。同样，与居住在北美或欧洲的个体相比，生活在东南亚、撒哈拉以南的非洲、东亚、中东和南美洲的人群 FEV_1 分别平均下降了 24%、21%、13%、11%和 6%，与年龄、身高、性别和吸烟状况无关[92]。但种族校正对上述地区患者可能具有重要影响，已有学者提议取消基于种族的参考值[337] 。因此类参考值可能低估疾病严重程度，将营养不良、儿童期疾病对肺发育造成的不良影响“正常化”，并掩盖其作用。2022 年，GLI 发布新版种族中性方程（GLI-全球方程）[355]，目前该方程已成为 ATS 与 ERS 官方唯一认可的参考方程[229]。一项纳入国家健康与营养调查、英国生物样本库、多民族动脉粥样硬化研究及器官获取与移植网络共 369,077 位受试者的研究显示，对于包括慢阻肺病在内的肺部疾病受试者呼吸结局的预测，种族特异性方程与种族中性方程的预测准确性相近[356]。但该研究也指出，改用种族中性参考值可能导致职业资格认定及残疾补偿发生显著变化。GLI-全球方程的有效性仍存疑：其一，该方程本质是不同种族和民族类别的加权平均值；其二，推导所纳入的人群未涵盖全球多数国家及地区；其三，未考虑已观察到的人群体型比例差异[357-359]。此外，肺功能参考值会随时间变化，需定期更新[360]。尽管存在上述局限性，GOLD 仍推荐将 GLI-全球方程作为慢阻肺病患者肺功能损害评估的参考标准。

GOLD 仍建议将 FEV_1 占预计值的百分比作为气流阻塞严重程度的分级依据。ERS 与 ATS 建议使用 z 评分而非预计值百分比进行严重程度分级，并提出一个三级（四级）严重程度分级系统：将 z 评分>−1.65 定义为正常，−1.65 至−2.5 为轻度，−2.51 至−4 为中度，<−4.1 为重度[337]。与占预计值百分比的阈值相比，使用这些阈值不可避免地会导致部分患者的分类结果存在差异[361]，但目前尚不清楚这是否会对患者的管理或预后产生显著影响。构成治疗建议证据基础的大多数慢阻肺病研究，均以占预计值百分比作为受试者入组的标准，并采用 GOLD 方法对其进行分层，目前 GOLD 仍建议继续使用该方法评估气流阻塞的严重程度。占 GLI-全球方程预计值的百分比可通过在线 GLI 计算器（gli-calculator.ersnet.org）计算得出。在气流阻塞的患者中，FEV_1 水平较低或 FEV_1 快速下降，均与死亡率升高相关[362]。

空气传播病毒流行期间的肺功能评估

在空气传播病毒流行期间开展肺量计检查及肺功能检测，患者可能因检查过程中诱发咳嗽和飞沫而造成病毒传播[363,364]。当社区空气传播病毒感染处于高发期，肺量计检查仅限定于两类患者：一是需紧急或必要检查确诊慢阻肺病的患者；二是需评估肺功能状态以开展介入操作或手术的患者。ATS 与 ERS 已针对此类检查的操作及应采取的预防措施提供了相关建议[363,365,366]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

当常规肺量计检查无法开展时，家庭 PEF 测量联合经验证患者问卷，可辅助慢阻肺病疑似病例的诊断或排除[367-370]。不过，PEF 与肺量计检查结果的相关性较差[371-373]，且特异性较低[335]，无法区分阻塞性与限制性肺功能异常。诊断慢阻肺病时，也可以通过让患者使用个人便携式肺量计确认气流阻塞情况[374,375]，并借助视频会议技术指导其操作，并对患者的居家使用情况进行监测。

筛查和病例发现

未确诊的慢阻肺病的影响

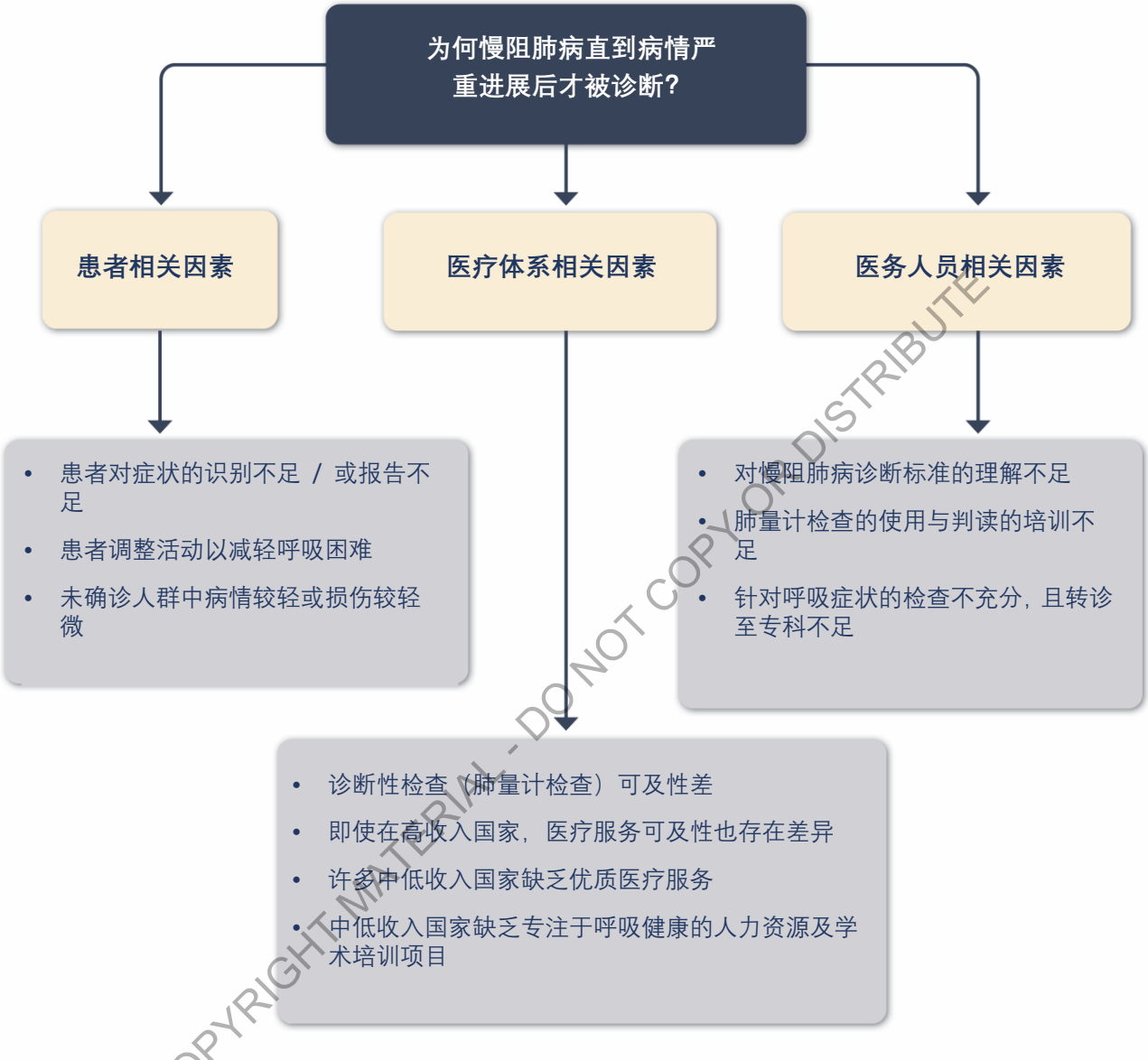
全球多项研究表明，多达 70%的慢阻肺病成人患者尚未被确诊。2007~2012 年美国国家健康与营养检查调查显示：在随机选取的接受肺量计检查的美国成人中有 13.4%存在阻塞性肺疾病，而其中 71%在此前从未被诊断为慢阻肺病[376]。一项涵盖 27 个国家的合作研究发现，慢阻肺病（$FEV_1/FVC<LLN$）的患病率为 9.7%，其中 81%的慢阻肺病未确诊[82]。中低收入国家的慢阻肺病诊断不足问题尤为严重，这些国家中超过 90%~95%的慢阻肺病病例未确诊[82,377]。慢阻肺病诊断不足的原因较为复杂，具体总结见**图 2.8**。

未确诊的慢阻肺病患者生活质量低下，且会像已确诊患者一样经历疾病急性加重[378]。加拿大一项针对有症状但未确诊的慢阻肺病患者的研究显示，未确诊的慢阻肺病与更重的症状负担、更差的疾病特异性生活质量、受损的工作效率及更差的整体健康状态相关[379]。丹麦的一项研究显示，与年龄匹配的非慢阻肺病人群相比，既往未确诊的慢阻肺病患者的急性加重、肺炎风险比（经年龄和性别校正）分别为前者的 15.5 倍和 2.8 倍。此外，与非慢阻肺病人群相比，有症状未确诊的慢阻肺病的成人死于呼吸道疾病的风险为前者的 4.3 倍，全因死亡风险为前者的 2.0 倍[377]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病诊断不足的相关因素

图 2.8



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Adapted from: Aaron et al. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Apr 15;209(8):928-937.

识别未确诊的慢阻肺病：筛查与病例发现

慢阻肺病的早期诊断需通过对个体开展针对性的阻塞性肺疾病专项评估，使医护专业人员在作出常规诊断前实现疾病的早期识别。这一目标主要可通过以下两种方式实现：i）筛查；ii）病例发现。

i. 筛查主要面向普通人群，多针对无症状个体开展肺量计检查。这种方式成本高昂且检出率较低，因此美国预防服务工作组（USPSTF）不推荐对低风险、无症状个体进行筛查[380]。对于无大量烟草及其他显著危险因素暴露的无症状个体，肺量计检查可能并不适用，因此 GOLD 亦不推荐。

在儿童、青少年及年轻成人中，通过筛查性肺量计检查识别肺部发育不良、日后可能罹患慢阻肺病及其他慢性疾病的个体，这值得进一步研究[87]。

ii. 病例发现仅针对存在不明原因的呼吸道症状或慢阻肺病特定危险因素的目标人群，开展肺量计检查。病例发现是识别尚未确诊的慢阻肺病高风险个体的潜在策略，可实现疾病早期识别，并推动医疗资源向此类人群的优化配置。进一步而言，病例发现可分为 1）主动病例发现或 2）机会性病例发现两类：

a. 主动病例发现，通常根据已存在的症状主动识别慢阻肺病高风险个体。在主动病例发现中，通过问卷调查方式从个体处收集慢阻肺病相关呼吸道症状及危险因素，包括不明原因呼吸困难、吸烟≥20 包-年、反复胸部感染史、早期生活事件史；针对问卷阳性结果的个体开展肺量计检查。

主动病例发现，是利用筛查问卷或风险预测模型等工具[381]初步筛选出慢阻肺病高风险个体，然后通过专科检测方法如吸入支气管舒张剂前后的肺量计检查明确诊断。最近提出的一种实用的慢阻肺病病例发现流程（**图 2.9**）可实现多数人群的慢阻肺病精准诊断[382]。

多个慢阻肺病病例筛查问卷（包括 CDQ 和初级诊疗未确诊呼吸疾病及急性加重风险识别问卷[CAPTURE]）已在不同人群中完成验证。此外，还广泛测试了 PEF、微型肺量计（COPD-6、Piko-6）等手持设备，旨在改善对未确诊的慢阻肺病患者的识别效率。越来越多的证据表明，将筛查问卷与手持设备提供的简单生理测量相结合，可提高病例发现的效能[383-385]。

b. 机会性病例发现，是指当个体因其他原因就诊时对其进行慢阻肺病的识别。例如对因肺癌筛查就诊的个体开展诊断性肺量计检查。

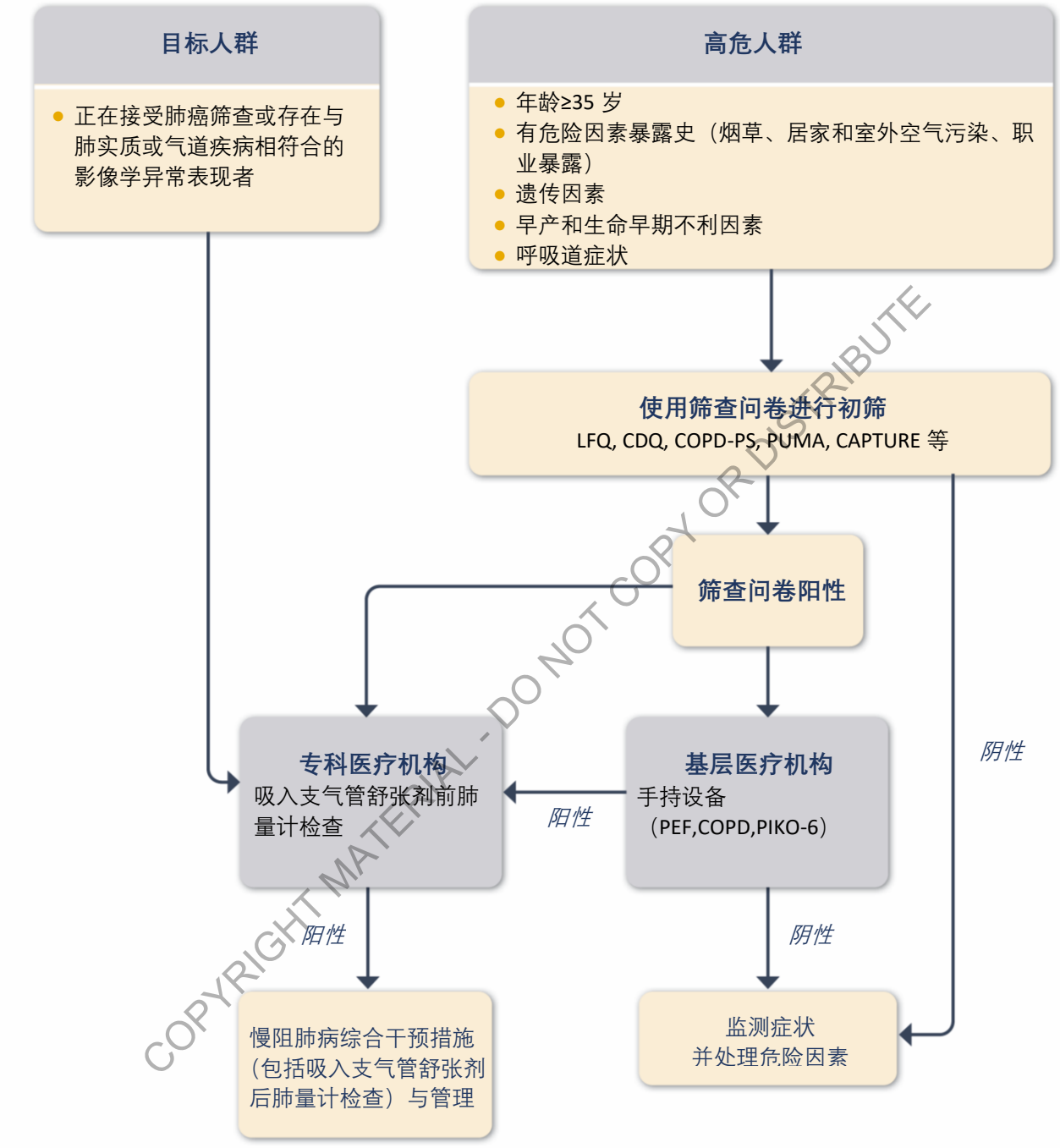
人群中主动病例发现

2024 年之前已有多项研究表明，对既往未确诊的慢阻肺病的成人患者开展早期识别与诊断具有可行性，但尚未有研究将慢阻肺病早期诊断与治疗策略相结合，以验证此类策略可改善患者健康结局。未确诊的慢阻肺病与哮喘人群试验（UCAP）是一项基于社区主动病例发现的随机对照临床试验[386]。该研究首次证实，通过基于电话的主动病例发现方法对有症状的社区居民进行慢阻肺病识别和诊断，结合专业干预可有效减少医疗资源消耗并改善患者生活质量和健康结局[386]。基于上述研究证据，GOLD 推荐采用主动病例发现策略[387-389]，即对有症状和/或危险因素的人群开展肺量计检查。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病病例发现流程

图 2.9



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Adapted from: Aaron et al. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Apr 15;209(8):928-937.

初级诊疗机构的机会性病例发现

在初级诊疗机构中通过邮寄筛查问卷开展系统性主动病例发现，已被证实是识别未确诊的慢阻肺病患者行之有效的方式[390]。

尽管初级诊疗机构的慢阻肺病病例发现在提高疾病诊断率和促进医生临床处置方面产生了细微但明显的影响[390-393]，但是目前尚无充分数据证实该方式可以显著影响患者的预后。在美国退伍军人医疗系统中，一款整合了慢阻肺病与 AATD 病例发现模块的临床决策支持系统（CDSS）应用于初级诊疗机构，成功提高了慢阻肺病的诊断率，并提升了 AATD 的筛查率[394]。

在中国初级诊疗机构开展的一项前瞻性研究发现，CAPTURE 对识别那些因症状加重、急性加重发作或住院风险而接受治疗的慢阻肺病患者具有良好的敏感度[395]。但是，美国近期完成了一项覆盖 100 个家庭医疗诊所的整群随机对照试验（Cluster-RCT）结果显示，采用 CAPTURE 问卷用于识别未确诊的慢阻肺病患者，并没有显示出显著效果，无论是对临床诊疗流程，还是患者慢性气道疾病评估测试（CAAT™）评分，不同随机分组均未观察到显著差异[396]。该试验实施期间受到了新冠疫情的影响，在初级诊疗机构开展慢阻肺病机会性病例发现是否可以改善患者的预后，仍需要开展更多的研究进一步验证。

慢阻肺病目标人群机会性病例发现

利用肺癌筛查人群的影像检查开展慢阻肺病病例发现

USPSTF 建议对 50~80 岁吸烟史≥20 包-年的人群每年进行低剂量胸部计算机断层扫描（LDCT）检查，早期诊断肺癌。肺癌和慢阻肺病有共同的危险因素，慢阻肺病也是肺癌的独立危险因素，是影响肺癌患者生存的关键合并症[397-400]。因此，对接受 LDCT 肺癌筛查的患者进行彻底的症状评估和肺量计检查，为同时筛查慢阻肺病患者是否存在未识别的症状和气流阻塞提供了独特机会。

在肺癌筛查中评估慢阻肺病患者症状并进行肺量计检查的研究报告显示，气流阻塞患病率为 34%~57%，肺气肿患病率为 68%~73%，新诊断的慢阻肺病患病率为 67%[398,401,402]。男性、年龄较小、吸烟时间较短以及无症状与既往未诊断为慢阻肺病的气流阻塞有关[402,403]。既往未诊断出慢阻肺病的患者症状轻微，但症状发生率仍较高，超过 50%的患者会出现症状。在一些报告中，接受肺癌筛查的慢阻肺病漏诊率可达 90%[404-410]。

在肺癌筛查队列中，超过一半的肉眼可见的肺气肿患者存在气流阻塞[411]。密度定量分析技术也可用于检测慢阻肺病，其灵敏度和特异性取决于所选阈值[412]。深度学习算法也在研究中，该方法可通过肺癌筛查 CT 扫描诊断慢阻肺病，其结果因分析的方法和队列而异[413]。

气流阻塞或肺气肿均预示着肺癌风险增加。气流阻塞的严重程度和肺气肿的存在均为肺癌的独立危险因素，并且是分诊患者以进行更仔细的肺癌监测的有用指标[400,404-406,408-410,414]。

利用偶然的肺部影像学异常开展慢阻肺病病例发现

除吸烟以外，其他因素也会增加慢阻肺病患病风险（例如早产、遗传易感性、环境暴露、儿童感染等），此类患者可能会接受胸部影像学检查以评估呼吸道症状。此类人群未曾或很少吸烟，通常年龄较小，与每年接受 LDCT 肺癌筛查的人群不同。CT 扫描本身有助于在非肺癌筛查人群中识别慢阻肺病风险增加的个体，并提示其可考虑进行肺量计检查。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

肺气肿是慢阻肺病的标志之一，通过放射科医生的目视检查或通过定量肺密度测定，容易在胸部影像检查中检测到肺气肿[411-413]。肺部影像检查还可识别慢阻肺病的其他异常指征，包括气体陷闭、气道壁增厚和黏液堵塞[189,403,407,415-417]。这些异常不仅表明可能存在气流阻塞，而且预示着患者的肺功能会更快下降，生活质量会更差[418-421]。

虽然在临床环境中通常难以对 LDCT 数据进行定量分析，但肺气肿和其他气道异常的存在应当引起临床疑诊慢阻肺病，应对症状进行详细评估，并考虑进行肺量计检查（如果既往未检查过）。GOLD 建议对接受肺癌筛查或在偶然的影像学检查中发现与气道疾病一致的影像学异常的目标患者进行肺量计检查[422]。

肺量计普查的必要性

尽管病例发现是目前可操作性最强的早期识别慢阻肺病手段，但建立面向全人群的长期、系统性防治策略，将更有助于全面了解和维护肺健康。越来越多的证据表明，肺功能在个体不同时期及个体之间存在显著差异——遗传因素、感染史、环境暴露等均会影响肺发育与衰退。借鉴儿童生长曲线的理念，在 5~6 岁完成首次肺量计检查，成年后定期进行随访。通过这种方式绘制个体肺功能轨迹，以自身数据为参照，从而更早识别与预期趋势的偏离情况[423]。尽管目前该方案尚未实现大规模推广，但该理念的提出，体现了未来疾病防治策略逐步从“疾病治疗”向“疾病预防”的变迁。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

初始评估

一旦通过肺量计检查确诊慢阻肺病，其评估必须重点确定以下五个基本方面以指导治疗：

- 气流阻塞的严重程度
- 当前症状的性质和程度
- 既往中度和重度急性加重史
- 血嗜酸性粒细胞计数
- 其他疾病的共存和类型（多病共存）

气流阻塞的严重程度

在 1 秒率<0.7 的情况下，慢阻肺病患者**气流阻塞严重程度**的评估（请注意，这可能与*疾病*的严重程度不同）基于吸入支气管舒张剂后的 FEV_1 数值（%GLI-Global，见**肺量计检查**部分）。为简便起见，提出了特定的肺量计检查临界点（**图 2.10**）。

症状

由于气流阻塞的严重程度（**图 2.10**）与患者出现的症状或其健康状况受损之间只有微弱的相关性[424,425]，因此需要使用经验证的问卷对症状进行规范化评估。

呼吸困难问卷：mMRC 呼吸困难量表

mMRC 量表是首个开发用于评估呼吸困难的问卷，呼吸困难是许多慢阻肺病患者的关键症状，但通常未被识别[426]。（**图 2.11**）值得注意的是，mMRC 评分与其他多维健康状况测量指标密切相关[427]，并可预测未来的死亡风险[428,429]。

慢阻肺病患者气流阻塞严重程度的 GOLD 分级（基于吸入支气管舒张剂后 FEV_1）

图 2.10

慢阻肺病患者（$FEV_1/FVC<0.7$）：

GOLD 1:	轻度	FEV_1 占预计值%≥80%
GOLD 2:	中度	50% ≤ FEV_1 占预计值% < 80%
GOLD 3:	重度	30% ≤ FEV_1 占预计值% < 50%
GOLD 4:	极重度	FEV_1 占预计值%< 30%

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

改良的英国医学研究委员会（mMRC）呼吸困难量表

图 2.11

请勾选符合您情况的选框 | 仅勾选一个选框 | 0-4 级

mMRC 0 级	mMRC 1 级	mMRC 2 级	mMRC 3 级	mMRC 4 级
我仅在剧烈运动时才感到喘不过气	我在平地快步行走或爬缓坡时出现气短	我由于气喘，平地行走时比同龄人慢或需要停下来休息	我在平地行走 100 米左右或数分钟后需要停下来喘气	我因为喘不过气以致于不能离开家，或在穿、脱衣服时感觉喘不过气
☐	☐	☐	☐	☐

Reference: American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 1982;126(5):952-6.

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

多维度问卷

现在人们已认识到慢阻肺病对患者的影响不仅只有呼吸困难[430]，因此建议使用多维度问卷。最全面的疾病特异性健康状况问卷，如慢性呼吸系统疾病问卷（CRQ）[431]和圣乔治呼吸问卷（SGRQ）[432]都是重要的研究工具，但它们过于复杂，无法用于常规实践。目前已开发了更简短的综合评估工具，例如 CAAT™和临床慢阻肺病问卷（CCQ©），更适用于临床。下面我们重点介绍 CAAT™和 SGRQ。

CAAT™*或 CAT™†是由 8 个题目构成的用于评估慢阻肺病患者健康状况的问卷（**图 2.12**）[433,434]。这一工具在全球范围内广泛适用，并已提供经验证的多种语言翻译版。评分范围为 0~40 分。该评分与 SGRQ 密切相关，在许多已发表的文献中被广泛记载[435]。

CAAT™ 评估

图 2.12

对于以下各项，请在最符合您当前状态的方框内打(×)。
确保每个问题只选择一个答案。

例如：我很愉快	0 X 2 3 4 5	我很伤心	评分
我从不咳嗽	0 1 2 3 4 5	我一直咳嗽	
我肺里一点痰（黏液）也没有	0 1 2 3 4 5	我感觉肺里有非常多痰（黏液）	
我没有任何胸闷的感觉	0 1 2 3 4 5	我有很严重的胸闷感	
当我在爬坡或爬一层楼时，我没有喘不上气的感觉	0 1 2 3 4 5	当我上坡或爬一层楼时，会感觉严重喘不上气	
我在家里任何的活动都不受慢阻肺病的限制	0 1 2 3 4 5	我在家里的任何活动都受到慢阻肺病的限制	
尽管有肺病，我仍有信心外出	0 1 2 3 4 5	因为我有肺病，我没有信心外出	
我的睡眠很好	0 1 2 3 4 5	因为有肺病，我睡得不好	
我精力旺盛	0 1 2 3 4 5	我一点精力都没有	

参考：Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.　　**总评分：**

CAT™（慢性阻塞性肺疾病评估测试）已更名为慢性气道疾病评估测试 CAAT™；CAT™和 CAAT™等效，两者可以通用。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

*慢性阻塞性肺病评估测试是由 GSK 支持的慢性阻塞性肺病国际专家组成的多学科小组开发的。慢阻肺病评估测试和 CAT™标志是葛兰素史克公司的商标。GlaxoSmithKline 集团公司。© 2009 葛兰素史克公司。保留所有权利。葛兰素史克公司在慢阻肺病评估测试™方面的活动由一个管理委员会监督，该委员会包括独立的外部专家，其中一位专家担任委员会主席。

†慢性阻塞性肺疾病评估测试（CAT™）旨在评估慢阻肺病对患者健康状况的影响。为方便其在其他慢性气道疾病中的应用，CAT™已更名为慢性气道疾病评估测试（CAAT™）。CAT™与 CAAT™等效，评分可以通用。

SGRQ 是记录最广泛的综合评估工具；在确诊的慢阻肺病患者中，得分<25 的情况并不常见[172]，而得分≥25 的情况在健康人中也非常罕见[436,437]。因此，建议使用相当于 SGRQ 评分≥25 的症状评分作为考虑对症状（包括呼吸困难）进行常规治疗的阈值，特别是因为，这与在作为治疗建议证据基础的试验所招募的患者身上观察到的严重程度范围相对应。CAAT™的等效临界点为 10 分[438]。等效 mMRC 评分无法计算，因为单纯呼吸困难临界点无法等同于综合症状评分临界点。SGRQ 评分≥25 的绝大多数患者 mMRC≥1；但 mMRC<1 的患者也可能存在许多其他慢阻肺病症状[439]。因此，建议使用综合症状评估。然而，由于 mMRC 使用较为广泛，因此仍将 mMRC≥2 作为区分“呼吸困难症状较轻”与“呼吸困难症状较重”的阈值。尽管如此，使用者应警惕其他症状也需要评估[439]。

急性加重风险

慢阻肺病的急性加重，是指 14 天内以呼吸困难和/或咳嗽、咳痰加重为特征的事件，可伴有呼吸急促和/或心动过速，通常和气道感染、空气污染或其他原因造成的局部或全身炎症增加相关（见**第 4 章**）[440-443]。在慢阻肺病疾病自然进程中，即使仅发生 1 次需要接受糖皮质激素和/或抗生素治疗的中重度急性加重，也会显著影响患者的健康状况（通常持续较长时间），使肺功能下降速度加快，使患者的预后恶化，并与慢阻肺病的大部分医疗费用相关[444]。不同患者之间[445]和随访期间的急性加重率差异很大[446]。急性加重最常用的预测指标是既往急性加重史：发生过 1 次以上需要使用糖皮质激素和/或抗生素的急性加重（尤其住院治疗）患者，其急性加重风险更高[445]。气流阻塞恶化与急性加重率、住院率[388,447]及死亡风险增加相关[172,448]。

血嗜酸性粒细胞计数

有证据表明，尽管与健康个体有明显重叠，慢阻肺病患者的平均血嗜酸性粒细胞计数依然相对较高[449,450]。尽管血液和肺/气道 2 型炎症生物标志物之间的一致性并不严格，但慢阻肺病患者较高的血嗜酸性粒细胞计数与肺内嗜酸性粒细胞数量增加和气道中较高的 2 型炎症标志物水平相关[451,452]。这些气道炎症差异或可解释不同的血嗜酸性粒细胞计数对 ICS 治疗的反应差异[453]。

血嗜酸性粒细胞计数表现出较好的可重复性[454]，尽管在较高阈值下观察到更大的差异性[455]，但是在较低阈值（例如 100 个细胞/μL）下观察到更好的可重复性[456]。

血嗜酸性粒细胞对预测未来急性加重风险的作用，现有队列研究结果不一：部分显示无显著相关性[457]，部分提示呈正相关[458,459]。这种差异可能与研究人群的既往急性加重史和 ICS 使用情况不同有关。目前尚无充分证据支持将血嗜酸性粒细胞用于常规预测慢阻肺病患者的急性加重风险。在 ICS 使用率较低的人群中，血嗜酸性粒细胞计数较高的轻中度气流阻塞慢阻肺病患者 FEV_1 下降幅度较大[460]，这提示在排除 ICS 使用情况干扰后，血嗜酸性粒细胞计数作为肺功能下降预后生物标志物的可能性。在无慢阻肺病的年轻个体中，较高的血嗜酸性粒细胞计数与随后发生慢阻肺病的风险增加相关[461]。

多项研究表明，血嗜酸性粒细胞计数可预测 ICS（在规律吸入支气管舒张剂维持治疗的基础上加用）在预防未来急性加重方面的作用程度；作为药物治疗管理的一部分，GOLD 推荐使用血嗜酸性细胞计数指导 ICS 的应用（见**第 3 章**，**图 3.8**、**图 3.9 和图 3.10**）[462-467]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

多病共存

慢阻肺病患者经常伴有其他慢性疾病（多病共存）。这可能发生在轻度、中度及重度气流阻塞患者中[172]。即使不考虑气流阻塞的严重程度，多病共存也会影响死亡率和住院[468]，应给予针对性的治疗。因此，应对所有慢阻肺病患者进行常规检查，确认是否存在合并症，并进行恰当治疗（如有）。慢阻肺病患者合并症的诊断、严重程度评估和管理建议与非慢阻肺病患者的建议相同。

慢阻肺病中常见的合并症包括心血管疾病[88]、代谢综合征、骨质疏松症、抑郁和焦虑，这种共存现象可能由于共同的危险因素（例如衰老、吸烟、饮酒、饮食和缺乏活动）所致[444,469-471]。此外，慢阻肺病本身可能会增加其他合并症的风险（例如，慢阻肺病[尤其是肺气肿]和肺癌）[472,473]。尚不清楚慢阻肺病与肺癌之间的相关性是否由常见的危险因素（例如吸烟）、共同易感基因的参与和/或致癌物的清除受损所致。慢阻肺病本身也存在显著的肺外（全身性）影响，包括体重下降、营养状况异常和骨骼肌功能障碍。后者的特征是肌肉衰减症（肌细胞丢失）和其余细胞功能异常[474]。这可能是由多种因素（例如缺乏活动、饮食不良、炎症和/或缺氧）导致，并可能会导致慢阻肺病患者出现运动不耐受和健康状况变差。骨骼肌功能障碍存在运动不耐受，但可以通过康复纠正[475]。慢阻肺病及合并症管理的更多详情请参见**第 5 章**。

慢阻肺病心血管风险

慢阻肺病患者常合并心血管疾病，反之亦然，但接诊医生若仅关注其专科疾病（肺部或心脏）可能会忽视这一共病现象[476,477]。这一发现具有重要临床意义，因为对心肺疾病同时进行规范治疗或可改善患者的预后。但需要注意区分临床病情稳定的患者与出现症状急性加重（即慢阻肺病急性加重期）的患者。

慢阻肺病临床稳定期

*临床稳定期*慢阻肺病患者 CVD 发病率高，包括高血压、冠状动脉疾病、心力衰竭和心律失常等[294,477]，是慢阻肺病患者的主要死因，尤其是对于轻度至中度气流阻塞患者[478]。遗憾的是，这些心血管疾病常常被忽视，因而未能得到及时治疗[476,477]。

慢阻肺病和 CVD 的共存机制复杂，首先，两者具有共同的危险因素（如衰老、吸烟）[294]。其次，慢阻肺病的一些异常疾病特征可导致 CVD，包括：1）慢阻肺病常与持续性全身炎症有关，而持续性炎症又可导致内皮功能障碍、血小板活化和凝血障碍，这些均可导致 CVD [479]；2）慢阻肺病患者的肺气体交换异常可导致动脉低氧血症和心肌缺氧，导致心肌收缩力受损，并增加心律失常风险；3）慢阻肺病患者的肺充气过度可减少静脉回流并压迫肺血管，从而限制心输出量和组织氧输送；4）慢阻肺病相关的劳力性呼吸困难导致身体活动减少（焦虑/抑郁等其他常见的慢阻肺病合并症会加重这种情况），这是一种公认的心血管危险因素。此外，CVD 也可能通过多种潜在机制导致慢阻肺病患者健康状况恶化，包括：1）由于心肌收缩力异常引起的肺泡和支气管水肿；2）毛细血管后肺动脉高压；3）骨骼肌氧输送减少导致的患者体力活动下降。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

因此，需要对慢阻肺病患者是否存在重大 CVD（高血压、冠状动脉疾病、心力衰竭、心律失常）[480,481]进行检查和治疗[477]。值得注意的是，在普通人群中使用现有的心血管风险评分（如 Framingham 或 QRisk 评分），可能会低估慢阻肺病患者的 CVD 风险，这值得进一步研究[480,482]。另外，肺功能指标（如 FEV_1）可能会增加标准心血管风险评分的预测价值[480,482]。这也值得进一步研究。

慢阻肺病急性加重期

大多数慢阻肺病患者病程中可出现急性加重，这些发作可显著影响患者的健康状况与预后。急性加重的病理机制与临床管理已在**第 4 章**详细描述。需要特别注意的是，急性加重发作期间和之后的心血管事件风险会显著增加，这可能与临床稳定期存在的 CVD 危险因素有关（包括全身性炎症、肺气体交换异常、气体陷闭及肺充气过度）。另一方面，影响肺功能的心血管相关病理机制（如心肌收缩力减弱导致肺水肿、肺动脉高压及全身器官[包括膈肌]灌注不足）在急性加重发作期间也进一步恶化。因此，急性加重发作期间发生急性心血管事件（如心肌梗死、心律失常和卒中）的风险进一步增加[483]，尤其是那些需要住院治疗的重度急性加重患者[484]。而且这种风险在出院后的最初几周仍然很高，甚至在一年后仍然显著增加[481,483,485]。一项基于统一方案的多国真实世界研究分析报告显示，无论是中度还是重度急性加重发作，之后发生严重心血管事件的风险均显著增加，初次诊断患者也不例外[486]。

这些注意事项对慢阻肺病急性加重管理具有重要启示：

1） GOLD 指南强调对可能与慢阻肺病急性加重相似或加重其症状的其他疾病（如心力衰竭）进行适当的*鉴别*诊断的重要性[487]。如果存在这些疾病，则需要进行适当的治疗。

2） 在慢阻肺病急性加重*期间常规*检测 CVD 的标志物（如肌钙蛋白和脑钠肽）是可行的[480,481]。尽管证据仍不充分，但前文观察性结果提供了依据[483,484]。如果急性加重发作期间出现任何标志物异常，则需要根据 CVD 建议进行进一步检查和治疗。

3） 目前没有证据支持*在慢阻肺病急性加重期间或之后*常规使用*预防* CVD 的药物（如阿司匹林），需要进一步研究。同样，β-受体阻滞剂和他汀类药物的使用需要严格遵循 CVD 适应症，对于没有 CVD 适应症的临床稳定期慢阻肺病患者，应用这类药物未显示任何获益。重要的是，如果有 CVD 适应症，不应拒绝慢阻肺病患者使用 β-受体阻滞剂。

4） 最后，虽然预防慢阻肺病急性加重已经是慢阻肺病治疗的主要目标，因为其影响患者的预后、肺功能和健康状况[477]，急性发作期间和之后的心血管风险增加，是预防急性发作的另一个强有力的临床依据，详见**第 4 章**。

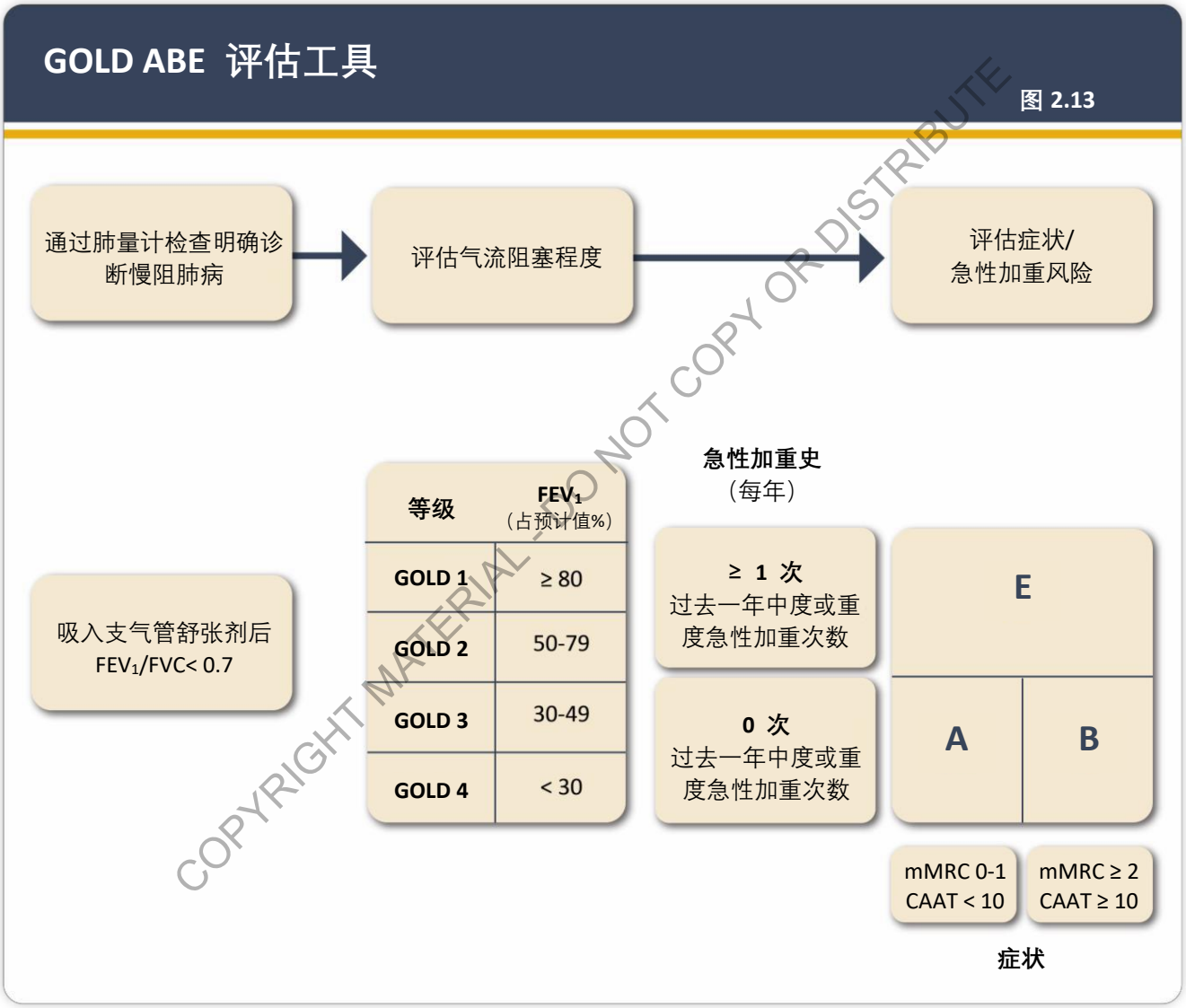
慢阻肺病初始综合评估

2011 年，GOLD 建议从用于疾病严重程度评估和治疗的简化的肺量计分级系统，转为采用基于症状水平（mMRC 或 CAAT™）、气流阻塞严重程度（GOLD1-4 级）和既往急性加重频率的综合评估策略。提议采用该分类以指导初始药物治疗。该综合评估策略的主要进步是纳入了患者报告的结局，并强调预防急性加重在慢阻肺病管理中的重要性。初始版本综合评估采用气流阻塞的严重程度（GOLD1-4 级）和既往急性加重频率来评估急性加重风险。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

考虑气流阻塞严重程度在个体层面（与群体层面相比）预测结局和驱动治疗决策的精准度较低，同时使临床医生在使用分类时更加复杂，在之后的版本中将气流阻塞严重程度从该综合评估方案中删除[425,448,488,489]。

在 2023 年 GOLD 报告中，GOLD 建议进一步改进 ABCD 综合评估工具，使其不依赖于患者的症状水平而识别到急性加重的临床意义。**图 2.13** 展现了对于未接受过药物治疗患者的推荐方案。A 组和 B 组保持不变，但 C 组和 D 组被合并为一组，即“E”组，以强调急性加重的临床意义。人们普遍认为该提议必须通过相应的临床研究加以验证。观察性研究表明[490,491]，即使在开始维持性药物治疗前仅发生 1 次中度或重度急性加重，也会增加后续事件的风险；若此类事件发作更频繁或严重程度更高，风险将进一步升高[467,492-494]。因此，将 E 组的纳入标准修订为：过去一年内发生过 1 次中度急性加重的患者。



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

监测和随访

慢阻肺病患者的常规随访至关重要。即使接受最佳治疗，患者的肺功能也可能会随时间恶化。应监测症状、急性加重情况和气流阻塞的客观指标，以明确何时调整治疗方案，并识别可能发生的任何并发症和/或合并症。

症状

每次就诊时，应收集自上次就诊以来的症状信息，包括咳嗽和咳痰、呼吸困难、疲劳、活动受限和睡眠障碍（包括失眠）。可使用 CAAT™ [433]等问卷；这些症状的趋势和变化比单次检查结果更有价值。

急性加重

应对所有急性加重的频率、严重程度、类型和可能诱因[495]进行监测。应记录痰量以及是否存在脓痰。具体询问既往治疗的反应、计划外就诊、电话求助以及紧急诊疗或急救设施的使用非常重要。应记录住院情况，包括医疗机构、住院时间以及任何重症监护或机械通气支持的使用情况。

处方治疗的依从性及正确使用

这是慢阻肺病患者长期管理的关键措施，在每次临床随访时都必须开展。需要对以下方面予以仔细且个体化的关注：

- 处方药物的剂量
- 治疗依从性
- 吸入技术
- 现有治疗方案的有效性
- 药物副作用

吸烟状态

每次就诊时，均因明确患者当前的吸烟状态和烟草暴露情况，并采取相应的干预措施。

测量指标

可通过定期进行（例如每年 1 次）肺量计检查来追踪 FEV_1 下降情况，以识别肺功能快速恶化的患者。不过，其他反映过度充气和气体交换的肺功能参数或也可提供许多信息。

定时步行试验（6 分钟步行距离[6MWD]或穿梭步行试验）提供了更多关于预后方面的信息[496,497]。在静息状态下测量动脉血气样本中的氧合情况有助于识别可从氧疗中获益的患者，氧疗改善重度静息低氧血症患者的症状和生存率。

影像学

如果患者的症状明显恶化，则可能需要进行影像学检查。当反复出现以脓痰为特征的急性加重时，应排查患者是否存在支气管扩张症。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

合并症

应记录可能表明合并症发生或恶化的症状，如肺癌、阻塞性睡眠呼吸暂停、充血性心力衰竭、缺血性心脏病、骨质疏松症或抑郁/焦虑等。如果存在，应进行适当的诊断检查（另见**第 5 章**）。

其他检查

如果气流阻塞程度与感知的症状之间明显不一致，则应进行更详细的评价，以更好地了解可能影响患者症状的肺动力学（例如全套肺功能检查和运动试验）、肺部结构（例如 CT）和/或合并症（例如缺血性心脏病）。

生理学检测

肺容积

慢阻肺病患者从疾病早期开始特别是运动时（动态过度充气）便表现出气体陷闭（残气量增加），并随着气流阻塞恶化而发生静态过度充气（肺总量增加）。可通过体积描记仪记录这些变化，或通过氦气稀释法测量，但后者的准确度较低。肺容积测定有助于明确持续性呼吸困难、运动耐量下降的病因，并为肺减容治疗的临床决策提供参考。

肺一氧化碳弥散量

单次呼吸 DLco 测量[498]评估呼吸系统的气体传输特性。DLco 标准化良好，具有有效的实际预计值[336,499-501]。能够在现场提供准确测定的可靠便携式系统的出现，扩大了其潜在用途，可作为单纯的肺量计检查信息的补充[502]。对于任何症状（呼吸困难）与气流阻塞程度不成比例的患者，应测量 DLco，因为 DLco 值降低至<预计值的 60%与症状增加、运动能力下降、健康状况恶化[503-506]以及死亡风险增加相关，与气流阻塞的严重程度和其他临床变量无关[507-510]。而且，DLco 已被证实是慢阻肺病患者住院的强预测因素，其预测效力独立于气流阻塞和既往住院史[511]。此外，在慢阻肺病患者中，较低的 DLco 值有助于甄别不宜进行肺切除术的肺癌患者[512]。而在无气流阻塞的吸烟者中，DLco 值<预计值的 80%（作为肺气肿的标志）提示随时间推移发生慢阻肺病的风险增加[513]。

与未患病的吸烟者相比，慢阻肺病患者的 DLco 可随时间的推移快速下降，女性的降幅显著大于男性[514,515]。然而，由于 DLco 下降速度较为缓慢，所以在检测到 DLco 出现有意义的变化之前，通常需要进行多年的随访。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

血氧测定和动脉血气测量

指脉氧测定可用于床旁评价患者的动脉血氧饱和度，以及在当前照护节点是否需要氧疗，并应用于评估所有提示呼吸衰竭或右心衰竭临床症状的患者。如果患者的外周动脉血氧饱和度≤92%，则应测量动脉血气，因为通过指脉氧测定测得的血氧饱和度与动脉血气之间不完全一致[516]。此外，指脉氧测定不提供关于 $PaCO_2$ 或 pH 的信息，而这可能具有潜在的治疗意义（例如无创通气）。

运动测试和体力活动评估

某些情况下，尽管存在重度气流阻塞，但患者可能仍仅主诉轻微症状。这可能是因为对呼吸困难感知下降[517]和/或为减轻呼吸困难产生的生活方式适应（久坐）。在这些情况下，运动测试（例如 6MWD）或能揭示患者严重的活动受限，并且确实需要采取比初始评估建议更强效的治疗（如康复治疗）。

此外，客观测量的运动能力损害（通过自定步速步距减少[518,519]或在实验室的增量运动测试期间[520]进行评估）是评估健康状态受损的有力指标，也是评估预后情况的预测指标[521]使用脚踏车或跑步机测力计的实验室测试可帮助识别共存疾病或其他病症，例如心脏疾病。步行试验可用于评估失能和死亡风险[522]，还可用于评估肺康复的有效性。可同时使用定速穿梭步行试验[523]和自定步速 6 分钟步行试验[524,525]。由于步道长度对步行距离存在很大影响，因此现有的以 30 米长度步道建立的基准方程无法用于预测较短步道上的距离[526]。

与仅评价运动能力相比，监测体力活动可能与预后更为相关[527]。可使用加速计或多传感仪器监测体力活动。

影像学

胸部 X 线检查

尽管胸部 X 线检查对于慢阻肺病的诊断并无帮助，但对于排除其他诊断以及确定是否存在严重合并症（例如伴随呼吸系统疾病[肺纤维化、支气管扩张症、胸膜疾病]、骨骼疾病[例如脊柱后侧凸]和心脏疾病[例如心脏扩大]）方面确有价值。与慢阻肺病相关的放射影像学变化可能包括：肺过度充气征象（横膈膜变平和胸骨后气腔容积增加）、肺的高透光性和血管标记的快速变细。

计算机断层扫描

CT 可为慢阻肺病的结构和病理生理学异常提供更多的了解，这增进了人们对疾病表型、严重程度和结局的认识。

CT 与肺气肿

CT 可以轻松辨别肺气肿的分布和严重程度，并有助于决定是否进行肺减容术（LVRS）或支气管内活瓣植入。尽管从既往经验来看，这是基于专业放射科医生的目视分析进行的（尤其对于 LVRS），但对肺气肿范围、位置和叶间裂完整性也正在进行越来越多的定量分析，更常用于支气管内活瓣植入治疗决策的制定。支气管内活瓣植入治疗也扩大了 CT 检查的常规适用人群，尤其是吸入支气管舒张剂后 FEV_1 介于 15%~45% 之间且体积描记法显示明显过度充气的患者，可能从中获益[528,529]。肺低衰减区百分比（定义为密度≤ -950 Hounsfield Units（HU）的体素占全肺的比例）是 CT 上客观量化肺气肿最常用的方法，且与肺病理中肺气肿的表现以及气流阻塞的生理学测量结果相关，也与症状加重、急性加重、肺癌风险、疾病进展和死亡风险的增加相关[412,421,510,530,531]。此外，有证据表明尤其是上叶肺气肿有助于识别肺功能快速下降[532]及肺气肿进展风险最高的个体[533]。

CT 与肺结节

尽管胸部 CT 未被视为慢阻肺病诊断的必要条件，但作为评价胸部 X 线所检测到的肺结节或肺部并发症评估的一部分，如今越来越多的慢阻肺病患者会接受 CT 检查。近年来，可能从胸部 CT 中获益的患者数量也有所增加。美国癌症协会目前建议年龄在 50~80 岁、有 20 包-年吸烟史的人群，无论戒烟多少年，都应考虑通过胸部影像学来筛查肺癌。不过这类筛查在全球范围内的可及性仍存在显著差异。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

CT 与气道

与慢阻肺病相关的其他 CT 特征还包括气道异常。其中一个被明确描述的特征是支气管扩张症，约 30%的慢阻肺病患者 CT 可见支气管扩张症，且支气管扩张症与急性加重频率和死亡率的增加相关[534]，但目前尚不清楚遵循支气管扩张症指南治疗是否会影响这些结局。气道黏液栓同样也可在 CT 上显示系统计数，可产生黏液栓评分。评分越高，肺功能越差，CAAT™ 评分越高、急性加重越频繁，死亡率越高，尽管黏液栓存在与黏液特异性症状之间并不完全重合[188,190,535,536]。黏液栓还与血嗜酸性粒细胞水平升高相关，提示其与 2 型炎症存在关联，也可能与其他表型相关[190]。由于黏液栓的系统评分操作繁琐，临床实践中尚未常规开展，但这是一个研究热点。

更精细化的计算机辅助 CT 定量分析能够测算与气流阻塞、临床症状及急性加重相关的气道参数[531,537,538]，但这些指标更多地应用于研究场景。虽然可直接测量段和亚段支气管的管壁厚度，但针对多气道数据的测量与汇总算法目前在开展相关研究。小气道（直径<2mm）的测量必须通过比较吸气相和呼气相来推断，以识别非肺气肿性气体陷闭区域。经验证的算法正日益普及，即使在临床场景中，也可以通过该方法识别小气道异常[539,540]。小气道异常即使在经肺量计未检测到气流阻塞的个体中也可能存在，并可识别肺功能下降风险增加的个体[541]。

CT 与慢阻肺病合并症

还应注意的是，胸部 CT 影像也可提供关于慢阻肺病合并症（包括冠状动脉钙化、肺动脉扩张）以及骨密度、肌肉量、肺间质异常、食管裂孔疝和肝脏脂肪变性的大量信息。这些经 CT 提取的特征已被证明与全因死亡率独立相关[529]。随着技术进步，临床医生可越来越多地获取此类信息，以加强患者管理。

总之，对于存在持续急性加重、症状与肺功能结果不成比例或对药物治疗无效、FEV_1 占预计值%介于15%和 45%之间伴显著过度充气和气体潴留，或者符合肺癌筛查标准的患者，均应考虑胸部 CT 影像检查（**图 2.14**）[510,528,529,534,539-541]。

肺间质异常

肺实质性纤维化或炎症在吸烟者和非吸烟者的胸部 CT 影像中均很常见，当在未患间质性肺疾病（ILD）的患者中偶然发现时，被称为肺间质异常（ILA）[542]。在老年人（> 60 岁）中，ILA 的发生率从 4%~9%不等，涵盖从亚临床发现到临床疾病的多个范围[542]。在 4360 位 COPDGene 受试者中，8%的人群患有 ILA，其中一半符合疑似 ILD 的标准，即 CT 检查显示明显的纤维化、FVC 低于预计值 80%或 DLco 低于预计值 70%[245,543]。疑似 ILD 的患者呼吸道症状和死亡率增加[543]。纤维性 ILA（即牵引性支气管扩张症、结构扭曲和蜂窝状改变）更有可能进展，且与不良结局相关[544,545]，尤其是合并肺气肿时。鉴于 ILA 的临床意义，多项研究支持对存在上述症状的个体进行临床评估、风险分层和随访监测。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

CT 在稳定期慢阻肺病中的应用

图 2.14

鉴别诊断	• 频繁急性加重伴剧烈咳嗽和咳痰，疑似支气管扩张症或非典型感染 • 症状与经肺功能检查界定的疾病严重程度不成比例
肺减容术	• 如果患者吸入支气管舒张剂后 FEV_1 介于 15%~45%之间且有过度充气的证据，则支气管内活瓣植入可作为一种治疗选择 • 肺减容术可能是过度充气、重度上叶为主的肺气肿和肺康复后运动能力低下的患者的治疗选择
肺癌筛查	• 根据对普通人群的建议，每年应对因吸烟导致慢阻肺病的患者进行 1 次低剂量 CT 扫描筛查肺癌

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

α-1抗胰蛋白酶缺乏症

GOLD 建议所有确诊为慢阻肺病的患者均应接受 AATD 检测[546,547]。尽管典型患者为肺基底段全小叶型肺气肿的年轻患者（<45 岁），但诊断延迟会导致一些 AATD 患者在年龄较大且肺气肿分布更为典型（肺尖小叶中央型肺气肿）时才被确诊[548]。α-1 抗胰蛋白酶浓度低（<正常值的 20%）高度提示纯合子缺陷。应对家庭成员进行筛查，并与患者一起转诊至专业诊疗中心接受建议管理（见**第 3 章**）。

综合评分

有几个变量可以确定患者的死亡风险增加，包括 FEV_1、通过步行距离或峰值耗氧量评估的运动耐力、体重减轻和动脉氧合的减少。BODE 方法所得出的综合评分，较任何单一指标都更能好地预测后续生存情况[549,550]。已提出了不含运动试验的更简易的替代方案，但所有上述方法均需要在广泛的疾病严重程度和临床环境中进行验证，以确认其是否适合常规临床使用[551,552]。

生物标志物

人们对生物标志物在慢阻肺病中的应用越来越感兴趣。生物标志物是“可作为正常生物学或致病过程，或对治疗干预的药理学反应的指标被客观测量和评估的特征（临床、功能、生物和/或影像检查）”。一般而言，此类数据的解读存在一定难度，主要是由于数据的相关性较弱且在大型患者队列之间缺乏可重复性[553]。

目前，血嗜酸性粒细胞计数可用于指导是识别更能从吸入性糖皮质激素预防性治疗中获益的慢阻肺病患者（见**第 3 章**）[553]。

可治疗特质

为了解决慢阻肺病在临床实践中表现出的异质性和复杂性，提出了一种基于“可治疗特质”的策略[554]。可治疗特质可以根据表型识别和/或通过验证的生物标志物对关键因果途径（内型）的深入理解来确定（例如，高循环嗜酸性粒细胞水平[一种生物标志物]，可识别有急性加重风险[一种可治疗特质]，且应用吸入性糖皮质激素治疗最有效的慢阻肺病患者）[555]。可治疗特质可以在同一患者身上同时存在[329]，并可随时间变化（自发或经治疗）。GOLD 强调了两种关键的可治疗特质（持续性呼吸困难和急性加重）在随访药物治疗方案方面的作用（**图 3.9**），但有更多的肺内和肺外特质，以及行为/社会危险因素（如果存在）值得关注和治疗[329]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

第 3 章：慢阻肺病的预防和管理

更新要点：

风险降低、生活方式干预与患者教育

- 应大力鼓励和支持所有吸烟者戒烟。尼古丁替代治疗和药物治疗可有效提高长期戒烟率。由立法实施的公共场所禁烟措施以及由医护专业人员提供的戒烟咨询，均可有效提高戒烟率。目前尚无充分证据支持电子烟作为戒烟辅助手段的有效性和安全性。
- 慢阻肺病患者应依据相关的本地指南，接受所有推荐的疫苗接种。
- COVID-19 疫苗对预防 SARS-CoV-2 感染非常有效，慢阻肺病患者应按照国家建议接种 COVID-19 疫苗。
- 接种流感疫苗、肺炎球菌疫苗及呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗可降低下呼吸道感染的发病率。
- 免疫接种委员会建议：对于青春期未接种 Tdap 疫苗（dTaP/dTPa；百日咳、破伤风和白喉）的慢阻肺病患者，接种 Tdap 疫苗；所有慢阻肺病患者应常规接种带状疱疹疫苗。

慢阻肺病的药物维持治疗

- 慢阻肺病的初始药物治疗方案应个体化，并根据症状的严重程度、急性加重风险、副作用、合并症、药物可及性和成本以及患者的反应、偏好和使用各种给药装置的能力制定。
- 应在适当的时间间隔后对患者进行随访（病情较重者随访间隔应更短，病情较轻者可适当延长），并重新评估治疗目标的达成情况，同时识别影响治疗成功的潜在障碍。
- 需要定期评估吸入装置的使用技巧和用药依从性。

慢阻肺病的非药物治疗

- 慢阻肺病的非药物治疗是药物维持治疗的补充，应作为综合管理的一部分。
- 肺康复，包括与特定疾病教育相结合的运动训练，可以改善不同严重程度的慢阻肺病患者的运动能力、症状和生活质量。
- 对于静息或运动诱发的中度氧饱和度降低的稳定期慢阻肺病患者，不应常规进行长期氧疗（LTOT）。但对于合并重度静息慢性低氧血症（PaO_2 ≤55 mmHg，或<60mmHg 但有*肺源性心脏病*或继发性红细胞增多症）的患者，LTOT 可提高生存率。
- 长期无创通气（NIV）可能对部分特定患者群体有一定治疗价值，尤其是日间明显高碳酸血症及近期有住院史的患者。

姑息治疗、介入治疗与手术治疗

- 最佳医疗护理仍无效的晚期肺气肿患者，手术或支气管镜介入治疗可能有益。
- 姑息疗法可有效控制晚期慢阻肺病患者的症状。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

引言

慢阻肺病管理的目标是减轻症状并降低未来风险（**图 3.1**）。应对慢阻肺病患者气流阻塞的严重程度、症状、急性加重史、危险因素暴露情况和合并症（**见第 2 章**）进行评估，以指导管理。



药物和非药物治疗应根据需要调整（**见下文**），并进行进一步随访评估（**图 3.2**）。本章包含关于如何在临床实践中管理慢阻肺病患者的建议，并总结了这些慢阻肺病预防和维持治疗策略建议所依据的有效性和安全性证据。

疾病活动性

在慢性炎症性疾病中，“疾病活动性”一词通常用于指代那些（1）导致疾病病理结果的生物学通路，以及（2）通过治疗可能可逆（或可控）的过程。如果未接受治疗或治疗无效，疾病活动过程可能导致疾病进展，并造成不可逆的器官损伤和功能障碍。使用抗炎药物治疗可以降低疾病活动性，从而预防慢阻肺病中的潜在器官损伤；同时，一些非药物干预措施（如戒烟、肺康复以及对肺气肿伴过度通气患者的肺减容术）也能够降低疾病活动性。

评估疾病活动性及其干预调控效果通常需要监测与可逆性或可调控生物学进程相关的生物标志物。在慢阻肺病中，利用生物标志物（如血嗜酸性粒细胞计数）识别 2 型炎症表型患者方面已取得进展，但仍需识别和验证其他能够反映疾病活动性的生物标志物。临床特征如急性加重、呼吸症状的慢性恶化或疾病进展（如肺功能下降幅度超过预期年龄相关性衰减值、影像学显示肺气肿破坏进展）均为疾病活动性的可测量指标。

低疾病活动性的临床表现为：在一段时间内无急性加重、症状无恶化，且不伴有肺功能加速下降。实现低疾病活动性是慢阻肺病的治疗目标，其目的在于短期与长期均能预防任何急性加重事件的发生。慢性阻塞性肺疾病全球创议（GOLD）建议，慢阻肺病管理的核心目标应是降低疾病活动性，以使患者达到以下状态：

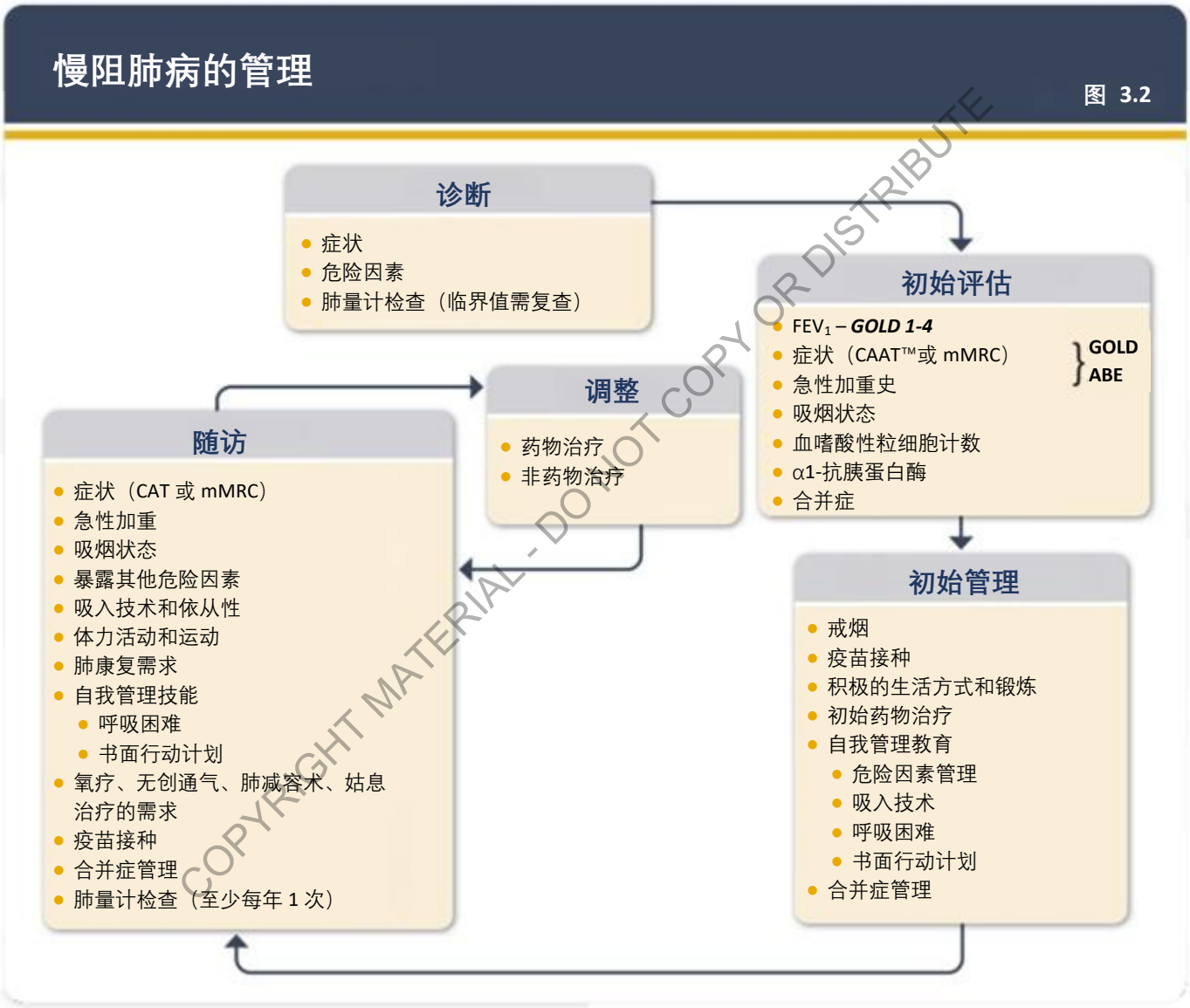
- 无急性加重
- 无症状恶化

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

- 无肺功能加速下降。

虽然降低疾病活动性能够预防症状恶化并可能改善症状，但仍可能需要额外的干预措施以进一步优化症状缓解效果。目前已提出两个术语，用于描述长期观测这些结局时所达到的临床状态。二者定义相似却存在重要差异：

- 疾病稳定——一种低疾病活动性状态，表现为无急性加重、无症状恶化且无肺功能加速下降[556]
- 疾病控制——一种低疾病活动性状态，表现为无急性加重且无症状恶化，同时满足患者低疾病影响标准，即症状程度低于预设阈值[557]。



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

虽然以实现疾病控制为目标看似比疾病稳定更具挑战性，但对于那些存在广泛终末器官损伤且症状负担较重的患者而言，疾病控制可能无法实现。尽管由于结构性损伤，晚期患者更难达到疾病控制，但通过药物治疗与非药物干预的联合应用，仍可改善疾病活动性。

慢阻肺病的延误诊断会导致患者症状负担加重，这是因为在确诊时肺部病理已存在严重的结构性损伤。在慢阻肺病自然病程的早期阶段就以疾病活动性为干预目标，有望最大限度地减缓疾病进展及相关的结构性损伤，从而降低症状和功能障碍的程度。该管理模式需要实现早期诊断、通过生物标志物评估疾病活动性，并采用能够抑制疾病活动性的治疗措施。

风险降低、生活方式干预与患者教育

风险降低

识别和减少危险因素暴露不仅对于慢阻肺病的一级预防很重要，也是慢阻肺病患者管理的一部分。吸烟是慢阻肺病最常见且最易识别的危险因素，应持续鼓励所有吸烟者戒烟。还应重视减少个人暴露于职业性粉尘、烟雾和气体，以及室内外空气污染物的总量（**图 3.3**）。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

识别和减少危险因素暴露 图 3.3

- 在所有慢阻肺病患者中均应积极进行戒烟干预（**A 级证据**）
- 推荐采取有效通风、无污染烹饪灶和类似的干预措施（**B 级证据**）
- 如果可能，临床医生应建议患者避免继续接触潜在的刺激物（**D 级证据**）

戒烟

对于所有持续吸烟的慢阻肺病患者来说，戒烟是一项关键干预措施。医务人员在传递戒烟信息和干预措施 方面发挥着关键作用，并应鼓励患者竭尽所能去戒烟（**图 3.4**）。

尽管已知罹患慢阻肺病，仍有相当比例的患者持续吸烟（约 40%的慢阻肺病患者为当前吸烟者），而持续吸烟会对疾病预后和进展产生负面影响[558]。戒烟对慢阻肺病的自然病程影响最大，它还可以改善日常症状[559]，并降低急性加重的频率[560]。

相较于未患慢阻肺病的吸烟者，患有慢阻肺病的吸烟者戒烟更具挑战性，因为这类人群对尼古丁的依赖程度更高、自我效能感较低且更缺乏自尊感[561-563]。此外，有研究报道抑郁症在患有慢阻肺病的吸烟者中更为常见[564]，这可能导致戒烟尝试失败[564,565]。尽管存在这些不利因素，但如果在戒烟上投入足够的时间和资源，已有研究报道长期戒烟率可达 14%~27%[565]。

协助有戒烟意愿患者的简要策略

图 3.4



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

对于所有吸烟者而言，慢阻肺病患者的戒烟治疗应根据个人需求和烟草依赖程度进行调整。现有证据表明，咨询和药物治疗相结合是慢阻肺病患者最有效的戒烟治疗方法[565-567]。戒烟过程的复杂性很大程度上取决于尼古丁成瘾程度。因此，应对所有患者进行准确的尼古丁依赖评估。高尼古丁依赖的指标包括：起床后 30 分钟内想要吸烟、夜间吸烟、每日吸烟量≥20 支、Fagerström 量表得分为 7–10 分，或吸烟严重度指数得分为 5–6 分[568,569]。

除采取个人戒烟方法外，立法实施的公共场所禁烟措施同样被证实可有效提高戒烟率，并降低二手烟暴露带来的健康危害[570]。

建议与咨询干预

五步干预方案（**图 3.4**）[571-573] 提供了一个有用的策略框架，为有志于帮助患者戒烟的医务人员提供指导[571,573,574]。如果可能，应将患者转诊接受综合戒烟计划，该计划包括增强患者戒烟动机和信心的行为改变技术、患者教育以及药物和非药物干预措施。**图 3.5** 总结了治疗烟草使用和依赖的建议[571]。因为烟草依赖是一种慢性疾病[571,573]，临床医生应认识到复发是一种常见现象，这反映了依赖和成瘾的慢性本质，并不代表患者或临床医生的失败。

治疗烟草使用和依赖

图 3.5

烟草使用和依赖临床实践指南小组的主要发现和建议：

- 烟草依赖是一种慢性疾病，需要反复治疗，直到实现长期或永久戒烟
- 存在针对烟草依赖的有效治疗方法，应向所有烟草使用者提供这些治疗方法
- 临床医生和医疗服务提供系统必须对每名烟草使用者在每次就诊时进行持续一致的识别、记录和治疗
- 简短的戒烟咨询也有效，每个烟草使用者在每次与医务人员接触时都应得到此类建议
- 烟草依赖咨询的强度与其有效性之间存在密切的剂量-效应关系
- 研究发现，有三种干预方法特别有效：实践咨询、作为治疗组成部分的来自家庭和朋友的社会支持，以及治疗以外的社会支持
- 治疗烟草依赖的一线药物疗法（例如伐尼克兰、去甲替林、安非他酮缓释剂、尼古丁口香糖、尼古丁吸入剂、尼古丁鼻喷雾剂和尼古丁贴剂）是有效的，在无禁忌证的情况下应给予其中至少一种药物
- 戒烟的经济激励项目可能有助于戒烟
- 烟草依赖治疗是具有成本效益的干预措施

参考文献： The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. *JAMA* 2000; **283**(24): 3244-54

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

与自主戒烟策略相比，由医生和其他专业医护人员提供的咨询更能显著提高戒烟率[575]。即便是短暂的（3 分钟）咨询敦促吸烟者戒烟也能提高戒烟率[575]。

在慢阻肺病患者中，一项网络荟萃分析显示，单独的戒烟咨询有优于常规治疗的趋势[576]。另一项研究报告称，常规治疗的持续一年戒烟率为 1.4%，最低限度咨询（< 90 分钟）为 2.6%，强化咨询（≥ 90 分钟）为 6%，强化咨询联合药物治疗为 12.3%[566]。然而，关于更强化的个体化咨询与药物治疗相结合是否更有效，仍然存在争议[576]。

室内外空气污染

减少室内外空气污染物暴露需要结合公共政策、当地和国家政策资源、文化变迁以及对个体患者采取的 保护措施。减少生物燃料的烟雾暴露是降低全球慢阻肺病患病率的一个关键目标。使用有效通风、无污染烹饪灶和类似的干预是可行的，应予以推荐[9,10]。

职业性暴露

并无研究证实减少职业性暴露的干预措施是否也能减轻慢阻肺病的负担，但仍应建议患者尽可能避免持续暴露于潜在刺激物，例如粉尘、烟雾和气体。

气候变化与慢阻肺病

气候变化增加了极端天气事件（如热浪、严寒天气、洪涝、干旱、飓风、雷暴、野火及沙尘暴）的发生频率、强度及其地理分布范围。全球各地区在热浪期间[577-583]以及寒冷天气时[584-587]，超额死亡人数均有研究报道。流行病学研究证实，暴露于极端高温（而非中度高温）与死亡风险增加显著相关，[588-590]且极端高温对死亡率的影响会随着高温持续时间的延长而进一步加重[591]。特定健康影响对应的温度阈值具有地域特异性：在极端高温罕见的大城市及寒冷地区，高温的影响更为显著；而在不习惯低温的温暖地区，气温下降的影响则更为突出[584,590]。高温的影响亦随大气湿度和空气污染水平的变化而不同[578,592,593]。

多项人群研究一致表明，慢阻肺病患者暴露于高温或寒冷环境时死亡风险均会增加[594-596]，且寒冷导致的死亡风险高于高温[597,598]。除对死亡率的影响外，较高的室外温度与慢阻肺病患者住院风险升高相关[596,599-601]，而较低的室外温度则与急性加重风险增加相关[602]。

多数研究探讨了室外气温对慢阻肺病患者死亡率和发病率的影响；然而，许多患者（尤其是病情较重者）大部分时间处于室内。即便室外条件相似，不同住宅的室内温度和湿度也存在显著差异，其受建筑类型、隔热性能、供暖设施、遮阳装置及通风状况的影响，也与社会经济因素（如支付供暖费用的能力）及行为因素（如烹饪和洗浴习惯）相关[603-605]。室内温度常高于室外，热浪期间亦是如此[606,607]，且较高的室内湿度会通过阻碍自然蒸发散热，加剧高温的不利影响。在寒冷时期，老旧房屋、缺乏供暖系统或取暖成本较高的住宅，其室内温度通常较低[608]。即使具备供暖条件，慢阻肺病患者夜间可能不开启卧室暖气，甚至在冬季也会整夜开窗[609,610]。

针对慢阻肺病个体患者的研究表明，较高的室外温度与呼吸困难加重相关[611]，尤其是在患者外出活动当日[612]。较高的室内温度与症状加重及短效 β_2 受体激动剂（SABA）使用增加相关[612]，而较低的室内和室外温度则与咳嗽和痰量增多、SABA 使用增加以及第 1 秒用力呼气容积（FEV_1）下降相关[609,611-613]。在秋、冬、春三季（室外平均最低气温 2.9°C，最高气温 10.1°C）期间，每日逗留室内温度≥21°C 至少达到 9 小时的患者，其健康状况更佳[614]。

天气对空气质量也有显著影响。臭氧水平与温度高度相关，因为臭氧的生成依赖于高温和阳光照射[615]，此外，空气污染物的生成和扩散可能受到局地风向、太阳辐射和降水模式的影响，尤其是在城市地区[616]。部分研究显示，高温与空气污染暴露对普通人群的全因死亡率及住院率具有协同作用[596,617,618]。然而，也有研究显示二者之间不存在交互作用[619,620]。低温与臭氧浓度对普通人群的协同效应已在部分国家（如中国及香港地区）得到证实[621,622]，但其他地区的研究并未发现此关联[594,617]。尽管室外高温与污染对呼吸系统结局的交互影响的相关研究尚不广泛，但对此现有证据存在矛盾[596,623,624]。已有多项研究关注污染与温度在慢阻肺病患者中的交互影响。研究显示，在低温或冬季，污染物对慢阻肺病患者住院和急诊就诊的影响似乎更大[625-628]。室外空气污染物（包括 PM2.5、NO_2 和臭氧）似乎未加剧室外温度对症状的影响[629]。然而，较高的室内温度对症状的有害作用，会因室内 PM2.5 和 NO_2 浓度升高而增强[629]。关于温度与污染物对慢阻肺病患者症状及急性加重交互作用的研究结论不一，部分原因可能在于个体行为差异对暴露水平的影响，例如避免外出、开窗通风以及使用空调等。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

高温与低温暴露对慢阻肺病产生不利影响的具体机制尚未完全明确。然而，基于现有证据显示极端温度与发病率及死亡率存在关联，对于生活在温带及寒冷气候的慢阻肺病患者，应遵循世界卫生组织（WHO）建议[630]，确保寒冷天气期间卧室温度维持在 18℃以上。在热浪及高温期间，患者应按照 WHO 的建议[631]，保证充足水分摄入，避免暴露于高温环境，并尽量将居住空间温度保持在 32℃以下、睡眠空间温度保持在 24℃以下。此外，预先识别并管理心血管合并症对于减少不良结局亦至关重要。

吸入装置在碳足迹方面存在显著差异，这取决于其是否含推进气体、材质、制造和运输方式以及是否可重复使用或回收利用。患者对吸入器的选择、正确操作及处置方式，均可能对全球变暖和气候变化产生重要影响。同样，医疗照护模式也应考量医疗设施的环境影响以及患者旅行时的就医需求。

疫苗接种

慢阻肺病患者应依据当地相关指南接种所有推荐的疫苗（**图 3.6**）。

流感疫苗

建议所有年龄≥6 个月且无禁忌证者常规每年接种流感疫苗，并应优先覆盖慢阻肺病等慢性病患者群体[632]。流感疫苗接种可减少慢阻肺病患者发生严重疾病（如需住院治疗的下呼吸道感染）[633]、卒中[634]以及死亡的风险[635-638]。目前仅有少数研究评估了疫苗对急性加重的影响，结果显示与接种安慰剂相比，接种流感疫苗的受试者急性加重次数显著减少[635]。建议接种灭活疫苗或减毒活疫苗[639]，因其对老年慢阻肺病患者更为有效[640]。美国疾病控制中心（CDC）建议，高剂量灭活流感疫苗（HD-IIV3）和佐剂灭活流感疫苗（aIIV3）可作为老年人流感疫苗接种的适宜选择[632]。一项基于人群的研究结果显示，慢阻肺病患者（尤其是老年人）在接种流感疫苗后很多年内缺血性心脏病的风险都降低[641]。急性心力衰竭住院患者接种流感疫苗可提高生存率，并降低随后 12 个月内再次住院的可能性[642]。接种流感疫苗出现的不良反应通常轻度且短暂。

肺炎球菌疫苗

肺炎球菌疫苗，包括肺炎球菌结合疫苗（PCV21、PCV20、PCV15 或 PCV13）和肺炎球菌多糖疫苗（PPSV23），适用于所有年龄≥50 岁的成人，以及 19~49 岁且存在基础疾病者，如慢性肺疾病（包括慢阻肺病、肺气肿、囊性纤维化和哮喘）或接受实体器官移植等的成人[643]。PCV21[643] 覆盖了 PCV20 未包含的 11 种独特血清型；值得注意的是，许多成人疾病病例是由其他 FDA 批准的肺炎球菌疫苗未覆盖的血清亚型所引起的[644]。对于这些年龄段的成人，如果其既往从未接种过肺炎球菌结合疫苗，或既往肺炎球菌疫苗接种史不详，则普遍推荐接种肺炎球菌疫苗。当前推荐方案为：对符合疫苗接种指征的成人，可先接种 PCV13 或 PCV15 后再接种 PPSV23，或接种一剂 PCV20[645]，亦可接种一剂 PCV21[643]（**图 3.6**）[645,646]。我们建议慢阻肺病患者优先接种 PCV20 或 PCV21。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病患者的疫苗接种

图 3.6

慢阻肺病患者应根据当地相关指南，接种所有推荐的疫苗：

- 每年接种流感疫苗**（B 级证据）**
- 根据 WHO 和 CDC 的最新建议，接种 SARS-CoV-2（COVID-19）疫苗**（B 级证据）**
- 推荐接种一剂 21 价肺炎球菌结合疫苗（PCV21）或一剂 20 价肺炎球菌结合疫苗（PCV20）**（B 级证据）**。接种肺炎球菌疫苗已被证明可降低慢阻肺病患者社区获得性肺炎和急性加重的发生率**（B 级证据）**
- CDC 建议 50 岁以上和/或患有慢性心脏病或肺病的个体接种呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗**（A 级证据）**
- CDC 建议青春期未接种 Tdap 疫苗的慢阻肺病患者接种 Tdap（dTap/dTPa）疫苗，以预防百日咳、破伤风及白喉**（B 级证据）**
- CDC 建议年龄>50 岁的慢阻肺病患者接种带状疱疹疫苗，以预防带状疱疹**（B 级证据）**

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

有关 PPSV 和 PCV 对慢阻肺病患者影响的具体数据较为有限[647]。一项关于慢阻肺病患者接种疫苗的系统综述纳入了 12 项随机研究，观察到接种多价肺炎球菌疫苗可显著预防社区获得性肺炎，但是并无证据表明接种疫苗可降低确诊肺炎球菌肺炎的风险，后者相对罕见。接种疫苗可降低慢阻肺病急性加重的可能性，中等质量的证据表明，慢阻肺病患者可从接种肺炎球菌疫苗中获益。但没有足够的证据来比较不同类型的肺炎球菌疫苗[648]。已证明 PPSV23 可降低 65 岁以下、FEV_1 预测值< 40%的慢阻肺病患者社区获得性肺炎或合并症（尤其是心脏合并症）的发生率[649]。在慢阻肺病患者接种疫苗后的两年内，PCV13 显示出至少与 PPSV23 相同或更高的免疫原性[650]。在一项大型 RCT 中，PCV1 对 65 岁以上成人预防疫苗覆盖范围内的社区获得性肺炎（45.6%）和疫苗覆盖范围内的侵袭性肺炎球菌疾病（75%）显示出显著疗效，且疗效至少持续 4 年[651]。PCV20 可覆盖多达 58%导致成人侵袭性疾病的菌株，而 PCV21 的覆盖率可高达 84%[644,646]。

一项为期 5 年的随访队列研究比较了 PPSV23 和 PCV13 在慢阻肺病患者中的有效性。尽管两种疫苗在接种后第一年的临床疗效相当，但 PCV13 在 5 年随访期间能够维持临床有效性。在疫苗接种后第 5 年，PPSV23 组 47%的患者有肺炎记录，而在 PCV13 组中这一数据仅为 3.3%（p<0.001）。两者在减少慢阻肺病急性加重方面也有类似的结果[652]。

在成人免疫接种计划中，肺炎球菌疫苗可与流感疫苗同时接种。研究已证实，联合接种（如 PCV15 或 PPSV23 与季节性四价流感疫苗［Fluarix］、PCV20 与佐剂季节性四价流感疫苗［Fluad］）具有良好的免疫原性和安全性[653]。

呼吸道合胞病毒疫苗

据 CDC 估计，在美国 RSV 导致每年约 60,000~160,000 例老年人住院治疗和 6,000~10,000 例老年人死亡[654,655]。成人感染呼吸道合胞病毒不仅可能对呼吸系统产生显著影响，还可能累及其他器官。在一项涵盖五个 RSV 流行季节的横断面研究中，在年龄≥60 岁因 RSV 感染住院的成人中，近四分之一患者出现急性心脏事件（最常见为急性心力衰竭），其中每 12 位患者中就有 1 人（8.5%）无明确基础心血管疾病史但仍发生心脏事件[656]。根据英国的一项报告，RSV 与 8.7%的门诊慢阻肺病急性加重病例相关[657]。

美国免疫实践咨询委员会（ACIP）和欧盟委员会建议，50 岁及以上成人可接种以下 RSV 疫苗：双价预融合 F 蛋白疫苗[658]、佐剂预融合 F 蛋白疫苗[659]以及 mRNA RSV 疫苗[660] 。对于年龄≥ 75 岁成人，若既往未接种过 RSV 疫苗，建议普遍接种。对于 50~74 岁成人，若存在危险因素或其他可能增加重度 RSV 疾病风险的指征，如患有慢性心脏或肺部疾病、免疫功能低下，或居住在疗养院/长期照护机构，则建议接种[645]。随访研究显示，在连续三个 RSV 流行季节中，单剂佐剂预融合 F 蛋白疫苗对≥60 岁受试者可有效预防 RSV 相关疾病[661,662]。在其他研究中，RSV 疫苗接种可降低 RSV 相关住院的风险[663,664]。CDC 发布的报告已证实，RSV 疫苗接种具有良好的安全性[665]。RSV 疫苗可在同一次就诊中与其他成人疫苗同时接种[666]。

其他疫苗

慢阻肺病患者感染百日咳的风险显著增高[667]。因此，CDC 建议，对于青春期未接种 Tdap 疫苗的慢阻肺病成人患者，应接种 Tdap 疫苗（亦称 dTaP/dTPa），以预防百日咳、破伤风及白喉，并建议常规接种带状疱疹疫苗[645]。

慢阻肺病患者应按照国家建议接种 COVID-19 疫苗[645,668]。COVID-19 疫苗对因感染 SARS-CoV-2 需要住院、ICU 收治或急诊/急救门诊处置的患者具有高效保护作用，也包括慢性呼吸系统疾病患者[190,669]。

教育与自我管理

教育、自我管理与整合性照护

患者“教育”通常以提供者提供信息和建议的形式进行，并假设患者的认识水平会导致行为改变。尽管提高患者认识水平是改变行为的一个重要步骤，但说教式的小组学习课程不足以提高自我管理技能。戒烟、正确操作吸入装置、急性加重的早期识别、决策制定和付诸行动、何时寻求帮助、手术干预和考虑预立医疗意愿等问题，采用自我管理干预的措施处理效果更好。根据患者具体问题，围绕增强长期功能和采纳正确健康行为的个体化教育和培训可能会使患者获益更多。这些都是通过自我管理达成的。

教育

患者可接受个人和/或小组教育。在小组会议期间，患者可对项目内容进行积极、参与式的学习。在一对一的互动中，应使用激励性的沟通方式，因为此种方式可促使患者为自身健康和生活幸福负起责任，而医生和其他医护专业人员仅在患者行为改变过程中充当指导者。

适用于教育项目的主题包括：戒烟、慢阻肺病的基础科普、一般治疗方法和特定医学治疗内容（呼吸疾病药物和吸入装置）、有助于减轻呼吸困难的策略、关于何时寻求帮助的建议、急性加重期间的决策以及预立医疗意愿和临终问题。这些教育信息的强度和内容取决于患者疾病的严重程度，但尚不清楚教育在肺康复后病情改善中的具体作用[670]。这段描述提供了“自我管理支持/指导”的暗示，它是指医务人员为使患者具备有效自我管理疾病所需的知识、信心和技能而使用的策略、技术和技能。但患者围绕自身需求、偏好和个人目标以及急性加重的评价和风险评估应在自我管理教育计划做到个体化设计。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

自我管理

医护专业人员提供的自我管理教育和指导应构成医疗照护提供系统中“长期照护方案”的主要组成部分。

自我管理干预措施旨在激励、吸引和指导患者积极调整其健康行为并掌握技能，以便对慢阻肺病实现更好的日常管理[671]。医生和医务人员需要超越单纯的教育/咨询（说教）方法，帮助患者学习和采用可持续的自我管理技能。建立知识和技能是患者愿意持续积极地配合治疗的基础。重要的是要认识到，仅依靠患者教育并不能改变患者行为，甚至不能激发患者的积极性，并且对改善运动表现或肺功能也无作用[672,673]，但它可在提高技能、应对疾病的能力和健康状况方面发挥作用[674]。

整合性照护

慢阻肺病是一种复杂的疾病，需要多方医疗照护人员的密切配合。原则上，使用规范的结构化方案来决定如何开展每个部分应该会使医疗照护更加高效且有效，但关于这方面的证据存在分歧。

慢阻肺病的药物维持治疗

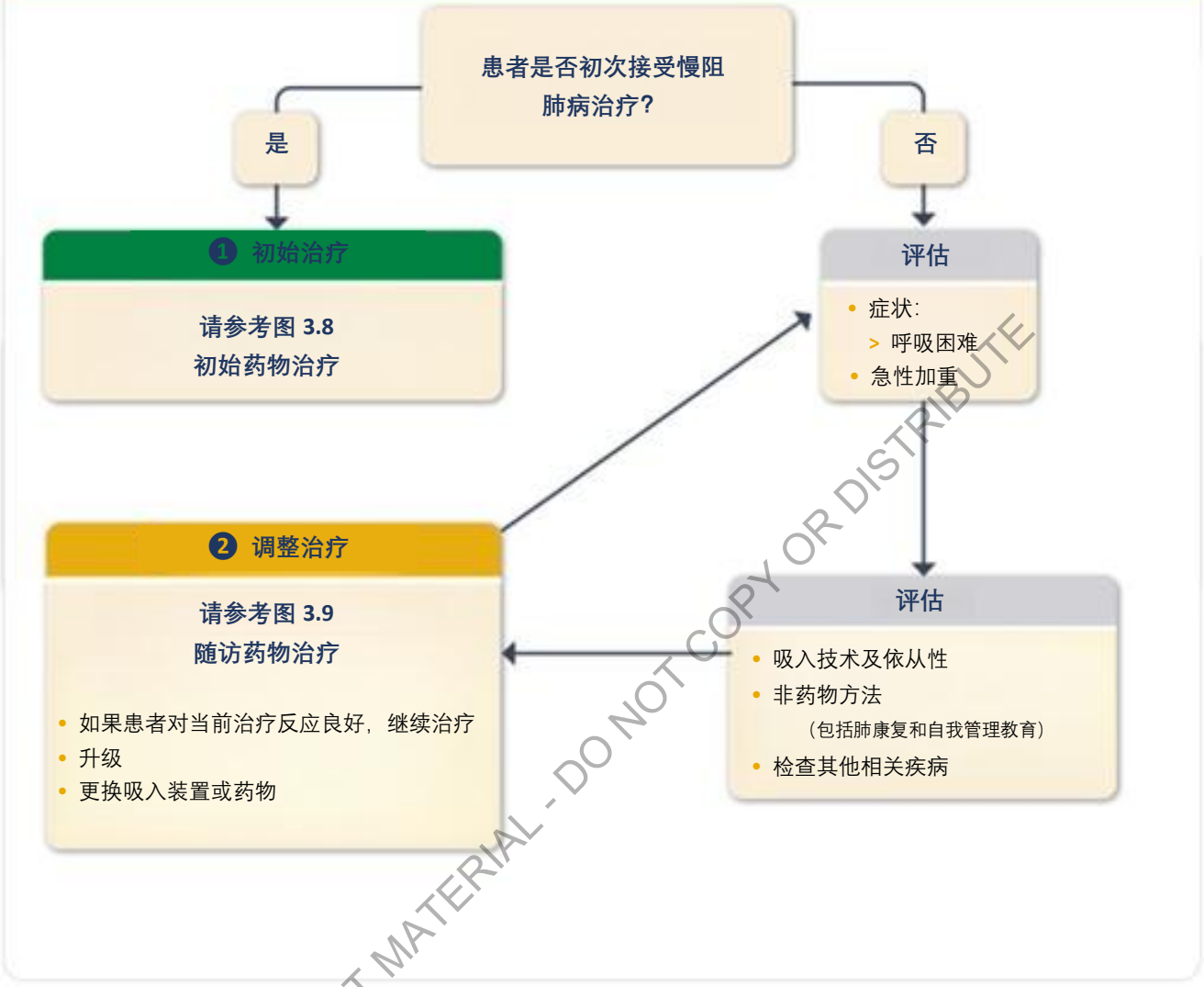
我们建议基于症状和急性加重风险水平给予个体化初始治疗方案。治疗方案可根据主要症状（可治疗特征）如呼吸困难和运动受限的存在，以及维持治疗期间持续发生的急性加重来逐步升级。比较 LABA +ICS 与 LABA 或三联吸入疗法（LABA +LAMA+ICS）与 LABA +ICS 或 LABA +LAMA 的研究证实，在过去一年中经历 1 次中度或重度急性加重的患者中，添加 ICS 可显著降低急性加重率。这一建议源自多项随机对照试验（RCTs）生成的证据。观察性和干预性研究提示，1 次中度或重度急性加重会增加后续事件的风险；若事件更频繁或更严重，该风险将进一步增加[467,492,675,676]。我们的治疗建议旨在支持临床医生的决策；同时结合了基于临床经验的专家意见。

图 3.7 概述了诊断与管理闭环流程。**初始药物治疗**应根据患者 GOLD 分组（**图 3.8**）确定。医生应为患者提供呼吸困难自我管理及压力管理的指导与随访，并制定书面行动计划。无论是否存在慢阻肺病，均应按照特定指南管理合并症（**第 5 章**）。**随访药物治疗**应根据患者复诊时的症状（呼吸困难或急性加重）进行调整（**图 3.9**）。

COPYRIGHT MATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病的诊断与管理闭环

图 3.7

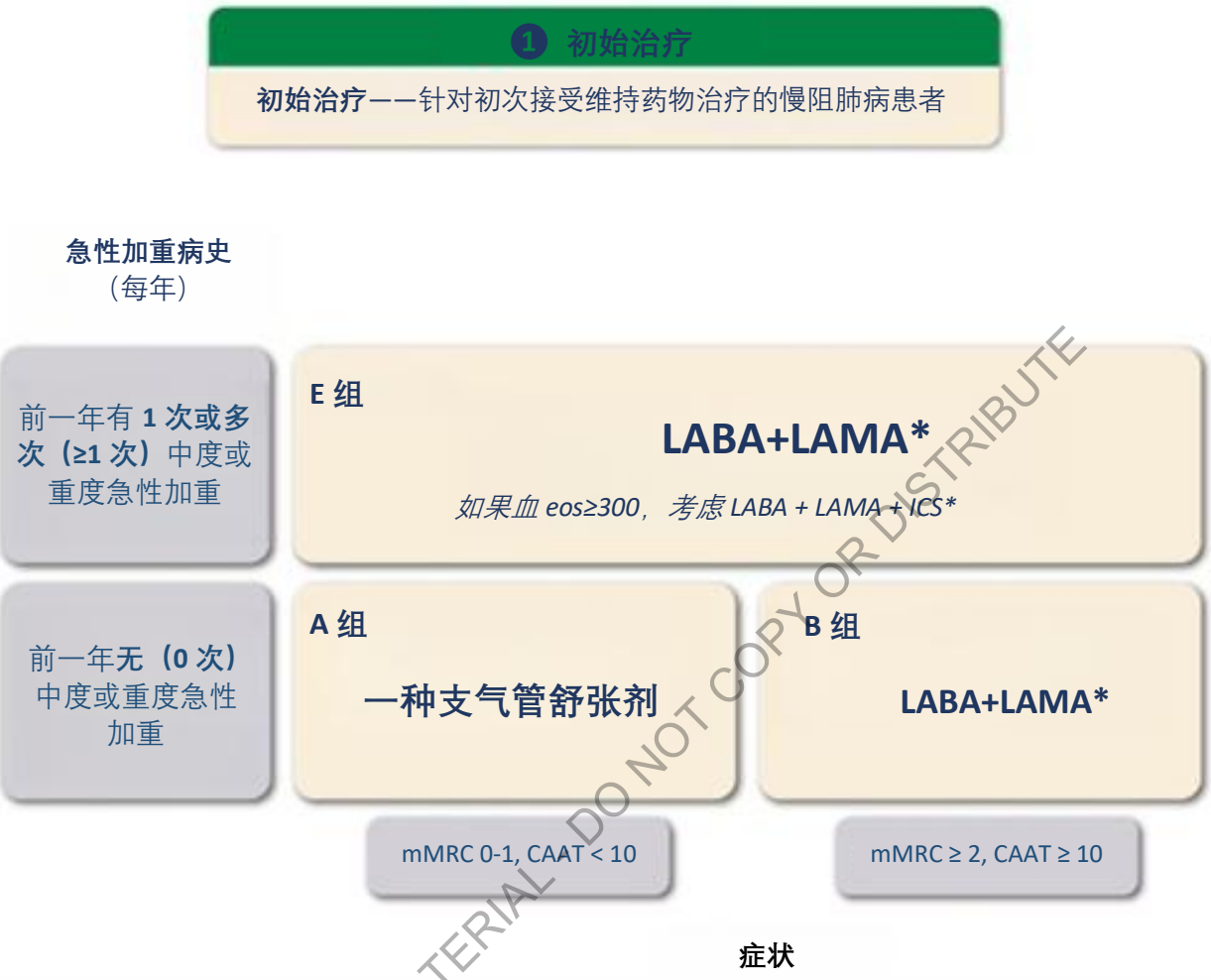


COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

初始药物治疗

图 3.8



* 单吸入器疗法可能比多吸入器更方便有效；单吸入器可提高治疗依从性。

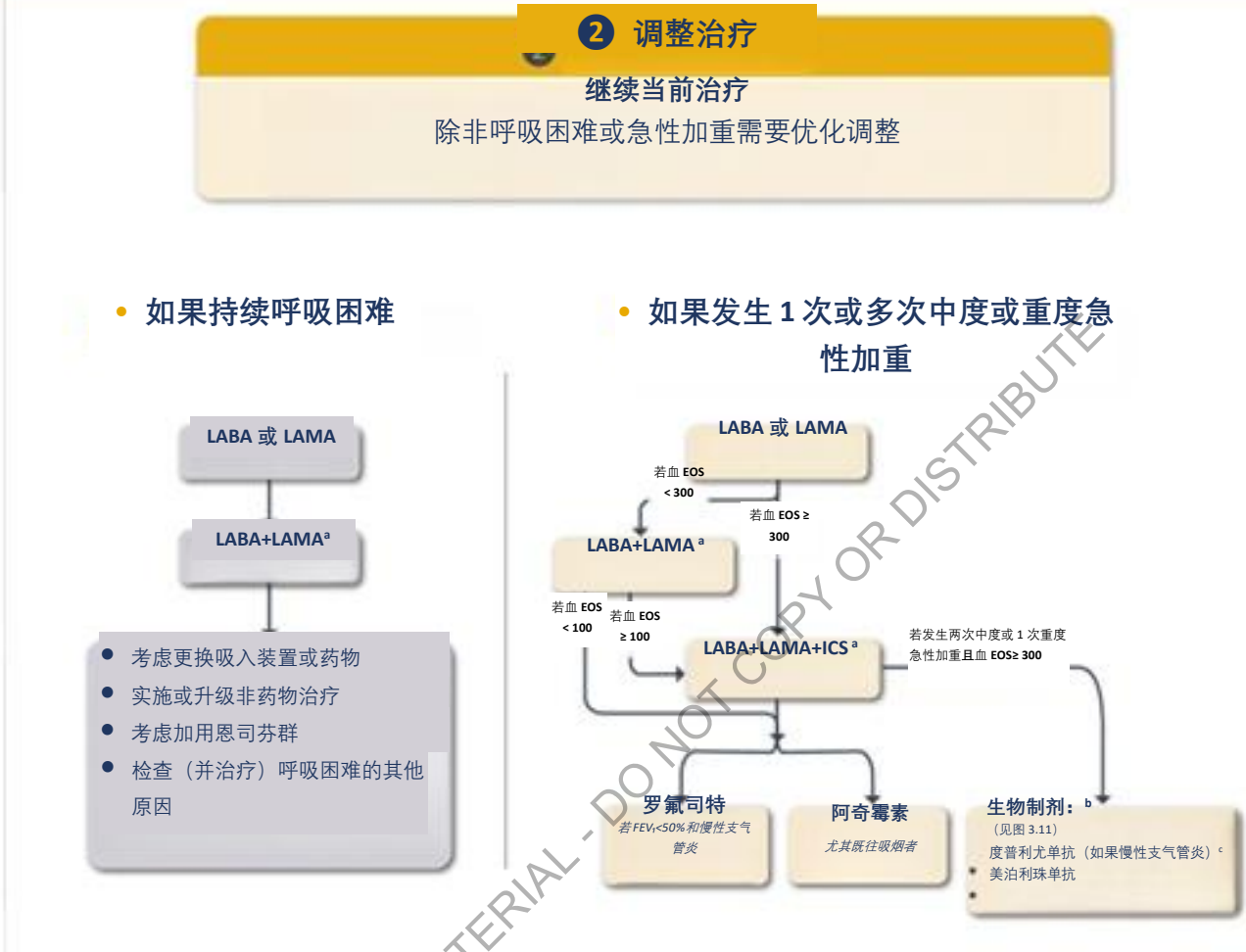
急性加重指每年急性加重的次数；eos：每微升细胞中的血嗜酸性粒细胞计数；mMRC：改良英国医学研究委员会呼吸困难问卷；CAAT™：慢性气道评估测试 ™。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

随访药物治疗

图 3.9



[a] 单吸入器疗法可能比多吸入器更方便有效；单吸入器可提高治疗依从性。

[b] 按在美国的批准顺序列出。

[c] 在筛查前一年内报告有 3 个月慢性支气管炎（慢性咳嗽）病史，无其他已知原因。

如果存在肺炎或其他显著副作用，考虑对 ICS 进行降级。如果血嗜酸性粒细胞 ≥ 300 个/μL，ICS 降级更可能与病情加重相关。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

患者应在适当的时间间隔后（病情较重的患者间隔时间较短，病情较轻的患者间隔时间较长）进行复查，并评估其当前的症状水平（使用 CAAT™或 mMRC 评分）和病情加重频率。应评估治疗效果及可能的不良反应，并重新评估合并症。

应定期检查吸入装置使用技术、治疗依从性（包括药物与非药物干预）、吸烟状况及持续存在的危险因素暴露情况。应鼓励患者进行体育锻炼，对重症患者需评估转诊进行肺康复的必要性。氧疗需求、无创通气支持、肺减容术及姑息治疗方案需个体化评估，并相应更新行动计划。肺量计检查应至少每年复测 1 次。若患者已接受支气管舒张剂治疗，检查时无需中断用药。

我们不再提及哮喘与慢阻肺病的重叠，而是强调哮喘与慢阻肺病是两种不同的疾病，尽管它们可能具有某些可治疗的共同特征和临床表现（如嗜酸性粒细胞增多、一定程度的可逆性）。单个患者可能同时患有哮喘与慢阻肺病。若怀疑合并哮喘诊断，药物治疗应主要遵循哮喘诊疗指南。

初始与随访药物治疗的方案

有关这些建议所依据的证据的更多信息将在**附录 3"证据概述：药物治疗"**中提供。

初始药物治疗方案

根据 ABE 方案对症状和急性加重风险进行个体化评估，并考虑血嗜酸性粒细胞计数后，慢阻肺病药物治疗的**启动**建议如**图 3.8** 所示。该方案旨在提供临床指导。目前尚无高质量证据（如随机对照试验）支持对初次诊断慢阻肺病患者实施初始药物治疗策略。

A 组

- A 组的所有患者都应根据支气管舒张剂治疗对呼吸困难的疗效给予治疗。可选用短效或长效支气管舒张剂。如果条件允许且价格可承受，长效支气管舒张剂是首选，但极少数呼吸困难的患者除外。

- 如果有证据表明有效，应继续使用。

B 组

- 治疗应从 LABA+LAMA 组合开始。一项随机对照试验显示，在研究前一年内中度急性加重不超过 1 次且 CAAT™≥10 的患者中，LABA+LAMA 在多个终点方面优于 LAMA[677]。因此，如果在可用性、成本和副作用方面无特殊情况，LABA+LAMA 是推荐的初始药物选择。

- 如果认为 LABA+LAMA 组合不适用，则没有证据推荐在这一组患者中使用某一类长效支气管舒张剂（LABA 或 LAMA）作为初始症状缓解方案。对于个体患者，选择应取决于患者对症状缓解的感知。

- B 组患者可能伴有其他疾病，这些疾病可能会加重其症状并影响预后，如果存在这些可能性，应根据国家和国际指南进行调查和治疗[678,679]。

E 组

- 一项 Cochrane 系统综述和网络荟萃分析比较了双联治疗与单用长效支气管舒张剂，结果显示 LABA+LAMA 组合是减少急性加重的治疗组的最优方案[680]。因此，如果在可用性、成本和副作用方面无特殊情况，LABA+LAMA 是 E 组患者初始治疗的首选。

- 不建议对慢阻肺病患者采用 LABA +ICS 联合给药。如果有 ICS 治疗指征，则首选 LABA+LAMA+ICS，因为已证明该方案优于 LABA+ICS [467,492]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

- 如果嗜酸性粒细胞计数≥300 个/μL，考虑将 LABA +LAMA+ICS 作为 E 组的初始治疗（实用建议）。如本章后面所述，ICS 对急性加重预防的影响与嗜酸性粒细胞计数相关（**图 3.10**）。尚未有文献提供直接数据阐述初次诊断患者开始三联疗法的关联。然而，根据现有针对正在接受治疗的患者进行的研究数据，为考虑将该治疗方案作为嗜酸性粒细胞计数高（≥300 个细胞/μL）患者的初始治疗提供了合理依据。

- 若慢阻肺病合并哮喘，应按哮喘患者标准进行治疗。在此情况下，必须使用 ICS。

应为所有患者开具急救性短效支气管舒张剂以实现症状即时缓解。

随访药物治疗方案

在实施治疗后，应重新评估患者是否达到治疗目标，并识别可能影响治疗成功的障碍因素（**图 3.7**）。在评估患者对治疗启动的反应后，方案可能需要进行调整。

这一过程遵循"先***回顾评估***，必要时再***调整***"的原则（**图 3.7**）：

- **回顾**
  - 回顾症状（呼吸困难）及病情加重风险（既往病史、血嗜酸性粒细胞计数）。
- **评估**
  - 评估吸入器使用技术及用药依从性，并评估非药物干预措施的作用（本章后续章节将详细讨论）。
- **调整**
  - 调整药物治疗方案，包括升级或降级。可考虑更换吸入器型号或同类药物（例如改用其他长效支气管舒张剂）。任何治疗方案变更均需重新***评估***临床反应，包括不良反应。

针对**随访**治疗制定了独立的管理方案，其核心依据是两个关键的可干预指标：持续性呼吸困难和急性加重的发生（**图 3.9**）[453,681-683]。这些随访治疗建议旨在为患者在维持治疗过程中提供便利，无论是在初始治疗后早期还是经过多年随访后。建议内容整合了临床试验证据，并采用外周血嗜酸性粒细胞计数作为生物标志物，以指导预防急性加重的 ICS 治疗方案（关于血嗜酸性粒细胞计数作为 ICS 疗效预测指标的详细信息，请参阅**附录 3**）。

图 3.9 展示了基于现有疗效与安全性数据的建议升级与降级策略。治疗升级的反应应始终进行评估。对于需要考虑治疗调整（特别是降级）的患者，应实施严密的医疗监护。我们充分认识到，治疗升级尚未经过系统性验证；降级试验也较为有限，且仅包含 ICS。本随访药物治疗方案（**图 3.9**）适用于所有已接受维持治疗的患者，**无论其初始治疗时分配的 GOLD 分组如何**。若初始治疗反应良好，则维持现有方案；若效果不佳：

- 评估用药依从性、吸入器使用技巧及可能存在的合并症。
- 应针对每位患者评估是否需优先控制呼吸困难/活动受限或预防病情进一步恶化。需确定主要治疗目标（呼吸困难或急性加重）。
  - 若需同时控制急性加重和呼吸困难，则采用急性加重治疗路径。
- 若需调整治疗方案，则选择相应的呼吸困难治疗方案（**图 3.9** 左栏）或急性加重治疗方案（**图 3.9** 右栏）。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

- 识别与患者当前治疗方案对应的方框，并遵循建议的方案。

呼吸困难

- 对于***支气管舒张剂***单药治疗后仍有持续呼吸困难或运动受限的患者[684]，建议使用 LABA 联合 LAMA。

- 如果增加第二种长效支气管舒张剂后症状未改善，我们建议：

  - 考虑更换吸入器或药物。
  - 实施或升级非药物治疗（如肺康复）。
  - 如果药物可及，考虑增加恩司芬群。

- 在所有阶段，应调查并恰当治疗由其他原因（非慢阻肺病）引起的呼吸困难。吸入技术及依从性应被视为导致治疗反应不足的原因，同时还应考虑康复治疗。

急性加重

- 对于***支气管舒张剂***单药治疗后出现急性加重的患者，建议升级为 LABA+LAMA。

- 对于 **LABA+LAMA** 治疗后出现中度或重度急性加重的患者，我们建议升级为 **LABA+LAMA+ICS**（**图 3.10**）。在血嗜酸性粒细胞计数≥100 个细胞/μL 时，可观察到添加 ICS 后的有益反应，且嗜酸性粒细胞计数越高，反应越显著[467]。

- 如果接受 **LABA+LAMA** 治疗且嗜酸性粒细胞计数< 100 个细胞/μL 的患者仍有急性加重，可考虑以下选项：
  - 对于目前不吸烟的患者，可考虑加用阿奇霉素[685,686]。决策时应考虑耐药菌的发生风险。
  - 对于 FEV_1< 50%、有慢性支气管炎症状及既往急性加重导致住院史的患者，可考虑加用罗氟司特[687-689]。

- 如果接受 **LABA+LAMA+ICS**（或嗜酸性粒细胞计数< 100 个细胞/μL）治疗的患者仍有急性加重，可考虑以下选项：
  - 对于血嗜酸性粒细胞计数≥ 300 个细胞/μL 的患者，可考虑加用度普利尤单抗（若为慢性支气管炎）或美泊利珠单抗（无论是否为慢性支气管炎）（**图 3.11**）[681,682,690,691]。
  - 对于目前不吸烟的患者，可考虑加用阿奇霉素[685,686]。决策时应考虑耐药菌的发生风险。
  - 对于 FEV_1< 50%、有慢性支气管炎症状及既往重度急性加重史的患者，可考虑加用罗氟司特[687-689]。

- 接受 **LABA+LAMA+ICS** 治疗的患者不应撤除 ICS 成分，除非开始使用 ICS 的原因不恰当，对 ICS 无应答或出现显著的副作用或严重/复发性肺炎。应考虑停用 ICS 的风险和获益。如果血嗜酸性粒细胞≥ 300 个细胞/ μL，降级更可能与急性加重的发生有关[692,693]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

启用 ICS 治疗时需考虑的因素

图 3.10

在长效支气管舒张剂中加入 ICS 时需要考虑的因素：
（请注意，考虑撤出 ICS 时，不同情况的不同方案）

强烈支持	存在慢阻肺病急性加重住院史#
	每年发生≥2 次慢阻肺病中度急性加重#
	血嗜酸性粒细胞计数≥300 个细胞/μL
	存在哮喘病史或哮喘合并症
考虑使用	每年发生 1 次慢阻肺病中度急性加重#
	血嗜酸性粒细胞计数 100-300 个细胞/μL
反对使用	反复发生肺炎事件
	血嗜酸性粒细胞计数<100 个细胞/μL
	存在分枝杆菌感染史

尽管已接受适当的长效支气管舒张剂维持治疗（参见图 3.8 & A3.1 中的推荐）；* 请注意，血嗜酸性粒细胞应被视为一个连续变量；文中列出的数值仅为近似阈值；嗜酸性粒细胞计数可能会出现波动。

改编自并获© ERS 2019 许可使用： *《欧洲呼吸杂志》52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018, 出版于 2018 年 12 月 13 日*

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病治疗中使用生物制剂的证据支持

图 3.11

药物/随机对照试验*	关键入组标准 [a]	年化中/重度急性加重率	肺功能改善（吸入支气管舒张剂前 FEV_1）[d]	生活质量改善（SGRQ）
度普利尤单抗 (300 mg/2 周)				
BOREAS[1] (n=939)	FEV_1 post-BD 30-70% 慢性支气管炎 [b] eos ≥ 300 (筛查)	RR 0.70; P < 0.001	83mL; P < 0.001 (95% CI: 42, 125)	-3.4; P = 0.002 (95% CI: -5.5, -1.3)
NOTUS[2] (n=935)	FEV_1 post-BD 30-70% 慢性支气管炎 [b] eos ≥ 300 (筛查)	RR 0.66; P < 0.001	62mL; P = 0.02 (95% CI: 11, 113)	-3.4[e] (95% CI: -5.8, -0.9)
美泊利珠单抗 (100 mg/4 周)				
METREO[3] (n=674)	FEV_1 post-BD 20-80% eos ≥ 150 (筛查)或 eos ≥ 300 (过去一年)	RR 0.80; NS	19mL; NS (95% CI: -29, 67)	-1.8; NS (95% CI: -4.5, 0.8)
METREX[3] (n=836)	FEV_1 post-BD 20-80% eos ≥ 150 (筛查)或 eos ≥ 300 (过去一年)[c]	RR 0.82; P = 0.04	-10mL; NS (95% CI: -54, 33)	0.2; NS (95% CI: -2.8, 3.2)
MATINEE[4] (n=804)	FEV_1 post-BD 20-80% eos ≥ 300 (筛查)且 eos ≥ 150 (过去一年)	RR 0.79; P = 0.01	-9.0mL; NS (95% CI: -60.1, 42.1)	-2.3; NS (95% CI: -4.6, 0.1)

* 药物按美国批准顺序排列。

由于各项试验纳入的患者人群不同，这些结果不能直接在不同试验间进行比较。

a：所有研究均揭露了在既往一年内接受吸入三联疗法期间发生急性加重的患者。
b：患者自报告后第一年内为期 3 个月的慢性支气管炎（慢性咳痰）病史，且无其他已知病因。
c：预定义的静脉血酸粒性粒细胞增多人群。
d：结果为 52 周时。
e：根据预定义敏感性分析检验显著性
NS：无统计学显著性；eos：血嗜酸性粒细胞（细胞数/μL）；SGRQ：圣乔治呼吸问卷；BD：支气管舒张剂；RR：风险比。

参考文献：[1]Bhatt et al. N Engl J Med 2023;389:205-214; [2]Bhatt et al. N Engl J Med 2024;390:2274-2283; [3]Pavord et al. N Engl J Med 2017;377:1613-1629; [4]Sciurba et al. N Engl J Med 2025;392:1710-1720.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

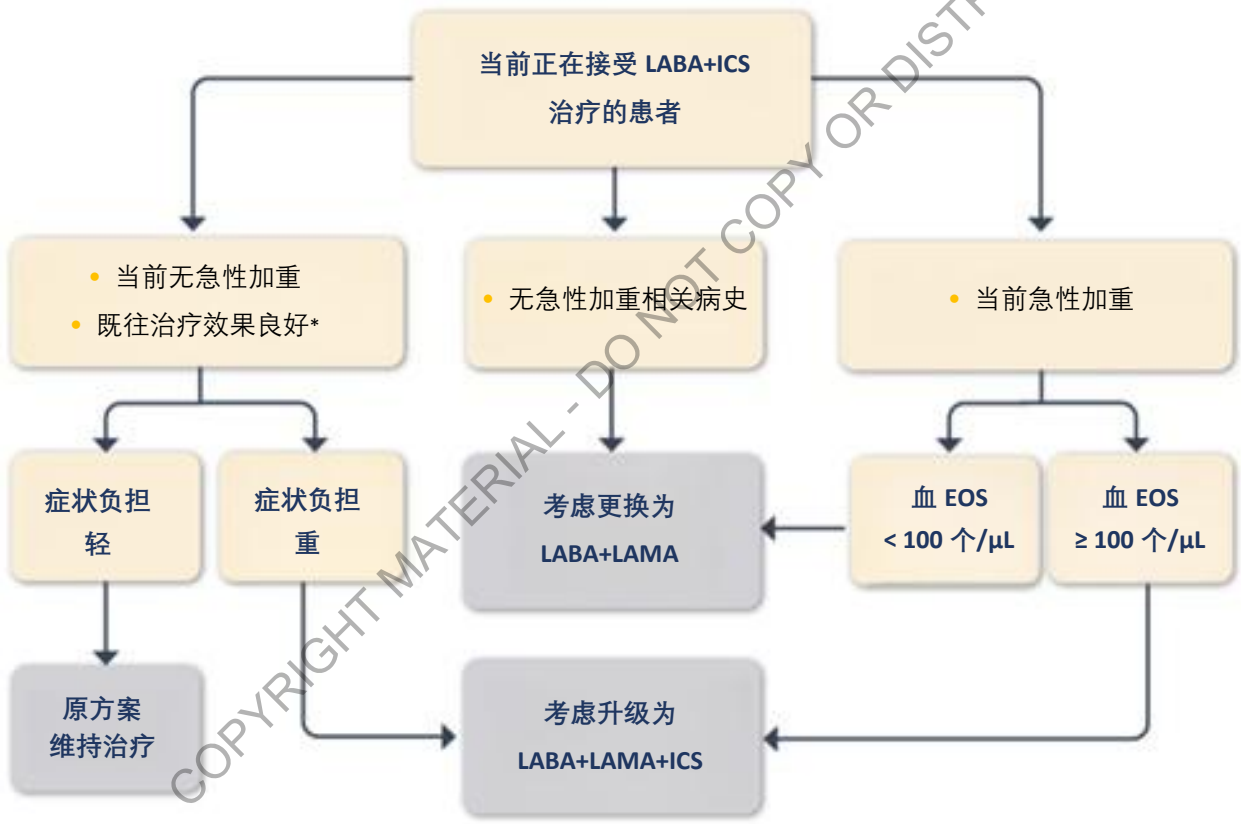
请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

接受 LABA+ICS 治疗的患者

▸ 如果慢阻肺病患者没有**哮喘特征**，无论出于何种原因，已经接受了 LABA+ICS 治疗，并且症状和急性加重得到良好控制，那么继续使用 LABA+ICS 是一个选择（**图 3.12**）。但是，如果患者有：

- **进一步急性加重**：如果血嗜酸性粒细胞计数≥ 100 个细胞/μL，则应将治疗升级为 LABA+LAMA+ICS，如果< 100 个细胞/ μL，则应转换为 LABA+LAMA[467,694]。
- **严重症状**：根据先前对 ICS 的治疗反应，转换为 LABA+LAMA 或 LABA+LAMA+ICS（**图 3.12**）[695]。

对于当前使用 LABA+ICS 治疗患者的治疗方案管理 图 3.12



* 患者既往有急性加重史并对 LABA+ICS 治疗有反应

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

吸入治疗管理

大多数用于治疗慢阻肺病的药物均为吸入剂。因此，合理使用吸入装置对于优化吸入治疗的获益-风险比至关重要。实现这一目标需要选择合适的装置、提供教育指导、定期检查吸入器使用情况，并在必要时调整教育内容与装置（**图 3.13**）。

药物吸入的关键要点

图 3.13

- 当患者通过吸入途径治疗时，吸入装置技术方面的教育和培训至关重要
- 吸入装置的选择必须因人而异，将取决于可及性、费用、处方医生，最重要的是根据患者的能力和偏好
- 开具装置处方时，必须提供指导并演示正确的吸入技术，以确保患者充分掌握吸入技术，并在每次随访时重新检查患者是否继续正确操作其吸入器
- 在得出当前治疗不足的结论之前，应评估吸入技术（以及治疗依从性）

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

目前有超过 30 种不同的吸入疗法，包含不同的支气管舒张剂（包括短效和长效）以及单独或组合使用的吸入性糖皮质激素（**图 A3.1**）。此外，还有超过 20 种不同的吸入装置可供选择[696]，包括雾化器、带或不带单向阀（VHC）/腔体状储雾罐的定量吸入器（pMDI）、呼吸触发式 MDI（BAI）、软雾吸入器（SMI）和粉雾吸入器（DPI）[697]。在多剂量 DPI 中，粉末被储存在储药器或单独的囊泡中[697]。关于吸入装置的更多信息，可以在 Asthma + Lung UK 的网站上找到[698]。

不同装置在尺寸和便携性上存在差异。它们在制备步骤数量[699]、装填或驱动所需力度[700]、给药时间、清洁维护需求以及有效使用所需的吸气动作[697]等方面也有所不同。增加步骤会降低使用便捷性，并减少患者正确操作吸入器的可能性[701]。不同装置之间的碳足迹可能存在相当显著的差异，这取决于它们是否含有抛射剂、由何种材料制成、如何制造和运输，以及是否可以重复使用或回收[702]。正确操作吸入器通过减少急性发作及其二氧化碳足迹（尤其是需要住院治疗时）对环境产生积极影响[702]。智能吸入器配备可检测使用日期和时间的传感器，部分还具备吸气流量和吸入量监测功能。这些功能可实时识别问题并提供反馈[703]，还能提供关于依从性和技术的客观数据[704,705]。

大于 5 μm 的颗粒最可能沉积在口咽部。对于向下呼吸道和肺部递送药物，颗粒大小（质量中位空气动力学直径）可以是细小的（2~5 μm）或超细的（< 2 μm），这会影响可吸入总分数（< 5 μm 的颗粒）以及药物沉积的数量和位置（超细颗粒更倾向于在外周沉积）[697]。吸入气流、气流加速和吸入量是患者成功将手持装置中的药物颗粒吸入下呼吸道的重要因素[697,706]。pMDI 和 SMI 需要缓慢而深长的吸气，而 DPI 则需要用力吸气。每种 DPI 都有独特的内部阻力，患者在吸气时必须在装置内产生湍流能量以将粉末分解为细小颗粒。处方医生应目视检查患者能否用力通过装置吸气，如有疑问，可客观检查吸入气流[707,708]或根据药物可用性和患者特征选择 pMDI+/-腔体状储雾罐/VHC 或 SMI。对于接受 DPI 维持治疗的患者，吸入峰流速不佳和吸入技术错误与更高的慢阻肺病相关医疗利用和成本相关[709]。

随机对照试验（RCTs）尚未证实某一装置/制剂的优越性，且在能够正确操作这些装置的患者中，亦无证据表明雾化治疗优于手持式装置[697]。然而，纳入这些试验的患者通常为掌握吸入技术并接受相关规范教育及随访的个体，因此可能无法反映常规临床实践。与使用多支吸入器相比，单支吸入器的固定剂量三联吸入联合疗法或可改善健康状况[710]。

正确操作给药装置的能力

每种装置均配有专用操作指南[697,698]。平均而言，超过三分之二的患者在使用吸入装置时至少会犯 1 次错误[711-714]。对这些患者的观察研究表明，尽管不同装置的吸入错误类型和发生错误的频率会因装置特性而异，但没有任何装置能免除对吸入技术进行讲解、演示和定期检查的必要性[715-721]。给药装置使用的主要错误涉及吸气流量、吸入持续时间、操作协调性、剂量准备、吸气前的呼气动作以及吸入剂量后的屏气等问题[722]。

患者正确操作吸入器的能力受其认知能力、手部灵活性与协调性、可达到的吸气流量、不同类型装置的使用以及既往吸入技术教育的影响[712,723]。随着年龄增长，吸入技术不当及装置使用错误更为常见[724]，但这可能主要归因于认知障碍或手部灵活性下降等混杂因素[725,726]。pMDI 需要足够的手部力量来启动吸入器，而 BAI 虽由吸气触发，但仍需启动动作，这需要一定程度的力量[700]。手部灵活性较差的患者可能难以完成 DPI 的装药操作，特别是当胶囊需从铝箔中取出、插入装置或给药前穿刺时[700]。震颤可能导致装置抖动并造成剂量丢失[727]。

如果怀疑患者不能正确操作 pMDI，应为其开具 VHC/腔体状储雾罐；然而，这些并非万能药，有证据表明，与单独使用 pMDI 相比，少数老年患者使用 pMDI 和 VHC 时发现它们更容易使用[728]。目前可用的 VHC 容量范围从< 50 mL 到 750 mL 不等[729]，但容量为 150 mL 至 250 mL 的 VHC 已被证明与大容量 VHC 同样有效[730]，并且更便于携带。除了减少因 pMDI 使用时协调性和吸气动作不佳引起的困难外，VHC 还能增加肺部沉积并减少咽部沉积，这对于减少含皮质类固醇 pMDI 引起的咽部念珠菌病风险尤为重要[697]。

装置包装中附带的说明书不足以对患者进行正确的吸入器使用指导。其他策略和工具（包括实体操作训练及视频或网络教育）已被证实可在短期内有效改善部分患者的吸入技术，但效果会随时间推移逐渐减弱[701]。采用“回教法”（要求患者演示装置使用方法）似乎特别有效[731]。药剂师、医生、物理治疗师和护士主导的干预措施[732]，以及非医务人员的指导[733]可改善慢阻肺病患者的吸入技术和用药依从性。与哮喘治疗类似，数字吸入器可能有助于提高慢阻肺病患者的用药依从性和吸入技术[734]。

吸入器选择

若患者当前正在接受吸入治疗且能正确操作现有装置，则新疗法应首选在同一装置中进行。若需更换装置（因患者使用现有装置不当或药物未提供同品种装置），应采用系统性迭代流程选择给药系统，并确保患者能够使用。

吸入器的选择需综合考虑药物可及性、装置特性、患者操作能力与偏好，以及医护专业人员对装置及其正确操作方法的掌握程度。最终决策应由处方医生与患者共同决定。装置选定并开具处方后，除非有临床必要，否则不得擅自更换。由于支付方出于成本或供应原因，甚至因认为某些装置对环境有影响而进行大规模装置更换，却未对患者进行重新培训以确保其能够使用新装置，这导致泼尼松龙使用量增加及医疗资源利用率上升[735]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

图 3.14 总结了指导特定患者个体化选择适宜装置时应考虑的主要原则。

选择合适吸入装置的基本原则

图 3.14

- 药物在该装置中的可获得性。
- 需要评估和考虑患者的观念、对当前及既往装置的满意度以及偏好。
- 应为每位患者尽量减少所使用的不同装置类型的数量。
- 在没有临床依据、或未提供适当信息、教育和医学随访的情况下，不应更换装置类型。
- 共同决策是选择吸入装置最合适的策略。
- 必须考虑患者的认知能力、操作灵巧度和力量。
- 必须评估患者能否针对装置执行正确的特定吸入操作:
  - 粉雾吸入器仅适用于能够进行有力、深吸气的患者。应目视检查患者能否通过装置有力吸入——如有疑问，应进行客观评估或选择替代装置。
  - 定量吸入器以及（在较小程度上）软雾吸入器，需要装置触发与吸气动作之间的协调性，且患者需要能够进行缓慢而深的吸气。应目视检查患者能否通过装置缓慢而深地吸气——如有疑问，应考虑加用储雾罐/阀控储雾罐或选择替代装置。
  - 对于无法使用定量吸入器（无论是否使用储雾罐/VHC）、软雾吸入器或粉雾吸入器的患者，应考虑使用雾化器。
- 其他需要考虑的因素包括尺寸、便携性、成本。
- 如果存在依从性/持续使用或吸入技术方面的问题（对于能够检查该技术的装置），智能吸入器可能有用。
- 医生应仅开具他们（以及照护团队的其他成员）知道如何使用的装置。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

医护专业人员必须提供适当的教育，包括通过实物或视频演示正确操作方法，并实时验证患者是否掌握该技术。定期检查（理想情况下每次就诊时）患者是否持续正确操作其装置至关重要。临床区域缺乏安慰剂装置通常是向患者提供高质量吸入器技术指导的限制因素和障碍。鼓励患者自带装置到诊所是一种有效的替代方案。

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

慢阻肺病的非药物治疗

非药物治疗是药物维持治疗的补充手段，应纳入慢阻肺病的综合管理方案。

患者确诊慢阻肺病后，需进一步了解该疾病的相关信息。临床医生应强调无烟环境的重要性，鼓励患者进行体育锻炼，开具疫苗接种处方，并将患者转诊至肺康复机构。关于这些建议的循证依据，详见**附录 4“证据概述：非药物治疗”**。

非药物治疗的启动与随访方案

图 3.15 总结了一些基于患者**诊断时** GOLD A、B、E 组的相关非药物措施。



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

随访非药物治疗的建议基于患者的可治疗特征，例如症状和急性加重（**图 3.16**）。

非药物治疗的随访管理

图 3.16

1. 若对初始治疗反应良好，则维持该方案，并提供：

- 每年接种流感疫苗，并根据指南接种其他推荐疫苗
- 自我管理教育
- 评估行为危险因素，如戒烟（如适用）和环境暴露

确保

- 坚持运动计划和身体活动
- 充足的睡眠和健康的饮食

2. 若反应不佳，则考虑针对主要的可治疗特征进行干预

呼吸困难

- 进行自我管理教育（书面行动计划），整合关于以下方面的自我管理：
  - 呼吸困难、体力保存技巧和压力管理策略
- 肺康复计划和/或肺康复后的维持性运动计划

急性加重

- 进行个体化的自我管理教育（书面行动计划），内容涉及：
  - 避免加重因素
  - 如何监测/管理症状恶化
  - 急性加重发生时的联系方式
- 肺康复计划和/或肺康复后的维持性运动计划

所有晚期慢阻肺病患者都应考虑接受临终关怀和姑息治疗支持，以优化症状控制，并使患者及其家属能够对未来管理做出知情选择。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

康复

肺康复

肺康复被定义为“基于全面评估后为患者定制的综合干预，包括但不限于运动训练、教育指导、旨在改变行为模式的自我管理干预，旨在改善慢性呼吸系统疾病患者的身体与心理状况，并促进其长期坚持健康行为的习惯[674,736]。”近期世界卫生组织（WHO）提出了一套针对慢阻肺病患者的康复干预方案[737]。该文件遵循 WHO 的一项决议，倡导为慢阻肺病患者普遍提供肺康复（以及其他形式的康复治疗）[738]。

对于症状负担重且存在急性加重风险的患者（B 组和 E 组），应鼓励其参与规范化的康复计划。该计划需制定患者个体化目标，并根据慢阻肺病特征（包括骨骼肌功能障碍、运动耐受性差等肺外表现）及合并症，以结构化方式设计并实施[674,739,740]。这包括年龄较大、女性、经济条件较差或合并糖尿病、哮喘或疼痛性疾病的患者，这些患者目前似乎不太可能被转诊至肺康复[741]。

肺康复应作为患者综合管理的一部分予以考虑，通常需要多学科医疗团队协作以确保对相关各环节的最优覆盖[739]。持续 6 至 8 周的康复计划能获得最佳效果。现有证据表明，将肺康复延长至 12 周并无额外获益[742]。建议每周至少进行两次监督下的运动训练，训练方案可包括耐力训练、间歇训练、抗阻/力量训练等；理想情况下应同时涵盖上肢和下肢训练，以及步行锻炼；还可结合柔韧性训练、吸气肌训练和神经肌肉电刺激。所有康复干预措施（内容、范围、频率及强度）均应个体化调整，以使患者功能改善最大化[742]。若中心肺康复项目能辅以体力活动促进计划，则可观察到体力活动方面出现具有临床意义的改善[743,744]。应向患者强调长期行为改变对改善身体功能及减轻慢阻肺病心理影响的重要性[745]。

肺康复的评估与随访

肺康复计划中每位受试者的基线评估与结局评估应明确个体适应不良行为（包括动机）、训练中的身心障碍、目标、障碍与能力，并量化获益及改进目标领域。

评估内容应包括：

- 详细病史与体格检查（含健康行为评估）
- 吸入支气管舒张剂后肺量计检查测定
- 功能性运动能力评估
- 健康状况评估及呼吸困难与疲劳影响评估
- 肌萎缩患者吸气/呼气肌力与下肢肌力评估
- 与患者讨论个体化治疗目标、日常生活困难活动及疾病认知与预期

前两项评估对于确定入组适宜性和基线状态至关重要，但不用于结局评估。这些评估大多被纳入近期关于肺康复“核心结局”的共识中[746]。

运动能力可通过自行车测力计或跑步机运动评估，需测量多项生理变量，包括最大耗氧量、最大心率和最大工作量。标准化自定步速计时步行试验（如 6MWD）在临床实践中具有应用价值，因其所需设施最少且与日常功能相关。穿梭步行测试比完全自定步速测试提供更全面的信息，且操作比跑步机测试更简便[747]。步行测试需至少进行 1 次实践后方可解读数据。

重要的是不应仅限于这些结局指标的评估，还应收集每位患者最终目标（相关或重视的结局）的信息，例如其在康复计划结束时对工作、家庭和休闲活动的期望成就。

目前有多种详细健康状况评估问卷可供使用，其中部分专为呼吸系统疾病患者设计。健康状况也可以通过通用工具进行评估，尽管这些工具对变化的敏感度低于疾病特异性问卷，如 CAAT™、CRQ 或 SGRQ。HADS[748] 和 PRIME-MD 患者问卷[749] 已被用于提高对焦虑和抑郁患者的识别和治疗。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

氧疗和通气支持

氧疗

对于以下情况的稳定期慢阻肺病患者，建议长期给予氧疗（每天>15 小时；LTOT）：

- 三周内两次确认 PaO_2 等于或低于 55 mmHg（7.3 kPa）或 SaO_2 等于或低于 88%，伴或不伴高碳酸血症；或
- PaO_2 在 55 mmHg（7.3 kPa）和 60 mmHg（8.0 kPa）之间，或 SaO_2 为 88%，并存在肺动脉高压、提示充血性心力衰竭的外周水肿或红细胞增多症（血细胞比容> 55%）的证据。

LTOT 已被证明可提高严重静息低氧血症患者的生存率[750]。

Ekström 及其同事[751]报告称，在同意参与研究的严重低氧血症患者中，每日使用 LTOT 24 小时与每日使用 15 小时相比，并未降低一年内住院或死亡的风险。因此，建议每日使用氧气超过 15 小时并未得到新证据的支持。

对于中度静息低氧血症或运动诱发的动脉血氧饱和度下降的患者，LTOT 并未延长至死亡或首次住院时间，也未对任何测量结果提供持续的益处[752]。在轻度低氧血症或非低氧血症但不符合家庭氧疗条件的慢阻肺病患者中，运动训练期间给予氧气可能缓解呼吸困难；然而，研究表明日常生活中呼吸困难未得到改善，健康相关生活质量也未获益（**图 3.17**）[752-754]。尽管大多数研究未显示变化，但存在相互矛盾的研究[755]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

稳定期慢阻肺病的氧疗与通气支持

图 3.17

氧疗	• 长期氧疗可提高重度慢性静息动脉低氧血症患者的生存率**（证据等级 A）** • 对于稳定期慢阻肺病且伴有中度静息或运动诱发性动脉血氧饱和度下降的患者，长期氧疗并不能延长至死亡或首次住院时间，也不能在健康状况、肺功能和 6 分钟步行距离方面提供持续益处**（证据等级 A）** • 在海平面有足够的静息血氧水平，并不能排除航空旅行时发生严重低氧血症的可能**（证据等级 C）**
通气支持	• 对于近期住院后的特定患者，特别是那些有明显日间持续性高碳酸血症（$PaCO_2$> 53 mmHg）的患者，无创正压通气可能提高无住院生存率**（证据等级 B）** • 对于患有重度慢性高碳酸血症且有因急性呼吸衰竭住院史的患者，可考虑长期无创通气**（证据等级 B）**

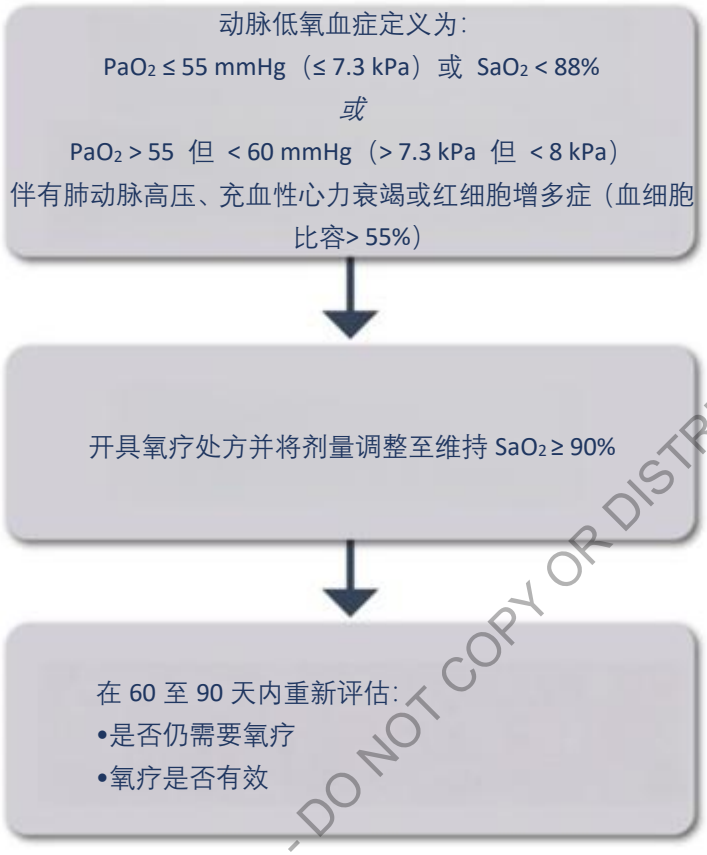
COPYRIGHT WATERMARK - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

尽管对于大多数接受 LTOT 治疗的慢性呼吸衰竭患者来说，航空旅行是安全的[756]，但患者最好在飞行中保持至少 6.7 kPa（50 mmHg）的 PaO_2。研究表明，对于海平面中度至重度低氧血症患者，通过鼻导管补充 3 升/分钟的氧气或使用文丘里面罩补充 31%的氧气可以实现这一目标[757]。对于静息氧饱和度>95%且 6MWD 氧饱和度>84%的患者，无需进一步评估即可出行[758]，但重要的是要强调，海平面静息氧合状态并不排除航空旅行中发生严重低氧血症的风险[756]。应仔细考虑任何可能影响组织氧输送的合并症（如心脏功能障碍、贫血）。此外，沿着飞机过道行走可能会显著加重低氧血症[759]。

一旦开始接受 LTOT 治疗，患者应在 60 至 90 天后重新评估，包括重复动脉血气（ABG）或吸入室内空气时的氧饱和度测量，以及确定是否仍需氧疗及所需氧流量水平。**图 3.18** 展示了慢阻肺病患者氧疗处方的适当方案。

慢阻肺病患者的氧疗处方

图 3.18



COPYRIGHT MATERIAL – DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

通气支持

无创通气（NIV）可能对特定患者群体有一定帮助，尤其是那些有明显日间高碳酸血症且近期住院的患者，尽管系统综述未能支持或反驳这一点[760]。相反，在同时患有慢阻肺病和阻塞性睡眠呼吸暂停的患者中，有明确的证据支持使用持续性气道正压通气（CPAP）[761,762]。

对于合并慢阻肺病和阻塞性睡眠呼吸暂停的患者，使用 CPAP 能明显改善生存率和降低住院风险[761,762]。

是否在家中长期使用无创正压通气（NPPV）治疗住院后出现急性或慢性呼吸衰竭的患者仍未确定，且持续高碳酸血症可能影响预后[763]。一项针对慢阻肺病患者（出院后 2~4 周仍存在持续高碳酸血症（$PaCO_2$ > 53 mmHg）的多中心前瞻性随机对照试验比较了家庭 NIV 联合氧疗与单纯家庭氧疗对再住院或死亡时间的影响[763]。在氧疗基础上增加家庭 NIV 显著延长了 12 个月内再住院或死亡的时间[763]。研究的系统综述和荟萃分析证实，NIV 可降低死亡率和住院风险。最佳候选亚组（根据近期住院史或 $PaCO_2$）仍不明确[764]。

两项回顾性研究[765,766]和三项随机对照试验中的两项[763,767-770]报告称，出院后使用 NPPV 可降低再住院率并改善生存率。其中两项研究报告了死亡率和住院率的降低，而另一项研究显示 NPPV 对生存无益[768]。这些差异可能由多种因素造成：患者选择的差异、研究效力不足、无法实现充分通气的 NPPV 设置以及对 NPPV 治疗的依从性差[771]。当有指征时，应由熟悉流程和所用装置的人员实施并监测 NPPV[772,773]。

一项荟萃分析表明，在慢性高碳酸血症呼吸衰竭患者中，与标准治疗相比，长期使用高流量鼻导管氧疗（HFNT）可能减少急性加重并提高 SGRQ 评分，但其对死亡率和住院率的影响尚不确定[774,775]。

降低慢阻肺病死亡率的治疗干预措施

随着我们开始在慢阻肺病患者的特定亚组中使用靶向治疗时，了解哪些可改变的因素（可治疗的特征）与死亡率相关至关重要。一项基于初级诊疗机构的慢阻肺病大型临床数据库研究表明，全因死亡率、慢阻肺病相关死亡率和心血管疾病（CVD）相关死亡率最高的情况出现在急性加重更严重和更频繁的患者以及 FEV_1 较低（尤其是 FEV_1 低于预计值 50%）的患者中[776]。我们仍在探索导致慢阻肺病患者死亡的机制。在 RCTs 中证实治疗方式对降低死亡率的益处存在困难，这需要庞大的样本量和/或较长的随访时间，和/或高度筛选的、在随访期间死亡风险高但可预防的人群。此外，事件数量较少使得大多数试验中对疾病特异性死亡率（例如，呼吸系统或心血管疾病）的分析变得困难。**图 3.19** 总结了在降低慢阻肺病患者死亡率方面具有疗效证据的药物治疗和非药物治疗方法。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

支持药物治疗和非药物治疗降低慢阻肺病患者死亡率的证据

图 3.19

治疗	RCT*	治疗对死亡率的影响	患者特征
药物治疗			
LABA+LAMA+ICS[1]	是	与双支扩相比，单吸入装置三联制剂降低风险： IMPACT 研究：HR 0.72 (95% CI: 0.53, 0.99)[1a] ETHOS 研究：HR 0.51 (95% CI: 0.33, 0.80)[1b]	症状多、频发和/或重度急性加重史
非药物治疗			
戒烟[2]	是	常规护理组与干预组（戒烟） HR 1.18 (95% CI: 1.02, 1.37)[2]	无症状或轻微症状
肺康复[3#]	是	旧试验：RR 0.28 (95% CI 0.10, 0.84)[3a] 新试验：RR 0.68 (95% CI 0.28, 1.67)[3b]	慢阻肺病急性加重住院患者（住院期间或出院 4 周内）
长期氧疗[4]	是	NOTT：持续吸氧≥19 小时 vs. ≤ 13 小时，下降 50%[4a] MRC: ≥15 小时 vs. 无氧疗，下降 50%[4b]	PaO_2 ≤ 55 mmHg 或 PaO_2 < 60 mmHg 伴有*肺源性心脏病*、继发性红细胞增多
无创正压通气[5]	是	NPPV 组（高 IPAP 水平）12% vs. 对照组 33%， HR 0.24 (95% CI: 0.11, 0.49)[5]	具有高碳酸血症的稳定期慢阻肺病患者
肺减容术[6]	是	LVRS 死亡 0.07/人年 vs. 对照组 0.15/人年， RR 0.47（p=0.005）[6]	上叶肺气肿，活动能力下降

*RCT：预先指定死亡率结局分析的随机对照试验(主要或次要结局)；#结论不明确，很可能是由于在各种参与者和环境中进行的肺康复存在差异

1. a) IMPACT 试验 (Ipson et al.2020) and b) ETHOS 试验 (Martinez et al. 2021): 2.肺部健康研究 (Anthonisen et al. 2005): 3. a) Puhan et al.2011) and b) Puhan et al.2016;4.a) NOTT (NOTT, 1980) and b) MRC (MRC,1981):5. Kohlein 试验 (Kohlein et al.2014): 6. NETT 试验 (Fishman etal.2003)

ICS：吸入性糖皮质激素；IPAP：吸气相气道正压；LABA：长效 β 受体激动剂；LABD：长效支气管舒张剂；LAMA：长效抗胆碱能药物；LTOT：长期氧疗；NPPV：无创正压通气；IVRS：肺减容术；UC：常规治疗对照组

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

非药物治疗

戒烟：来自肺健康研究（一项随机对照试验）的数据显示，该试验纳入了无症状或轻度症状慢阻肺病患者，接受为期 10 周的戒烟干预计划并随访长达 14.5 年，结果显示与常规治疗组相比，戒烟干预组的全因死亡率有所降低[777]。

肺康复：一项针对随机对照试验的系统综述报告显示，与未接受肺康复的患者相比，在住院期间或出院后 4 周内启动肺康复的患者死亡率有所降低[778-781]。这些结果得到了真实世界证据的佐证，该证据来自一项大型人群队列研究，涉及 19 万因慢阻肺病住院的患者，其中在出院后 90 天内启动肺康复（尽管罕见）与统计学上显著的死亡率降低相关[782]。

长期氧疗：20 世纪 80 年代初的两项研究证明了长期氧疗在慢阻肺病中的生存获益，为低氧血症的长期家庭管理奠定了基础。夜间氧疗试验（持续吸氧≥ 19 小时对比≤ 13 小时）[783] 以及医学研究委员会试验（≥ 15 小时对比不吸氧）[784]，两项随机对照试验针对静息状态下 PaO_2 ≤ 55 mmHg 或< 60 mmHg 且伴有*肺源性心脏病*或继发性红细胞增多症的慢阻肺病患者，均显示出生存获益。但在中度氧饱和度下降的患者中未发现长期氧疗的显著益处[785]。

无创正压通气：荟萃分析[764,786] 表明，长期 NPPV 对稳定期慢阻肺病患者具有积极疗效。尽管 RCT 在生存率方面的结果不一致，但以死亡率为主要终点的大型试验显示，对于伴有显著高碳酸血症且应用较高的 IPAP 的患者，死亡率有所降低[768,787]。

肺移植与肺减容术：由于缺乏随机试验，使用观察性数据来评估肺移植相对于"未移植"状态的生存获益。移植的生存获益因疾病组别而异，40%的慢阻肺病患者在移植后 2 年内获得预期生存获益[788]。

对于经过严格筛选的重度肺气肿患者（主要为上叶肺气肿和肺康复后运动能力低下者），LVRS 相比药物治疗可延长生存期[789]。在非上叶肺气肿且康复后运动能力较高的患者中，手术组的死亡率高于药物治疗组。

药物治疗

既往研究如 TORCH [790]和 SUMMIT [791]未能证明 LABA+ICS 相较于安慰剂在降低慢阻肺病患者死亡率（主要终点）方面的疗效。这些试验未要求患者有急性加重病史。在规模最大的 LAMA 治疗试验 UPLIFT 中，意向治疗分析（即研究周期结束后 30 天）未显示死亡率（次要终点）较安慰剂组降低。该研究纳入的大多数患者既往使用过 ICS。

两项大型随机临床试验 IMPACT [467]和 ETHOS[492]的证据表明，固定剂量吸入三联疗法（LABA+LAMA+ICS）较双联长效支气管舒张剂治疗可降低全因死亡率。这些结果共同提示，对于有频繁和/或重度急性加重病史且先前接受三联疗法、LABA+ICS 或单/双联长效支气管舒张剂维持治疗的症状性慢阻肺病患者，固定剂量吸入三联疗法相较于固定剂量 LABA+LAMA 对死亡率具有获益效应。这些试验特别纳入了有频繁中度急性加重（≥ 2 次）和/或重度急性加重（≥ 1 次需住院治疗）病史的症状性患者（CAAT™ ≥ 10）**（图 3.19）**。

支持性照护、姑息治疗、临终照护和临终关怀

症状控制与姑息治疗

姑息治疗是一个广义术语，涵盖症状控制方法以及对临终患者的管理。姑息治疗的目标是预防和缓解痛苦，并支持患者及其家属获得尽可能最佳的生活质量，无论疾病处于何种阶段或是否需要其他治疗[792]。慢阻肺病是一种症状明显的疾病，包含疲劳、呼吸困难、抑郁、焦虑、失眠等多种症状，需要基于症状的姑息治疗。有证据表明，慢阻肺病患者与肺癌患者相比，接受此类治疗服务的可能性较低[793,794]。姑息治疗扩展了传统疾病模型的医学治疗，以更注重提升生活质量、优化功能、协助制定临终照护决策，并为患者及其家属提供情感与精神支持[792]。姑息方法在临终照护及临终关怀（为预计生存期不足 6 个月的临终患者提供的临终照护模式）中至关重要。越来越多的姑息治疗团队可为住院患者提供咨询[795]。门诊姑息治疗咨询的普及度较低，但已证明其可改善晚期肺癌患者的生活质量、缓解症状甚至延长生存期[794]。慢阻肺病中姑息治疗、临终照护及临终关怀的关键要点总结于**图 3.20**。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病的姑息治疗、临终照护和临终关怀

图 3.20

- 所有管理慢阻肺病的临床医生都应意识到姑息治疗对症状控制的有效性，并应用于实践**（D 级证据）**
- 临终照护应包括与患者及其家属讨论他们对复苏、预立医疗意愿和期望逝世地点的看法**（D 级证据）**
- 阿片类药物、神经肌肉电刺激（NMES）、氧疗以及面部风扇直吹等方法可以缓解呼吸急促**（C 级证据）**
- 对于营养不良的慢阻肺病患者，应考虑补充营养**（B 级证据）**，可改善呼吸肌的力量以及整体健康状况**（B 级证据）**
- 可通过自我管理教育、肺康复、营养支持和身心干预措施来改善疲劳**（B 级证据）**

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

适用于所有慢阻肺病患者的治疗

即使接受最佳药物治疗，许多慢阻肺病患者仍持续经历令人痛苦的呼吸困难、运动能力受损、疲劳，并遭受恐慌、焦虑和抑郁[796]。通过更广泛地应用姑息治疗（过去常仅限于临终阶段）部分症状可得到改善。

呼吸困难的姑息治疗

缓解患者日常活动中的呼吸困难以限制功能障碍、提升生活质量并减少医疗资源消耗，是慢阻肺病照护的一个主要目标。针对多种相关机制可采取多元化治疗手段，主要包括吸入性支气管舒张剂、自我管理教育（患者学习呼吸技巧）以及包含运动训练的肺康复。氧疗、HFNT 和 NIV 在呼吸困难姑息治疗中的作用仍存争议[797]。

阿片类药物[798-800]、神经肌肉电刺激[800,801]、胸壁振动[800] 以及面部吹风[800,802,803] 可缓解呼吸困难。吗啡可能改善慢阻肺病患者的健康状况[309]，且一项研究显示用于治疗慢阻肺病相关呼吸困难时，未报告嗜睡症状加重[804]。一项研究中，速释吗啡使超过半数晚期慢阻肺病患者的运动耐力时间延长[309]。然而另一项随机对照试验表明，口服缓释吗啡（8 mg/天或 16 mg/天持续一周）相较于安慰剂，未能改善 mMRC 评分为 3 或 4 分患者的呼吸困难症状[805]。需进一步研究以确定哪些患者特征可预测阿片类药物治疗反应[806]。但一项横断面研究发现基线呼吸困难更严重且体质指数更高的患者获益更大[807]。最佳制剂与给药途径仍存争议[800,808]。

即使患者未出现低氧血症（SpO_2 > 92%），氧疗仍可能带来一定益处（**图 3.17**）[809]。肺康复具有显著效果，在严重病例中，NIV 也能缓解日间呼吸困难。针灸与穴位按压是晚期慢阻肺病患者可采用的另两种非药物疗法，或可改善呼吸困难症状并提升生活质量[402,810]。通过多学科整合姑息与呼吸护理服务，可能更有效地控制顽固性呼吸困难[811]。

目前尚无证据表明苯二氮卓类药物具有积极疗效[812]，且现有数据不足以支持推荐采用分散注意力的听觉刺激（如音乐）、放松疗法、咨询与支持（无论是否结合呼吸放松训练）或心理治疗[813]。

营养支持

低 BMI 尤其是低去脂体重与慢阻肺病患者更差的预后相关[814]。对于营养不良的慢阻肺病患者，营养补充能显著促进体重增加，并显著改善呼吸肌力量及整体健康相关生活质量[815]。营养抗氧化剂补充（维生素 C 和 E、锌、硒）已被证实可改善抗氧化缺陷、增强股四头肌力量并提高血清总蛋白水平，但对股四头肌耐力无进一步改善。仅在营养不良患者中，营养补充显示出对 6MWD、呼吸肌力量及健康状况的显著改善作用[816]。一项针对肌肉萎缩患者的 12 个月营养干预虽未提升身体能力，但显著提高了身体活动水平[817]。

恐慌、焦虑与抑郁

慢阻肺病患者出现抑郁和焦虑症状的原因是多方面的，包括行为、社会和生物学因素[818]。肺康复可能有助于减轻焦虑症状。抗抑郁药对慢阻肺病患者的疗效尚无定论，可能是由于已发表试验中存在方法学问题。认知行为疗法和身心干预（如正念疗法、瑜伽和放松）可缓解焦虑和抑郁；身心干预还能改善慢阻肺病伴心理问题患者的肺功能、呼吸困难、运动能力和疲劳等身体状况[819]。

疲劳

通过自我管理教育、肺康复、营养支持和身心干预可改善慢阻肺病患者的疲劳症状[820]。

临终照护与临终关怀

多数患者的慢阻肺病疾病轨迹表现为健康状况逐渐下降、症状逐渐增加，伴随着与死亡风险升高相关的急性加重[821]。虽然因急性加重住院后的死亡率正在下降[822]，但报道的死亡率仍介于 23%[823]至 80% [824]之间。进行性呼吸衰竭、心血管疾病、恶性肿瘤及其他疾病是因急性加重住院的慢阻肺病患者的主要死亡原因[824]。在定性研究中，除描述高症状负担外，慢阻肺病患者及其家属还表示需要更好地了解自身病情以及带病生存与临终的心理影响[825]。姑息治疗是一个广义术语，既包括症状控制方法，也涵盖对临终患者的管理。姑息治疗、临终照护和临终关怀是晚期慢阻肺病患者照护的重要组成部分。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

临终照护还应包括与患者及其家属讨论他们对复苏的看法，预立医疗意愿和死亡地点偏好[826]。在个体层面上，预测慢阻肺病患者的 6 个月生存期并不可靠，因此及早讨论这些问题很重要，同时分阶段引入支持性照护[827]。住院可能是启动预先照护计划讨论的契机。患者及其家属生活在死亡时间不确定的状态中，呼吸困难和窒息的加剧会造成对死亡的恐惧[828]。良好的预先照护计划可以通过谈论死亡与临终话题并提供情感支持，来减轻患者及家属的焦虑。它还能确保照护符合其意愿，避免不必要、非自愿且昂贵的侵入性方法[829,830]。

对于极晚期或终末期的患者，临终关怀服务可能会带来额外益处。临终关怀服务通常针对严重残疾或症状负担沉重的患者，可在患者家中、临终关怀病床（设于专门临终关怀单位或医院、疗养院等机构）提供。国家临终关怀与姑息治疗组织[831]等机构为选择非癌症疾病（如慢阻肺病）患者获得临终关怀服务提供了指导（例如静息时出现对支气管舒张剂反应不佳的致残性呼吸困难，以及表现为住院或急诊就诊次数增加的晚期疾病进展）[793,794]。这些指南讨论了准确预测晚期慢阻肺病患者预后的困难，但承认对其中部分患者提供临终关怀服务的适当性[792]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病的介入与手术治疗

慢阻肺病与气道和肺实质的结构改变相关，这些改变为介入和手术治疗提供了潜在靶点，以缓解呼吸困难、减少咳嗽和黏液分泌，并改善生活质量（**图 3.21**）。

慢阻肺病患者的外科手术和支气管镜介入术概览

图 3.21

症状	慢性粘液高分泌	急性加重	呼吸困难
疾病类型	• 慢性支气管炎	• 急性和慢性支气管炎 • 肺大疱 • 肺气肿 • 气管支气管软化症	• 肺大疱 • 肺气肿 • 气管支气管软化症
外科手术和支气管镜介入术	• 液氮冷冻喷雾 • 支气管流变成形	• 靶向肺去神经术	• 巨大肺大疱切除术 • 大气道支架置入 • EBV • 肺线圈 • 热蒸汽消融术 • 肺封堵 • LVRS • 肺移植

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

肺结构相关治疗包括气道和肺气肿为主的治疗。通过临床、生理学和影像学检查对患者进行表型分析，对于选择合适的治疗方法以及评估介入治疗的获益、时机和类型至关重要。肺病学、胸外科和影像学科的多学科协作对于确保高质量结局是必要的。

以气道问题为主的患者的治疗目前是 III 期临床试验的主题。基于肺气肿的治疗包括肺大疱切除术、肺减容术、支气管镜肺减容术以及在特定病例中的肺移植。以下将逐一评述这些治疗。

肺气肿患者的手术和介入治疗取决于在接受了最佳药物治疗后患者症状的严重程度、CT 影像上观察到的肺部特定结构异常和特征、是否存在肺部及非肺部合并症、生理评估，以及个体患者的获益与风险平衡。

稳定期慢阻肺病的介入治疗关键点总结于**图 3.22** 中。

稳定期慢阻肺病患者的介入治疗

图 3.22

肺减容术	• 对于上叶肺气肿且康复后运动能力低的重度肺气肿患者，肺减容术可提高生存率**（A 级证据）**
肺大疱切除术	• 在特定患者中，肺大疱切除术可减轻呼吸困难、改善肺功能和运动耐量**（C 级证据）**
肺移植	• 在适当选择的极重度慢阻肺病患者中已证实肺移植可改善生活质量和功能状态**（C 级证据）** • 对于极重度慢阻肺病患者（BODE 评分为 7 到 10 的进行性疾病，且不适合肺减容术），如果至少满足以下条件之一，可以考虑转诊进行肺移植：（1）有因急性高碳酸血症（$PaCO_2$ > 50mmHg）加重而住院的历史；（2）尽管进行了氧疗，但仍患有肺动脉高压和/或肺源性心脏病；（3）FEV_1< 20%，且 DLco < 20%或肺气肿均匀分布**（C 级证据）**
支气管镜介入治疗	• 在特定晚期肺气肿患者中，支气管镜介入治疗可在治疗后 6-12 个月时降低呼气末肺容量并改善运动耐量、健康状况和肺功能。支气管内活瓣**（A 级证据）**；肺线圈**（B 级证据）**；热蒸汽消融术**（B 级证据）**
研究中的支气管镜介入治疗	• III 期试验正在进行中，评估使用冷冻技术、支气管流变成形和靶向肺去神经消融术治疗复发难治性急性加重和慢性支气管炎的有效性

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

针对肺气肿患者的肺部外科治疗

肺大疱切除术

巨大肺大疱切除术是一种罕见但有效的操作，用于外科切除占据单侧胸腔三分之一以上并压迫邻近活肺组织的肺大疱。已有报道显示该手术可减轻呼吸困难，改善肺功能、呼吸肌功能及心脏功能，并提高运动耐量[832-834]。血液或凝血酶灌注可能对不适合切除的患者有效[835-837]。

肺减容术（LVRS）

肺过度充气是导致呼吸功能受损的主要因素，并与住院率和死亡率上升相关。过度充气会加剧呼吸困难感，并因胸壁弹性增加、呼吸肌与心脏力学功能下降而导致运动能力降低。在慢阻肺病中以肺气肿表型为主的患者中，过度充气现象最为显著。

通过 LVRS，切除肺部最严重的肺气肿部分以减少过度充气[838] 并增加肺弹性回缩压和密度[839]。LVRS 导致的结构性改变能显著改善呼气流量、胸壁功能、呼吸肌及心脏力学性能[840,841]。这使得 FEV_1、步行距离和生活质量均得到提升[842-845]。LVRS 可采用单侧或双侧方式进行。NETT（一项针对重度肺气肿患者的 RCT）显示，双侧 LVRS 提高了上叶肺气肿且康复后运动能力低下患者的生存率[789]。而对于肺康复后运动能力较高的类似患者，虽未观察到 LVRS 后生存率差异，但其健康状况和运动能力均有所改善。对 NETT 研究数据在治疗 5 年后的重新解读表明，肺功能、运动能力、呼吸急促和生活质量均持续改善[846]。

对于 $FEV_1 \leq 20\%$预计值且 HRCT 显示均质性肺气肿或 $DLco \leq 20\%$预计值的重度肺气肿患者，已证明肺减容术比药物治疗具有更高的死亡率[847]。除较低的 DLco 外，较低的 FEV_1 和 BMI 也会增加死亡率[848]。术后 BODE 指数降至较低水平是 LVRS 后生存率改善的预测指标[849]。在 DLco 严重受损且过度充气严重的特定患者中，已有报道通过 LVRS 获得较佳的临床获益，且与可切除的肺气肿靶区相关[850]。利用三维计算机断层成像识别靶区有助于选择可切除靶区[851]。NETT 研究中的前瞻性经济分析表明，相对于不包含手术的医疗项目，LVRS 成本较高[852]。

继 NETT 研究之后，经验丰富的医疗中心报告 LVRS 带来显著的生理和功能改善，同时降低发病率和死亡率[853,854]。然而，全球范围内接受 LVRS 治疗的患者数量仍然较少[854,855]。诸如转诊困难、对手术并发症增加的担忧以及医疗连续性有限等因素，是尽管报道有益但接受 LVRS 治疗的患者数量仍较少的原因[856]。此外，呼吸科医生因对相关并发症的不确定性或缺乏多学科团队讨论候选患者的机会，而不愿转诊患者进行肺减容术[857]。为确保治疗成功，组建多学科团队是筛选潜在 LVRS 患者并协调术后护理的关键[858]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

肺减容术

- 对于经最佳医疗护理后仍存在显著过度充气的异质性或同质性肺气肿患者，可考虑采用手术或支气管镜方式进行肺减容（如支气管内单向活瓣、肺线圈或热消融）[859]。其中部分治疗（热蒸汽消融术和肺线圈）在许多国家尚未普及临床应用。
- 对于存在大肺大疱的特定患者，可考虑采用外科肺大疱切除术。
- 对于患有慢阻肺病且存在极严重气流阻塞、且无相关禁忌证的特定患者，可考虑进行肺移植。

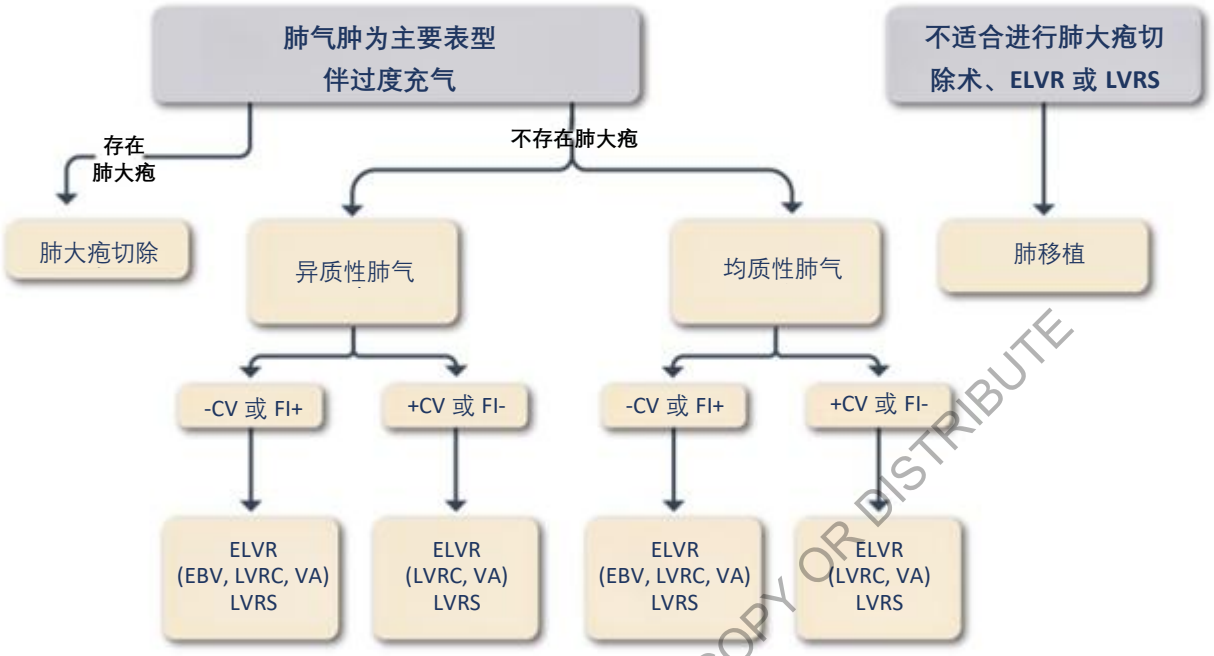
支气管镜介入减轻重度肺气肿患者的过度充气

由于 LVRS 相关的发病率和死亡率，研究者探索了侵入性更低的支气管镜肺减容方法[860]。这些方法包括多种不同的支气管镜操作以实现肺减容（即 ELVR），如气道旁路支架、EBV、自激活线圈介入治疗、肺封堵及热消融技术[860]。尽管这些技术差异显著，但其目标均是通过减少胸腔容积来改善肺、胸壁及呼吸肌力学功能。

是否选择支气管镜肺减容术（EBV、线圈植入或热消融）或外科切除（LVRS）来治疗肺气肿患者的过度充气，取决于多种因素。这些因素包括：高分辨率计算机断层扫描所识别的肺气肿范围和模式；通过高分辨率计算机断层扫描显示的叶间裂完整性或生理学评估（内镜球囊阻塞和流量评估）确认的肺叶间侧支通气的存在；地区的可及性和实施手术的熟练程度；以及患者和医生的偏好。支气管镜技术的成功依赖于治疗肺叶与非治疗肺叶之间存在完整裂隙，这对于 EBV 是必要的，但对其他技术则不是。热蒸汽消融治疗是唯一一种据报道已成功在肺段而非肺叶水平实施的肺减容治疗[861]。**图 3.23** 概述了针对肺气肿患者的各种介入和外科选择。

晚期肺气肿的手术与介入治疗

图 3.23



注意：并非所有的治疗方案在所有国家均适用；长期 ELVR 结果或与 LVRS 直接比较结果尚且不明。
缩略语定义：CV=通过 Chartis 评估的侧支通气状况；FI+=通过高分辨率 CT 评估的叶间裂完整性 > 90%；FI-=通过高分辨率 CT 评估的叶间裂完整性 < 90%；ELVR = 内镜下肺减容术；EBV = 支气管内活瓣；VA = 热蒸汽消融术；LVRC = 肺减容线圈；LVRS = 肺减容术。改编自 Vogelmeier，AJRCCM，2017.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

支气管内单向活瓣（EBV）

EBV 是所有 ELVR 中研究最为充分的治疗方式。RCT 显示，与对照组相比，在筛选无肺叶间侧支通气的受试者中，6 个月和 12 个月时 FEV_1 和 6MWD 以及健康状况均有显著改善[528,862]。两项研究中，支气管内活瓣治疗组的不良反应包括气胸、活瓣移除或活瓣更换[528]。接受支气管内活瓣治疗的患者中有 26.6%出现气胸，通常发生在操作后 72 小时内（76%）[862-864]。但一项研究也表明，与同质性肺气肿患者相比，异质性肺气肿患者同样获益[528]。

EBV 治疗组早期气胸的发生可能源于活瓣治疗导致肺气肿靶肺叶急性容积减少引发的肺部结构改变，这会快速引起同侧非靶肺叶膨胀——这是完整叶间裂或无侧支通气患者成功实现靶肺叶封堵的公认指标[865]。胸膜粘连也可能是气胸形成的促成因素[866]。气胸的发生凸显了执行此操作的医生需具备处理手术并发症的专业能力[865]。

在术后阶段，接受 EBV 治疗的患者与常规治疗相比，急性加重和呼吸衰竭发作次数往往更少。治疗获益与并发症的比较显示，EBV 与 LVRS 相比，EBV 具有相当的获益但并发症更少[862]。此外，ELVR 在上叶或下叶实施时均具有相似的益处[862,865]。

EBV 术后治疗肺叶的术后肺不张与患者生存率的改善相关[867-869]。与未接受 ELVR 的匹配人群相比，接受 EBV 治疗的严重过度通气患者生存率也有所改善[870]。

当征询重度肺气肿患者的治疗偏好时，大多数患者选择 EBV 而非 LVRS 或持续的药物治疗[871]。采用 EBV 的 ELVR 已在临床可用，并在许多国家获准用于治疗具有完整叶间裂或缺乏侧支通气的患者[862,872,873]。

以下支气管镜肺减容技术不依赖于完整叶间裂的存在或侧支通气的缺失。

气道旁路支架

气道旁路支架是通过中央气道壁创建的经支气管通道，进入肺气肿实质以促进滞留气体的排出。在一项前瞻性随机对照临床试验中，患者短期有所改善，但在肺功能、6MWD 或生活质量方面未发现持久的改善[874]。

肺封堵

一项评估肺封堵用于实现肺减容效果的多中心研究提前终止。尽管研究报道了在某些生理参数上的显著益处，但该干预措施与显著的发病率和死亡率相关[875]。

热蒸汽消融术

在一项前瞻性随机对照试验中，针对病变更严重的肺气肿节段实施靶向热蒸汽消融术以诱导纤维化和肺不张，结果在 6 个月时观察到肺功能与健康状况具有临床意义且统计学显著的改善。慢阻肺病急性加重是最常见的严重不良事件。后续 12 个月随访报告证实了这些改变的持久性[861,876]。该治疗目前在临床上的可及性有限。

自激活线圈介入治疗

多中心试验研究了镍钛合金线圈植入肺内与常规治疗对比，对晚期同质性和异质性肺气肿患者 6MWD、肺功能及健康状况的影响。研究报道线圈治疗组较对照组 6MWD 增加，FEV_1 及通过 SGRQ 评估的生活质量改善幅度较小[877-879]。基线残气量> 200%预计值、肺气肿评分> 20%低密度区且无气道疾病的患者更可能获得肺功能和生活质量的临床显著改善[880]。主要并发症包括肺炎、气胸、咯血及急性加重，这些在线圈组发生率更高[878]。该治疗目前在临床上的可及性有限。

需要更多数据来确定针对缺乏叶间裂完整性或存在侧支通气的患者实施支气管镜肺减容的最佳技术方案，以优化操作流程、减少并发症并改善长期临床结局[878]。

LVRS 或 ELVR 与肺移植的序贯实施

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

由于慢阻肺病是一种进展性疾病，LVRS 或 ELVR 术后可能需进行肺移植。反之，接受单肺移植的患者后续可能需进行 LVRS 或 ELVR 以治疗过度膨胀的自身肺。对于过度充气的晚期肺气肿患者，LVRS 或 ELVR 可能是有效治疗手段，既能延缓肺移植需求，又能优化最终可能需接受肺移植患者的身体状况[881-883]。部分单肺移植术后患者通过 LVRS 或 ELVR 减轻自身肺过度充气，可能改善肺功能与体能状态[884-889]。LVRS 后接受肺移植的患者中，需再次手术探查的术后出血及需透析或体外膜氧合的肾功能不全发生率可能更高[890,891]。据报道，既往 ELVR 对后续肺移植的并发症发生率或生存率无影响，但可能影响微生物定植[891,892]。

以气道问题为主的患者的治疗

以气道病变为主的异常情况（如大气道过度动态塌陷[气管支气管软化症]、慢性支气管炎）以及对最佳药物治疗无反应的频发重度急性加重，均构成重大临床挑战。

过度动态气道塌陷

过度动态气道塌陷或气管支气管软化症是一种大气道疾病，表现为呼气时出现异常塌陷。常见症状包括呼吸困难、咳嗽和喘鸣，且无法排痰。一项针对吸烟者的横断面分析显示，CT 影像中观察到的过度动态气道塌陷发生率为 5%，并与生活质量下降、更频繁且更严重的急性加重相关[893]。对于特定患者，气道支架置入和气管成形术可能有益[894,895]。

慢性支气管炎是导致患者咳嗽和痰液产生症状恶化、生活质量下降及死亡率升高的常见重要因素。目前尚无特异性医疗手段能显著且持续缓解慢性支气管炎。新干预措施旨在通过消除气道杯状细胞增生和黏膜下腺来减少黏液高分泌。

液氮冷冻喷雾

液氮计量冷冻喷雾作用于中央气道，可消融 0.1 至 0.5 毫米深度的上皮组织[896]。治疗后，正常上皮组织会快速再生且无瘢痕形成，可能用于治疗慢性支气管炎[897]。

针对慢性支气管炎的另一项创新治疗是支气管流变成形[898]，该技术通过向气道上皮输送高频电能短脉冲，靶向作用于黏膜下组织和杯状细胞，促使其被更健康的组织替代。目前正在进行的 III 期 RCTs 正在评估这些疗法的疗效[899,900]。

肺去神经消融术

靶向肺去神经消融术旨在阻断进出肺部的副交感神经传导[901,902]。在慢阻肺病患者中，基础副交感神经张力升高，导致乙酰胆碱水平、黏液分泌和气道收缩增加。该治疗采用水冷导管释放射频能量，在保护气道表面的同时阻断副交感神经传导[902-905]。一项 III 期多中心假手术对照 RCT 报告显示，与假手术相比，肺去神经消融术虽未降低中重度急性加重的年发生率，但确实改善了呼吸困难症状，减缓了 FVC 和 FEV_1 的下降，并减少了残气量的增加[906]。事后分析发现，在过度充气更严重（残气量≥ 175%预计值）且肺气肿程度较轻（≤ 20%低密度区−950 HU）的亚组中，患者的 FEV_1、CAAT™ 评分、mMRC 和 TDI 均有改善，同时中重度急性加重次数减少。[906] 计划针对该亚组开展进一步研究。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

肺移植

每年有超过 1,000 例慢阻肺病患者接受肺移植，约占所有移植患者的 30.6%[907]。自 LAS 评分系统实施以来，因间质性肺疾病接受肺移植的患者数量已超过慢阻肺病患者。当慢阻肺病患者出现以下情况时应考虑转诊进行肺移植评估：虽经最大程度药物治疗仍疾病进展、不符合 LVRS 指征、BODE 指数达 5 至 6 分、$PaCO_2$ > 50 mmHg（6.6kPa）和/或 PaO_2 < 60 mmHg（8kPa）且 FEV_1 < 25%[908]。符合以下条件时应考虑将其列入肺移植等待名单：BODE 指数≥ 7；FEV_1 为< 15%至 20%；过去一年发生三次及以上重度急性加重；1 次伴高碳酸血症性呼吸衰竭的重度急性加重；或存在中度至重度肺动脉高压[908]。过去十年中，肺移植手术越来越多地应用于高龄、高 BMI、有胸部手术史、营养状况差、存在慢性感染证据、心血管疾病或肺外合并症的患者群体[909]。

针对慢阻肺病患者的肺移植主要与生活质量改善相关，但除患有重度 AATD 或 BODE 评分极高导致功能严重受损的慢阻肺病患者外，生存率并未提高[832,910-916]。慢阻肺病患者接受肺移植后的中位生存期为 5.9 年[907]。在慢阻肺病患者中实施的肺移植手术中，超过 70%为双肺移植，其余为单肺移植[917]。双侧肺移植可使慢阻肺病患者获得更长的生存期，尤其是年龄< 60 岁的患者[918,919]。

总体而言，由于供体器官短缺和成本问题，肺移植的可及性有限，因此单肺移植与双肺移植之间的选择需平衡个体患者因素与社会需求，以扩大符合条件受者的供体库[920]。慢阻肺病患者接受肺移植后最常见的并发症包括急性排斥反应、闭塞性细支气管炎、机会性感染及淋巴增殖性疾病[921]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

第 4 章：慢阻肺病急性加重管理

要点：

- 慢阻肺病急性加重的定义是 14 天内以呼吸困难和/或咳嗽和咳痰加重为特征的事件，可能伴有呼吸急促和/或心动过速。慢阻肺病急性加重通常与气道感染、空气污染或其他肺部损伤引起的局部和全身炎症增加相关。
- 尽管慢阻肺病急性加重最常由感染（病毒、细菌）或环境污染物引起，但这些症状并非慢阻肺病的特异性症状，应考虑相关的鉴别诊断，尤其是肺炎、充血性心力衰竭、肺栓塞和气胸。许多慢阻肺病患者急性加重原因不明。
- 根据罗马提案，基于患者的临床表现将急性加重严重程度分为轻度、中度及重度。
- 应尽快采取药物治疗，以预防并发症和后续事件。包括：
  - 推荐将短效 β 受体激动剂（SABAs）（联合或不联合短效抗胆碱能药物）作为治疗中度/重度急性加重的起始支气管舒张剂。
  - 对于中度/重度急性加重的患者，推荐使用全身性糖皮质激素，治疗持续时间不应超过 5 天。
  - 对于有脓痰、既往有肺部感染史等情况的患者，推荐使用抗生素，总疗程为 5 天。
  - 甲基黄嘌呤会增加副作用风险，不建议使用。
- 高流量氧疗和无创机械通气是慢阻肺病急性呼吸衰竭无绝对禁忌证患者的首选通气方式，因其可以改善气体交换，减少呼吸功和插管，缩短住院天数，提高生存率。
- 应尽快启用长效支气管舒张药物维持治疗。在发生≥1 次中度或重度急性加重且血嗜酸性粒细胞水平升高的患者中，出院时应考虑在双支气管舒张剂方案基础上加用吸入性糖皮质激素。
- 急性加重的恢复时间会有差异，通常需要 4~6 周，一些患者无法恢复至急性加重前的功能状态。
- 发生急性加重后，应对慢阻肺病及其合并症的管理方案进行评估，并采取适当措施预防急性加重（请参见**第 3 章**）。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

定义

慢阻肺病急性加重的定义是 14 天内以呼吸困难和/或咳嗽和咳痰加重为特征的事件，可能伴有呼吸急促和/或心动过速，通常与气道感染、空气污染或其他气道损伤引起的局部和全身炎症增加相关[291]。

影响

慢阻肺病急性加重是影响预后的关键事件，可导致健康状况恶化、气流阻塞加重[486]、疾病进展加速、住院及再住院率上升以及死亡风险增加[442,444,922-924]。其主要病理生理改变包括气道炎症加剧、黏液分泌增多及显著气体陷闭[289,925]，临床主要表现为呼吸困难加重，常伴痰量增多、痰液黏稠、咳嗽加剧、喘鸣及继发性睡眠障碍[926]。多数急性加重事件未向医护专业人员报告，虽持续时间较短，仍对健康状况造成显著影响[927,928]。WHO 已制定急性加重管理基本干预措施，适用于多数临床情况且疗效明确[929]。

患者评估和确诊

在接诊慢阻肺病患者时，可参照罗马提案的急性加重的严重程度分级标准（见**图 4.1**）进行诊断和评估。

急性加重：诊断和评估

图 4.1

1.	对慢阻肺病进行全面临床评估，以明确慢阻肺病及其相关呼吸系统与非呼吸系统共病的证据，重点关注患者症状，并排查肺炎、心血管疾病及肺栓塞的临床体征。
2.	**评估：** a. 症状，呼吸困难严重程度（可通过使用 VAS 评分）和咳嗽情况。 b. 体征（呼吸急促、心动过速），痰量和颜色，呼吸窘迫（辅助呼吸肌参与呼吸）。
3.	如果需要且条件允许，可进行其他的检查（例如指脉氧测定、实验室检查如血嗜酸性粒细胞、CRP、病毒和细菌以及动脉血气分析）以评估严重程度。
4.	对基础疾病进行评估，如与急性加重相似的病毒或细菌感染、环境或心血管事件。
5.	选择合适的治疗场所。

缩略语定义：COPD=慢性阻塞性肺疾病；CRP=C 反应蛋白；VAS=视觉模拟评分。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病急性加重严重程度分级

在过去 20 年中，急性加重的严重程度主要根据医疗资源利用情况和所实施的治疗进行事后分级[467,492,681,790,930,931]。该分级方式在临床试验中尚可适用，但难以指导临床实践。在本文中，我们建议根据患者的临床表现来确定急性加重的严重程度及其治疗方案和诊疗场合。罗马提案的急性加重的严重程度分级标准[291]基于对现有文献的全面回顾，并采用改良的 Delphi 方法，以确定纳入的指标和阈值。我们建议将慢阻肺病急性加重的严重程度分为轻度、中度及重度，总结见**图 4.2**：

- **轻度**
  - 呼吸困难 VAS 评分<5 分
  - 呼吸频率<24 次/分
  - 心率<95 次/分
  - 静息状态下，呼吸环境空气（或患者常规氧疗处方）时血氧饱和度（SaO_2）≥92%且变化≤3%（如已知）
  - CRP<10 mg/L（如有）
- **中度**（至少满足五项中的三项*）
  - 呼吸困难 VAS 评分≥5 分
  - 呼吸频率≥24 次/分
  - 心率≥95 次/分
  - 静息状态下，呼吸环境空气（或患者常规氧疗处方）时 SaO_2 < 92%和/或变化 > 3%（如已知）
  - CRP≥10 mg/L（如有）

  *如果有动脉血气数据，可观察到低氧血症（PaO_2 70~80 mmHg）
- **重度**
  - 呼吸困难、呼吸频率、心率、SaO_2 和 CRP 标准与中度相同
  - 如果有 ABG 数据，可观察到低氧血症 PaO_2≤60 mmHg）和/或高碳酸血症和酸中毒（$PaCO_2$>45 mmHg 且 pH<7.35）

评估慢阻肺病患者急性呼吸道症状恶化时，应综合临床、生理及实验室指标，系统评估事件严重程度，以反映器官失代偿风险与潜在预后（**图 4.2**）。

对于住院的慢阻肺病急性加重患者，建议依据其临床体征进行严重程度分级[932]：

无呼吸衰竭：呼吸频率：≤24 次/分；心率≤95 次/分；未使用辅助呼吸肌；精神状态无变化；经文丘里面罩给予 24%~35% FiO_2 吸氧后低氧血症改善；$PaCO_2$ 无升高。

呼吸衰竭：呼吸频率：>24 次/分；心率 > 95 次/分；使用辅助呼吸肌；精神状态尚可；经文丘里面罩给予 > 35% FiO_2 吸氧后低氧血症改善；高碳酸血症，即 $PaCO_2$ 较基线值升高，或达到 50~60 mmHg。

通气衰竭：呼吸频率：>24 次/分；心率 > 95 次/分；使用辅助呼吸肌；精神状态的急性变化；经文丘里面吸氧后低氧血症未改善或需 FiO_2>40%；高碳酸血症，即 $PaCO_2$ 较基线值升高，或>60 mmHg 并伴有酸中毒（pH≤7.25）。

多项国际研究证实，罗马分级中所含指标在医院中均常规可及[933,934]。当使用罗马分级时，因慢阻肺病急性加重而住院的患者中有 15%~30%的患者被归为轻度急性加重，而当使用基于医疗资源利用情况的严重程度分级标准时，这些患者将被归为重度急性加重。约 50%的住院患者属中度急性加重，近 10%为重度[933-936]。使用罗马分级标准评估的急性加重严重程度与患者预后具有相关性，包括需入住 ICU 和死亡率[933-937]。

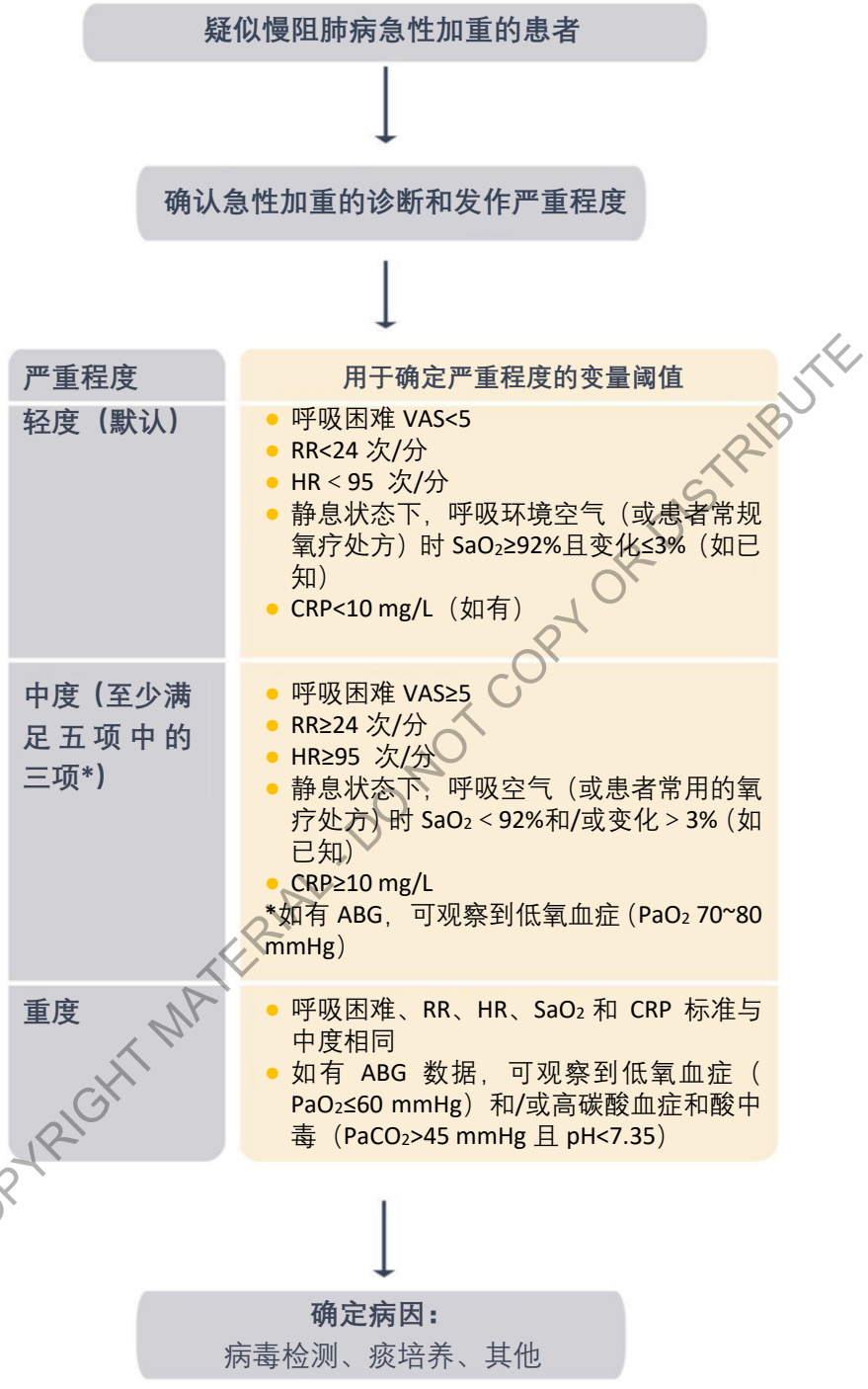
COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

在缺乏实验室检测条件的医疗机构（如初级诊疗机构），可采用量化指标评估呼吸困难程度，包括：0～10 分呼吸困难视觉模拟评分（VAS，0 分代表无呼吸急促，10 分为极度呼吸急促）、呼吸频率、心率及血氧饱和度（SaO_2）（**图 4.2**）以此判断急性加重的严重程度。如果慢阻肺病患者呼吸困难加重（尤其是伴有咳嗽、脓痰和继发性睡眠障碍）但无其他症状或体征，则可诊断为慢阻肺病急性加重。当患者仅表现为呼吸困难加重而缺乏其他典型慢阻肺病急性加重症状时，临床医生需警惕合并症的可能[487]。建议检测血清 C 反应蛋白（CRP）水平以辅助评估[938]。若需将严重程度从轻度修正为中度，须至少有三项评估指标超过既定阈值。对相关阈值开展前瞻性验证，有助于临床更准确识别和判断急性加重事件及其严重程度。建议记录验证结果，用于确认或优化现行阈值。借鉴其他系统疾病急性事件的研究经验，推荐通过前瞻性研究探寻较 CRP 更具特异性的肺部损伤标志物。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病急性加重严重程度分级

图 4.2



COPYRIGHT MATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

改编自： The Rome Proposal, Celli et al. (2021) Am J Respir Crit Care Med. 204(11): 1251-8.

缩略语： VAS=呼吸困难视觉模拟评分；RR=呼吸频率；HR=心率；SaO_2=血氧饱和度；CRP=C 反应蛋白；ABG=动脉血气；PaO_2=动脉氧分压；$PaCO_2$=动脉二氧化碳分压。

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

需要考虑的情况

慢阻肺病患者发生呼吸道病毒感染[939,940]、细菌性感染[941]、肺炎[942-946]、失代偿性心力衰竭[947,948]、心肌梗死、心律失常[484,485,949]和肺栓塞[950-952]的风险更高。这些疾病可能与急性加重表现相似，或诱发需住院的重度急性加重，并伴随致死性或非致死性心血管事件（如心力衰竭、心律失常和/或卒中）风险的增加。此外，在急性加重后长达 1 年内仍有较高的主要心血管不良事件风险[484,485]。在一些患者中，以下疾病（一种或多种）会出现类似慢阻肺病急性加重的临床表现，应妥善处理，如**图 4.3** 所示。

可能与急性加重症状相似或更重的疾病

图 4.3

可用于识别潜在混杂因素的工具：

较常见	**急性病毒性或细菌性支气管炎** • 病毒和细菌微生物学评估 • 胸部 X 线检查
	心力衰竭 • 胸部 X 线检查或胸部 CT 扫描 • N 末端脑利钠肽前体（NT proBNP）和 BNP • 心脏超声
	心肌梗死和/或心律失常（房扑/房颤） • 心电图 • 肌钙蛋白
	肺栓塞 • 临床可能性评估（咯血、深静脉血栓、癌症史、手术、骨折） • D-二聚体 • 用于肺栓塞的 CT 血管造影
	肺炎 • 病毒和细菌微生物学评估 • 胸部 X 线检查或胸部 CT 扫描 • 肺部超声
较少见	**气胸** • 胸部 X 线检查或胸部 CT 扫描 • 胸部超声

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

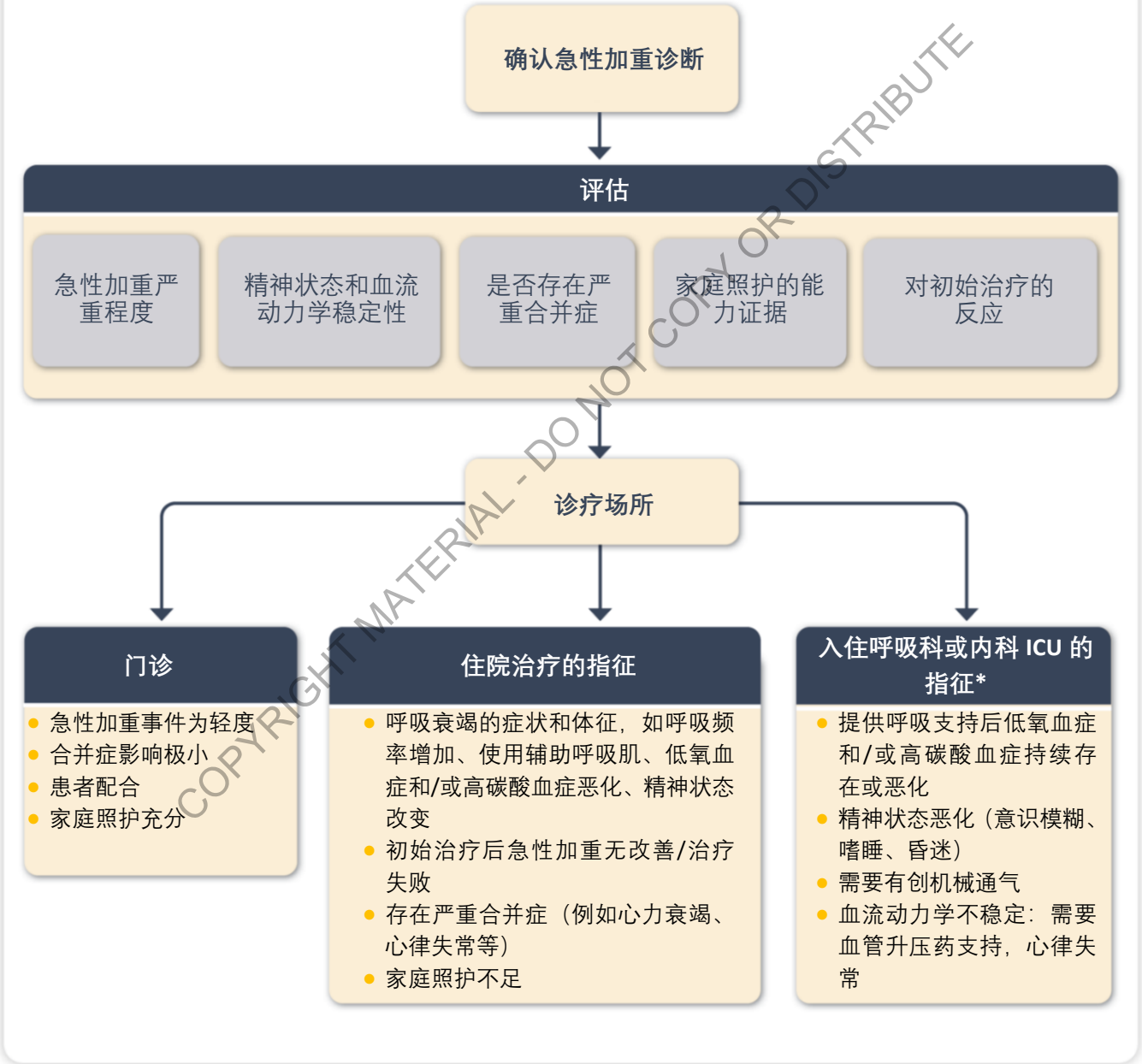
请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

诊疗场所决策的制定

决定急性加重患者的诊疗场所，需同时依据罗马分级评估急性加重严重程度，并综合评判患者整体状况。后者包括慢阻肺病分期、合并症、精神状态及社会家庭支持（尤其是家庭照护资源）。临床实践中，多数急性加重在门诊处理，但若合并其他基础问题，即使轻度加重也可能需要住院。辅助评估合适诊疗场所的指南请参见**图 4.4**。

评估慢阻肺病急性加重期间的诊疗场所是否合适

图 4.4



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

对于无需住院的急性加重患者（图 4.4），可在门诊进行处理，但需密切随访，并告知其在病情急性恶化时立即就医。当患者因急性加重就诊于急诊时，首要步骤是评估是否存在危及生命的风险，并判断呼吸功增加或气体交换受损是否需启动高流量氧疗或无创通气。血气分析是评估通气支持必要性的关键依据（通常在急诊或住院时进行）。若需高流量氧疗或呼吸支持，应由训练有素的医务人员提供监护。对于病情相对平稳的患者，可在急诊处理后安排出院，但必须提供清晰的居家管理指导与预约随访。

如果患者住院，应根据其临床体征（包括罗马分级中提到的指标和精神状态改变）监测急性加重的严重程度。其中气体交换监测尤为重要，ABG[953,954]是判断重度急性加重的金标准，而静脉血气[955]在非重度急性加重病例中具有参考价值。经皮二氧化碳监测[956,957] 适用于病情相对平稳患者的辅助监测，而血氧饱和度作为广泛应用的第五生命体征，需注意其在肤色较深个体中可能存在准确度不足的问题[958]。

危险因素和症状

诱因

鉴于大量急性加重事件未被上报，应对慢阻肺病患者加强教育，使其准确识别症状并及时寻求专业医疗帮助。

急性加重的主要诱因为呼吸道病毒感染，但细菌感染及空气污染、极端气温、野火烟雾、沙尘暴等环境因素亦可引发或加重此类事件[602,959-962]。在慢阻肺病急性加重患者中，最常检出的病毒包括人鼻病毒（普通感冒病原体）、流感病毒、副流感病毒及偏肺病毒，这些病原体可在急性加重发作后一周内被检测到[963,964]。英国一项报告显示，在门诊处理的慢阻肺病急性加重病例中，8.7%合并呼吸道合胞病毒感染[657]。病毒感染会使急性加重程度更重、病程更长，住院风险随之增高，此现象在冬季尤为显著。短期吸入 NO_2、PM2.5 和 PM10 会导致住院、急诊就诊和门诊就诊次数增加[965]并会导致慢阻肺病急性加重的死亡率上升[48,966-968]。一项 2025 年的队列研究发现，长期暴露于空气污染也与慢阻肺病急性加重风险增加相关[107]。

在中、重度急性加重患者的痰液中可检出丝状真菌（尤其曲霉菌属）[969-971]，但尚不清楚其临床意义。尽管侵袭性肺曲霉菌病发生率较低（1.3%~3.9%）[972]，但在基线气流阻塞严重、近期使用广谱抗生素或全身性糖皮质激素以及低白蛋白血症的患者中更为多见[973]。此类情况下的侵袭性肺曲霉病的诊断仍然具有挑战性[974]。曲霉菌致敏也被视为急性加重风险增加的一个标志[975]。

症状

急性加重可能导致呼吸困难加重、呼吸费力、发热和咳痰，如果出现脓性痰，可能提示细菌感染[926,939,963]。有证据表明，病毒感染与持续干咳、呼吸困难加重和喘鸣相关，并会对患者生活质量造成显著影响[976-978]。

COPYRIGHT MATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病急性加重症状通常持续 7~10 天，部分患者可持续更久，约 20%者在第 8 周时仍未恢复至基线水平[979]。急性加重可导致疾病进展[980]，尤其在恢复缓慢的患者中更为明显[981]。急性加重也可能在一段时间内密集发生，一旦发生急性加重，则再次发生急性加重的可能性增加[445,982]（见**第 2 章**）。

暴露于生物燃料的慢阻肺病患者其急性加重在临床上与吸烟相关者相似，但在急性加重期间，患者出现更高水平的 2 型炎症标志物[983]。

未来事件的危险因素和评分

发生风险

一些评分和预测因素有助于预测慢阻肺病急性加重。最显著的预测因素包括既往急性加重史、肺功能受损（尤其是 FEV_1）和慢阻肺病的维持用药。其他因素包括女性、每日缓解药物使用量较高、嗜酸性粒细胞计数和合并症的情况（如胃食管反流病史）。其中，未来急性加重频率的最强预测因素仍然是前一年的急性加重次数[445]。这也包括诊断前的急性加重，即便前一年仅发生 1 次急性加重也会增加未来 12 个月内急性加重的风险[445,490,984,985]，而如果既往发生两次或两次以上急性加重，则风险会更高。目前认为，此类患者形成了比较稳定的表型，部分研究表明，相当大比例的患者会发生急性加重频率的变化，尤其是在 FEV_1 恶化的情况下[986]。

导致急性加重风险增加和/或急性加重严重程度增加的其他因素包括：肺动脉/主动脉横截面比值增加（即比值>1）[288]、通过胸部 CT 影像学测定的肺气肿或气道壁厚度的百分比升高[531]、动态肺过度充气[987]、存在慢性支气管炎[173,988]、高症状负担（通过 mMRC 量表和 CAAT™测量）以及胃食管反流症[989]。

短期不良结局的风险

与慢阻肺病再住院风险增加相关的因素主要包括：高龄、男性、整体健康状况较差、疾病负担（如既往急性加重史）、本次急性加重的严重程度（如出现酸中毒性呼吸衰竭、需机械通气、住院时间延长）、合并症（如心血管疾病、焦虑抑郁）、社会家庭支持环境及特定生物标志物[990-992]。其中，接受有创或无创通气是再住院和更高死亡率的独立危险因素[993]。目前已开发出用于预测再住院风险的临床评分工具[994]。多项大规模审计指出管理环节存在不足，例如呼吸专科医生等医疗资源匮乏，直接与再住院率和死亡风险升高相关[995]。

维生素 D 具有免疫调节功能，其水平与慢阻肺病急性加重的病理生理有关[996]。慢阻肺病患者普遍存在维生素 D 水平低于健康人群的情况。研究显示，对维生素 D 严重缺乏的患者进行补充，可使急性加重及相关住院风险降低约 50%[996,997]。因此，建议对所有因急性加重住院的患者检测维生素 D 水平，若存在严重缺乏（<10 ng/ml 或 <25 nM），应及时启动补充治疗。

血嗜酸性粒细胞对预测未来急性加重风险的作用，现有队列研究结果不一：部分显示无显著相关性[457]，部分提示呈正相关[458,459]。这种差异可能与研究人群的既往急性加重史和 ICS 使用情况不同有关。痰嗜酸性粒细胞增多与病毒易感性相关[939]。目前尚无充分证据支持将血嗜酸性粒细胞用于常规预测慢阻肺病患者的急性加重风险。研究发现与痰液或血嗜酸性粒细胞增加相关的急性加重患者可能对全身使用糖皮质激素更为敏感[998]，但需要更多的前瞻性研究加以验证[998]。近期一项基于 SPIROMICS 研究的前瞻性分析提示，血清 IgG 水平与急性加重风险增加相关[999]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

长期不良预后的风险

急性加重住院后的慢阻肺病患者长期预后较差，5 年死亡率约 50%[1000]。与不良预后相关的独立因素包括：高龄、低 BMI、合并症（如心血管疾病或肺癌）、既往因慢阻肺病急性加重导致的住院、当次急性加重的临床严重程度和出院后需要长期氧疗[1001-1003]。此外，呼吸道症状反复出现且症状严重、生活质量差、肺功能恶化、运动耐力差、CT 扫描显示肺密度降低和支气管壁增厚均会增加慢阻肺病患者急性加重后的死亡风险[1004]。慢阻肺病急性加重会增加心血管不良事件的风险，风险在最初 30 天内最高，此后持续长达 1~2 年[1005]。寒冷天气亦可能增加死亡风险[1006]。

一项 Cochrane 综述表明，实施以患者短期教育为基础的慢阻肺病急性加重行动计划，并提供持续支持，有助于降低患者住院率，减少卫生资源消耗。同时，此类教育干预也能提升急性加重时糖皮质激素与抗生素的治疗效果[1007]。

评分

目前已开发出几种评分系统来量化未来慢阻肺病急性加重的风险。最常用的工具为 SCOPEX（预测慢阻肺病急性加重短期风险的评分），评分包含多种危险因素，包括试验前慢阻肺病维持药物的用量、平均每日缓解药物使用量较多、前一年急性加重次数较多、1 秒率较低和女性等因素。该评分已经通过验证，可用于预测 6 个月内发生急性加重的可能性[1008]。CEX-HScore（CopdEX-Health Search 评分）是基于 16 个决定因素开发的评分工具来评估慢阻肺病急性加重的风险，该评分侧重于初级诊疗门诊，在预测 6 个月内的急性加重方面具有较好的准确性[1009]。DECAF 评分（呼吸困难、嗜酸粒细胞减少症、实变、酸血症和房颤）用于确定急性加重患者的院内死亡率[1010]。DECAF 评分的改良版（mDECAF）使用前一年急性加重病史替代了房颤。这些评分的主要局限性在于缺乏验证以及灵敏度和特异性不高。GOLD 不建议常规使用这些评分。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

治疗选择

治疗环境

慢阻肺病急性加重的治疗目标是最大限度的降低当前急性加重造成的不良影响，并预防再次发生急性加重[1011]。根据急性加重的严重程度和/或基础疾病的严重程度，可选择急性加重患者在门诊或住院接受治疗。超过 80%的慢阻肺病急性加重患者在门诊通过药物治疗（包括支气管舒张剂、糖皮质激素和抗生素）[445,931,1012]。

评估慢阻肺病急性加重期间是否需要住院的指征参见**图 4.4**。当慢阻肺病急性加重患者到急诊就诊时，若患者存在低氧血症，应给予氧疗，并评估急性加重是否危及生命，以及呼吸功增加或气体交换受损是否需要 NIV 治疗。如果确定急性加重危及生命，医务人员应考虑给患者提供适当的监护。病情相对平稳的患者亦可在急诊科或医院病房接受治疗。除药物治疗外，医院对急性加重的治疗还包括呼吸支持（氧疗、辅助通气）。对重度但非危及生命的慢阻肺病急性加重的管理概述见**图 4.5**。所有急性加重的管理要点请参见**图 4.6**。

重度但未危及生命的急性加重的管理*

图 4.5

评估症状的严重程度、血气分析、胸片检查

支气管舒张剂：

- 增加短效支气管舒张剂的剂量和/或使用频率
- 联合短效 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物
- 当患者病情稳定时，考虑使用长效支气管舒张剂
- 酌情使用腔体状储雾罐或空气驱动雾化器

考虑使用口服糖皮质激素

对于存在脓性口腔分泌物、既往痰液细菌培养结果阳性或需要机械通气（有创或无创）的患者，**考虑使用抗生素（口服）**

考虑使用高流量氧疗（HFNT）或无创通气（NIV），并进行连续血气监测、静脉血气和指脉氧测定

始终：

- 监测体液平衡
- 考虑皮下注射肝素或低分子量肝素以预防血栓栓塞
- 识别并治疗相关病症（例如心力衰竭、心律失常、肺栓塞等）

*需考虑当地医疗资源

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

急性加重的管理要点

图 4.6

- 推荐吸入性短效 β_2 受体激动剂（联合或不联合短效胆碱能受体拮抗剂）为急性加重初始治疗的支气管舒张剂**（C 级证据）**
- 全身性糖皮质激素可改善肺功能（FEV_1）和氧合，并缩短恢复时间和住院时间。治疗疗程应为 5 天**（A 级证据）**
- 抗生素适用于治疗有脓痰、既往痰液细菌培养阳性或需要机械通气（有创或无创）的患者**（A 级证据）**
- 存在应用抗生素指征时，使用抗生素可缩短康复时间、降低短期内复发及治疗失败的风险并缩短住院时间。治疗疗程应为 5 天**（B 级证据）**
- 高流量氧疗（HFNT）是用于治疗慢阻肺病患者急性低氧性呼吸衰竭的首选通气辅助模式。对于高碳酸血症型呼吸衰竭患者或对 HFNT 无反应的患者，若无绝对禁忌证，应使用 NIV。NIV 已被证实能够改善气体交换、减少呼吸功和插管需求、缩短住院时长并提高生存率**（A 级证据）**

药物治疗

慢阻肺病急性加重最常用的三类药物为支气管舒张剂、糖皮质激素和抗生素。

支气管舒张剂

尽管并无 RCTs 的高质量证据，但仍建议将短效 β_2 受体激动剂（SABAs）（联合或不联合短效抗胆碱能药物）作为慢阻肺病急性加重的初始支气管舒张剂的选择[1013,1014]。一项关于 SABAs 给药途径的系统综述显示使用 pMDIs（加或不加腔体状储雾罐）或使用雾化器递送药物，FEV_1 并无显著差异[565,1015]。但对于病情更重的患者，后者可能是一种更容易的给药方法。如果选择使用雾化器给予支气管舒张剂，则首选空气驱动而非氧气驱动的雾化给药，以避免氧气驱动给药导致慢阻肺病急性加重患者 $PaCO_2$ 升高的潜在风险[1016]。高剂量的 SABA 可能产生副作用，因此不推荐。患者可每小时接受一剂雾化药物治疗，给药 2~3 次，或使用 pMDI，每次 1~2 揿，给药 2~3 次，随后根据患者的反应，每 2~4 小时给药 1 次。关于在急性加重期间是否使用吸入性长效支气管舒张药物（β_2 受体激动剂或抗胆碱能药物或联合治疗）联合或不联合 ICS，目前尚无评估其疗效的临床研究，但我们建议在急性加重期间继续进行这些治疗或在出院前尽快开始使用这些药物。在一些国家，可使用雾化长效支气管舒张药物，如阿福特罗、福莫特罗或瑞芬那新。与沙丁胺醇相比，这类药物起效时间相当，但作用持续时间更长。在急性加重期间，这些雾化溶液可作为有效的支气管舒张剂，并可减少所需的治疗频率。然而，尽管雾化长效 β_2 受体激动剂（LABA）与雾化 SABA 已在部分医院中使用，但目前尚无任何试验比较二者治疗慢阻肺病急性加重的疗效差异。一项回顾性病例对照研究对接受雾化 LABA 与雾化 SABA 治疗的住院受试者进行了比较，发现使用 LABA 可降低 30 天内再住院率[1017]。

由于静脉使用甲基黄嘌呤（茶碱或氨茶碱）具有显著的不良反应，因此**不建议**应用[1018,1019]。

糖皮质激素

多项基于医院数据研究表明，慢阻肺病急性加重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），同时还可改善氧合[1020-1023]，降低短期内复发和治疗失败的风险[1024]，并缩短住院时间[1020,1022,1025]。推荐剂量为泼尼松 40 mg/日，持续给药 5 天[1026]。一项系统文献综述认为在轻度至中度急性加重患者中，5 天疗程的糖皮质激素可能已足够，但支持该建议的证据质量为中等[1027]。一项观察性研究显示，长期口服糖皮质激素治疗慢阻肺病急性加重与肺炎和死亡风险增加相关[1028]。口服泼尼松与静脉给药疗效相当[1029]。在某些患者中，雾化吸入布地奈德可作为全身糖皮质激素治疗急性加重的替代方案，其疗效与甲泼尼龙静脉给药无差异[1021,1030,1031]，治疗方案的选择可能取决于当地的治疗费用[1032,1033]大剂量糖皮质激素即便短期使用也可能导致后续肺炎、脓毒症和死亡风险增加[1034]，因此应仅限于在重度急性加重的患者中使用。近期研究表明，使用糖皮质激素治疗慢阻肺病急性加重患者时，根据血嗜酸性粒细胞水平指导治疗更有效[445,940,998,1035]。一项在慢阻肺病急性加重患者中根据血嗜酸性粒细胞计数指导泼尼松龙治疗的双盲、安慰剂对照 RCT（STARR2）表明，在初级诊疗中，对于部分慢阻肺病急性加重且嗜酸性粒细胞水平较低的患者，可无需使用泼尼松而不影响患者安全[1036]。上述发现尚有待于在住院患者中开展前瞻性研究以进一步证实。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

抗生素

虽然慢阻肺病急性加重诱因可能为病毒或细菌感染[964,1037]，但急性加重期抗生素的使用仍存在争议。一篇 Cochrane 综述提示，对于需要给予重症监护的急性加重病例，抗生素治疗在改善死亡率和治疗失败方面具有显著获益[1038]。在其他需要住院治疗的急性加重患者中，只有包含使用已淘汰抗生素的临床试验，获益才具有显著性[1038]。一项大型回顾性研究发现，与住院后期开始使用或不使用抗生素的患者相比，在住院前两日内使用抗生素的患者预后得到改善[1039]。尚不清楚在中度急性加重门诊治疗的患者中使用抗生素的获益。一项 RCT 研究显示，门诊患者在口服糖皮质激素基础上加用多西环素，并未延长下一次发生急性加重的间隔时间[1040]。根据对安慰剂对照试验的系统综述，抗生素治疗可为咳嗽和咳脓痰的中度或重度慢阻肺病急性加重患者带来获益[1041,1042]。这些数据得到了中度慢阻肺病的患者相关的多项 RCTs 的支持[1043]。

确定有助于判断哪些患者可从使用抗生素治疗急性加重中获益的标志物至关重要。一般而言，急性加重患者出现细菌感染的临床表现（如脓性痰增加）时使用抗生素[318,1044]。事实上，观察的痰脓性特征对高细菌负荷的灵敏度为 94.4%，特异性为 52%[318]。遗憾的是，痰培养在门诊环境下难以进行，因其至少需要两天时间，并且受限于现有技术，常常无法提供可靠的结果。

目前正在进行慢阻肺病急性加重患者气道感染生物标志物的相关研究。此前，对 CRP 进行的研究报告了相互矛盾的结果[1045,1046]。一项 RCT 发现，在英国初级诊疗门诊的慢阻肺病患者中，通过即时 CRP 检测指导抗生素使用，结果显示抗生素使用显著减少，且患者预后并未受到影响[1047]。另一项荷兰研究在慢阻肺病急性加重住院的患者中也观察到相似的结果（抗生素使用减少且治疗失败率未增加）[1047]。一项对轻度至中度气流受限且正在初级诊疗门诊中接受管理的慢阻肺病急性加重患者所开展的双盲、安慰剂对照试验显示，脓痰和即时 CRP 升高可识别不使用抗生素治疗失败风险增加的患者[1048]。

降钙素原是一种在细菌感染急性期升高的反应物，已有研究评价了其在慢阻肺病急性加重期指导抗生素治疗的作用[1049]。关于降钙素原作为生物标志物的有效性仍存在争议。几项主要在门诊进行的研究表明，由降钙素原指导的抗生素治疗可降低抗生素暴露量和副作用，并具有相同的临床疗效[1050-1052]。但一项在慢阻肺病急性加重住院患者中开展的系统综述和荟萃分析发现，由降钙素原指导抗生素治疗并未显著降低慢阻肺病总体抗生素暴露量[1053]。在 ICU 接受治疗的慢阻肺病急性加重患者中，由降钙素原指导开始或停止抗生素可导致患者死亡率高于接受标准抗生素治疗方案的患者[1054]。基于以上相互矛盾的结果，目前无法推荐在慢阻肺病急性加重患者中根据降钙素原水平决定抗生素的使用[1055]。

综上所述，在急性加重期间，符合以下条件的慢阻肺病患者应接受抗生素治疗：

- 至少存在以下两种症状：呼吸困难加重、发热、痰量增多和脓痰增加（如果脓性痰液增加为其中一种症状）
- 既往急性加重期间痰液培养呈阳性
- 需要机械通气（有创或无创）[926,964]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

抗生素的选择应根据当地细菌耐药情况。初始经验性治疗通常为氨基青霉素联合克拉维酸、一种大环内酯类、一种四环素类或特定患者使用喹诺酮类药物。对于频繁急性加重、重度气流阻塞[1056,1057]和/或需要机械通气的急性加重患者[1058]，应进行痰培养或来自肺部的其他标本培养，因为可能存在革兰氏阴性菌（例如假单胞菌属）感染或对上述抗生素不敏感的耐药病原体感染。给药途径（口服或静脉给药）取决于患者的状况和抗生素的药代动力学。

较短的抗生素暴露可能会降低细菌耐药及与该疗法相关的并发症风险。一项荟萃分析表明，在慢阻肺病急性加重的门诊患者中，≤5 天的抗生素治疗与长期常规治疗具有相同的临床和细菌学疗效[1059]。推荐的抗生素治疗持续时间为 5~7 天[1060]。我们建议慢阻肺病急性加重门诊抗生素治疗持续时间≤5 天[1054,1059]。

其他药物治疗

抗氧化剂

祛痰药已被证实除了具有典型的化痰作用外，还具有抗炎和抗氧化活性[1061]。尽管已对祛痰药进行了研究并已用于预防慢阻肺病急性加重，祛痰药特性也适用于急性失代偿期，但对急性加重期间使用的研究仍然较少。试验表明，N-乙酰半胱氨酸无法有效促进 FEV_1 恢复，但可减轻咳嗽和咳痰症状，并可降低急性加重期的炎症生物标志物水平[1061,1062]。因此，对于难以排痰的患者，N-乙酰半胱氨酸可能是一种有用的辅助治疗药物。一项涵盖 24 项研究和 2172 位患者的荟萃分析表明，祛痰药可使治疗成功率提高 37%，同时还改善了总体症状评分、随访时的咳嗽症状和排痰难易度，该结论具有中度确定性。需要进一步开展大样本量的临床试验[1063]。

辅助治疗

根据患者的临床状况，应考虑适当的体液平衡以及根据临床需要使用利尿剂、抗凝剂，给予合并症治疗和营养支持。慢阻肺病住院患者发生深静脉血栓和肺栓塞的风险增加；高达 5.9%的患者发生了肺栓塞[950,1064,1065]。应对这些患者采取血栓栓塞的预防措施[1066,1067]。在任何时候，医务人员都应该强烈要求患者戒烟。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

呼吸衰竭的管理

氧疗

高流量鼻导管氧疗

氧疗一直是急性加重患者的一线呼吸支持治疗。然而，对于接受常规氧疗后仍持续低氧、高碳酸血症或无法耐受 NIV 的慢阻肺病患者，可采用 HFNT 通过专用经鼻导管以 10 到 60 L/min 的流量输送经加热湿化的空气-氧气混合气体[1068-1070]。在非对照、观察性和回顾性研究中，HFNT 与一系列生理指标的改善相关，包括降低呼吸频率和呼吸功、降低高碳酸血症以及改善胸腹同步运动[1071-1073]。

HFNT 已在三种不同场景下用于治疗慢阻肺病患者的急性加重：1）治疗住院期间的急性加重，2）预防需要插管和正压通气的急性加重患者再次插管，3）治疗存在急性加重风险的稳定期慢阻肺病患者，以防未来发生中度或重度急性加重（**图 4.7**）。

在一项针对存在低氧血症的急性加重住院患者开展的前瞻性 RCT 中，与接受常规氧疗的患者相比，接受 HFNT 治疗的患者失败率低，需要转为 NIV 或有创机械通气的更少[1074]。然而，另一项因急性加重住院的患者开展的前瞻性 RCT 显示，HFNT 与常规氧疗在需要插管或转为 NIV 方面并无差异[1075]。此外，在慢性高碳酸血症的受试者中，与接受常规氧疗的受试者相比，接受 HFNT 的受试者住院时间更长，但 NIV 使用更少[1076]。

高流量鼻导管氧疗（HFNT）的指征*

图 4.7

至少以下一种：

- 持续低氧血症
- 无法耐受无创通气（NIV）
- 存在 NIV 禁忌证
- NIV 后患者序贯氧疗
- 预防需要插管和正压通气的患者再次插管
- 治疗存在急性加重风险的稳定期慢阻肺病患者

*需考虑当地医疗资源。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

几项前瞻性 RCTs 比较了 HFNT 与 NIV 一线治疗急性加重住院并伴有呼吸性酸中毒患者的疗效。接受 HFNT 治疗的患者在 12 小时和 5 天的气体交换的改善、住院时间和呼吸支持天数与接受 NIV 的患者相似，但接受 HFNT 的患者并发症更少和舒适度更高[1077]。一项针对急性加重住院患者进行的多中心 RCT 显示，HFNT 在降低 $PaCO_2$ 方面不劣于 NIV；然而，约 30%随机分配至 HFNT 组的患者在随机化后 6 小时因气体交换无改善而改用 NIV[1077]。在另一项针对急性加重住院患者开展的前瞻性非劣效性 RCT 中，与 NIV 组相比，HFNT 组的插管率更高；但两组之间的治疗转换率、住院时间和 28 天死亡率相似[1078]。在高碳酸血症型呼吸衰竭患者中，在主要结局（即 7 天内气管插管或死亡）方面，HFNT 不劣于 NIV[1079,1080]。

HFNT 还用于急性加重住院的急性呼吸衰竭有创机械通气患者，预防拔管后再插管。一些小规模、单中心试验表明，在降低二氧化碳水平和呼吸频率方面，HFNT 不劣于 NIV，并且在急性加重患者正压通气治疗急性或慢性呼吸衰竭拔管后 HFNT 耐受性优于 NIV[1078,1081]。在一项大型、前瞻性、多中心 RCT 中，在高危患者中评估了拔管后使用 HFNT 与 NIV 对再次插管和拔管后发生呼吸衰竭的影响，其中约 18%~22%的患者呼吸衰竭的原因为基础慢阻肺病[1082]。HFNT 在预防再次插管或拔管后呼吸衰竭方面不劣于 NIV，但拔管后呼吸衰竭和再次插管率仍较高，分别为 22%和 27%。在随后的一项研究中，拔管失败风险较高的患者（例如年龄>65 岁或患有基础心肺疾病；约 21%~25%的受试者患有基础慢阻肺病），拔管后 HFNT 联合 NIV 同样非劣于单用 HFNT[1082]，而对类似患者进一步研究中，接受 HFNT 联用 NIV 的患者其再次插管率（11.8% vs. 18.2%）和拔管后呼吸衰竭的发生率（21% vs. 29%）显著低于单用 HFNT 的患者[1083]。ERS 临床实践指南目前建议，对于因机械通气后拔管失败风险较高的急性加重患者，若无 NIV 的禁忌证，应使用 NIV 而非 HFNT。指南还建议在伴有高碳酸血症型呼吸衰竭的急性加重住院患者中使用 NIV 而非 HFNT[1084]。

与单独使用 LTOT 相比，长期使用家用 HFNT 联合 LTOT 可降低特定慢阻肺病患者中度和重度急性加重的发生频率[1085-1087]。但死亡率未受到影响，对生活质量、气体交换、肺功能和 6 分钟步行试验的影响也不一致，这可能是因为不同研究之间患者的基线特征（如气流阻塞程度和高碳酸血症严重程度）存在差异。长期使用家用 HFNT 并未观察到明显的不良反应。目前，几项大型国际多中心试验（NCT05204888、EpIC-HFT、HiLOT 和 HiFAE）正聚焦于长期夜间家用 HFNT 治疗以预防慢阻肺病中度或重度急性加重，这些试验的结果将为评估患者选择的合适参数、家用 HFNT 对患者预后的有效性以及最佳应用的技术推荐提供依据。

通气支持

一些患者需要立即入住呼吸科病房或 ICU 进行治疗（**图 4.4**）。特殊情况下，如果医护人员技能和设备足以识别和管理急性呼吸衰竭，则重度急性加重患者也可入住呼吸与危重症医学科病房。可通过无创（经鼻或面罩）或有创（经口插管或气管切开）通气方式提供急性加重时的呼吸支持。急性呼吸衰竭时不建议使用呼吸兴奋剂[1013]。

无创机械通气（NIV）

NIV 是治疗慢阻肺病急性加重住院患者合并急性呼吸衰竭首选的呼吸支持方式。RCTs 已证实 NIV 成功率达 80%~85%[1088-1092]。研究表明 NIV 可改善氧合和急性呼吸性酸中毒，即提高 pH 值并降低 $PaCO_2$。NIV 还可降低呼吸频率、呼吸功和呼吸困难的严重程度，同时也可降低呼吸机相关肺炎等并发症并缩短住院时间。更重要的是，NIV 可降低死亡和插管率[1089,1093-1095]。当患者获得改善并能够耐受至少 4 小时的无辅助呼吸治疗，便可直接停用 NIV，无需任何“脱机”期[1096]。**图 4.8** 总结了 NIV 的指征[1092]。

无创机械通气（NIV）的指征

图 4.8

至少以下一种：

- 呼吸性酸中毒（$PaCO_2$≥6.0 kPa 或 45 mmHg 且动脉 pH≤7.35）
- 严重呼吸困难且具有呼吸肌疲劳和/或呼吸功增加的临床征象（如使用辅助呼吸肌、胸腹部矛盾运动或肋间隙凹陷）
- 尽管接受了氧疗，但仍持续存在低氧血症

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

有创机械通气

急性加重期间接受有创机械通气的指征请参见**图 4.9**，其中包括 NIV 初始试验治疗失败的患者[1097]。随着 NIV 临床应用经验的积累，大量具备有创机械通气指征的患者使用 NIV 后治疗成功，因此慢阻肺病急性加重住院期间不再推荐有创机械通气作为急性呼吸衰竭的一线治疗[1097]。经 NIV 初始治疗失败而接受有创通气的患者，其并发症更多、住院时间更长和死亡率更高[1090]。极重度慢阻肺病患者是否使用有创通气受到如下因素的影响：诱发因素的去除及病情好转的可能性、患者本人的意愿和是否具备重症监护设施[1090]。应尽可能明确患者个人的治疗意愿，例如通过预立医疗意愿或“生前遗嘱”，以便更顺利地应对相关临床决策困难。治疗过程中的主要风险包括呼吸机相关性肺炎（尤其在多重耐药微生物流行的情况下）、气压伤与容积伤，以及可能需要气管切开并导致长期机械通气等问题。

有创机械通气的指征 图 4.9

- 进行高流量氧疗（HFNT）或 NIV 后仍持续存在危及生命的低氧血症
- 无法耐受 HFNT 和/或 NIV
- 处于呼吸停止或心脏停搏后状态
- 意识状态下降、镇静药物无法控制的躁动
- 显性误吸或反复呕吐
- 持续性呼吸道分泌物排出困难
- 严重的血流动力学不稳定，补液和血管活性药物均无效
- 重度室性或室上性心律失常

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

合并急性呼吸衰竭的慢阻肺病患者的急性死亡率低于因其他原因接受机械通气的患者[1098]。然而，部分本可存活的慢阻肺病患者因预后判断过于消极而未能获得 ICU 插管机会[1099]。一项对合并急性呼吸衰竭的慢阻肺病患者开展的大型研究显示此类患者住院死亡率为 17%~49%[1100]。在后续 30 天至 12 个月内，死亡风险进一步升高，尤其在机械通气前已存在肺功能严重下降（FEV_1 < 预计值 30%）、心血管基础疾病或活动能力严重受限的患者中更为显著。相比之下，若患者既往合并症较少、呼吸衰竭由潜在可逆原因（如感染）引起或日常活动能力尚可且未长期依赖氧疗，则在接受呼吸支持后往往效果较好[484,1101]。

出院和随访

30%~50%的患者在慢阻肺病急性加重出院后 30 天内再次住院，这通常伴随死亡率增加。预防再住院是出院后护理的主要目标，同时结合治疗方案优化和健康状况稳定、预防共病相关事件以及延长生存期。要实现这些目标，需要在出院时机和出院后随访方面妥善规划，并实施恰当的长期药物和非药物治疗。

尽管早期出院和居家治疗的患者再住院率和费用存在降低的趋势，但其预后并不明确[1102]。研究评估了包含以下出院护理的组合方案：教育、药物优化、监督和纠正吸入技术、强化依从性、合并症的评估和优化管理、肺康复、自我管理的支持、早期专科随访、远程监测和持续患者联系（**图 4.10**）。几项观察性研究分析了回顾性理赔数据，结果显示患者首次慢阻肺病急性加重后早期（0~30 天）与延迟（>30 天）启用 LABA+LAMA+ICS 固定复方制剂，首次出现中度或重度慢阻肺病急性加重的风险降低 20%~30%，再住院率降低[1103-1105]。一项在慢阻肺病急性加重住院患者中进行的大型真实世界观察性研究表明，出院时接受的维持治疗会影响未来发生急性加重、再住院和死亡的风险。该研究还显示，大多数患者出院时接受了不恰当的治疗。仅 17.5%的患者在出院时或出院后 2 周内使用了三联疗法，超过四分之一的患者仅使用了 SABA 疗法，或根本未使用任何吸入性药物[1106]。

出院标准和随访建议

图 4.10

1. 全面回顾所有临床和实验室数据
2. 检查维持治疗（请参见**图 3.9**，血嗜酸性粒细胞升高的患者应在出院时接受 LABA+LAMA+ICS 治疗）
3. 重新评估吸入技术
4. 确保患者知晓停用急性期治疗药物（糖皮质激素和/或抗生素）的情况
5. 评估是否需要继续接受氧疗
6. 提供管理计划
7. 对如心血管疾病等合并症进行随访
8. 确保随访安排：早期随访<4 周，晚期随访<12 周（根据需要）

1~4 周随访

- 评估患者应对日常环境的能力
- 回顾并理解治疗方案
- 重新评估吸入技术
- 重新评估对长期氧疗的需求
- 记录进行体力活动的能力，并考虑可行肺康复
- 记录症状：CAAT™或 mMRC
- 确定合并症的状态

12~16 周随访

- 评估患者应对日常环境的能力
- 回顾并理解治疗方案
- 重新评估吸入技术
- 重新评估对长期氧疗的需求
- 记录进行体力活动和日常活动的能力
- 肺量计检查：FEV_1
- 记录症状：CAAT™或 mMRC
- 确定合并症的状态

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

将患者从医院接到家中照护对患者预后和再住院率的影响与患者教育和出院后接受的过渡期护理服务相关[1107]。出院后早期康复（如，<4 周）与生活质量改善和运动能力增加相关，并可能与再住院率降低和生存率提高相关[1108]，关于这两种结局的证据并不一致[1109,1110]。

此外，在出院后进行早期随访（1 个月内），以评估患者状况和治疗方案，这可减少患者的再次住院[1110,1111]。未能进行早期随访可能同时由以下因素导致：患者的依从性、获取医疗服务受限、社会和医疗支持较差和/或存在更严重的疾病。建议在 3 个月时进行额外随访，以确保患者恢复至稳定的临床状态，并对患者的症状和肺功能（通过肺量计检查）进行评估，同时尽可能使用多种评分系统（例如 BODE）评估预后。此外，与出院后短期随访相比，在长期随访时进行动脉血氧饱和度和血气评估能更准确地判断是否需要 LTOT[1112]。

应在复发性急性加重和/或住院患者中进行 CT 评估，以确定是否存在支气管扩张症和肺气肿[1113]。还应对是否存在合并症及其管理进行进一步详细评估（**图 4.10**）。

预防进一步加重

1 次急性加重事件发生后，应采取适当措施来预防未来急性加重的发生（**图 4.10**）。LABA+LAMA+ICS、戒烟、接种流感、肺炎、RSV 疫苗和肺康复已被证实可改善患者功能并减少后续慢阻肺病急性加重的发生[635,1114-1116]。住院后使用 LABA+LAMA+ICS 固定复方制剂可显著降低首次中度或重度慢阻肺病急性加重的发生风险和再住院率[1103,1104,1117]。能够显著影响急性加重风险和/或频率的治疗药物请参见**图 4.11** 和**第 3 章**。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

降低慢阻肺病急性加重发生频率的干预措施

图 4.11

干预类别	干预措施
支气管舒张剂	LABAs LAMAs LABA+LAMA
含糖皮质激素的治疗方案	LABA+LAMA+ICS
抗炎药物（非激素）	罗氟司特 度普利尤单抗 美泊利珠单抗
抗感染药物	疫苗 长期使用大环内酯类
黏液调节剂	N-乙酰半胱氨酸 羧甲司坦 厄多司坦
多种其他干预	戒烟 康复治疗 肺减容术 维生素 D 防护措施（例如佩戴口罩、尽量减少社交、勤洗手等）

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

第 5 章：慢阻肺病与多病共存

要点：

- 慢阻肺病患者常合并其他慢性疾病（多病共存），从而增加不良结局的风险。
- 多病共存经常诊断不足且治疗不充分，应在每一位慢阻肺病患者中主动筛查和识别。
- 合并这些共病不应改变慢阻肺病的治疗策略；即使存在慢阻肺病，也应按照常规标准治疗共病疾病。
- 心血管疾病在慢阻肺病患者中十分常见，尤其是高血压、缺血性心脏病、心力衰竭和房颤。在中度或重度急性加重期间及其后最长 1 年内，发生重大心血管事件的风险显著升高。
- 肺癌是慢阻肺病患者的主要死亡原因之一。对于有吸烟史的患者，建议每年进行低剂量计算机断层扫描（LDCT）筛查，与普通人群的筛查建议一致。由于缺乏证据，不推荐对非烟草相关慢阻肺病患者进行肺癌筛查。
- 支气管扩张症在慢阻肺病患者中较为常见，若合并感染，可影响疾病进展、急性加重发生率及死亡风险。
- 抑郁和/或焦虑是慢阻肺病中常见且重要的共病，经常诊断不足且治疗不充分，并与健康状况不佳及死亡风险增加相关。
- 在慢阻肺病患者中，体质指数低于 21 kg/m² 与死亡风险增加相关；体质指数高于 30 kg/m² 与代谢综合征及阻塞性睡眠呼吸暂停相关。若合并阻塞性睡眠呼吸暂停，持续气道正压通气治疗可降低死亡风险。
- 胃食管反流病与急性加重风险增加及健康状况不佳相关。
- 多器官组织损伤，表现为骨质疏松、肌少症、贫血和肺气肿，与不良结局相关。充足营养、肺康复及对多器官组织损伤的管理可改善预后。
- 当慢阻肺病纳入多病共存的整体管理方案时，治疗应以简化方案、尽量减少多重用药为原则。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

引言

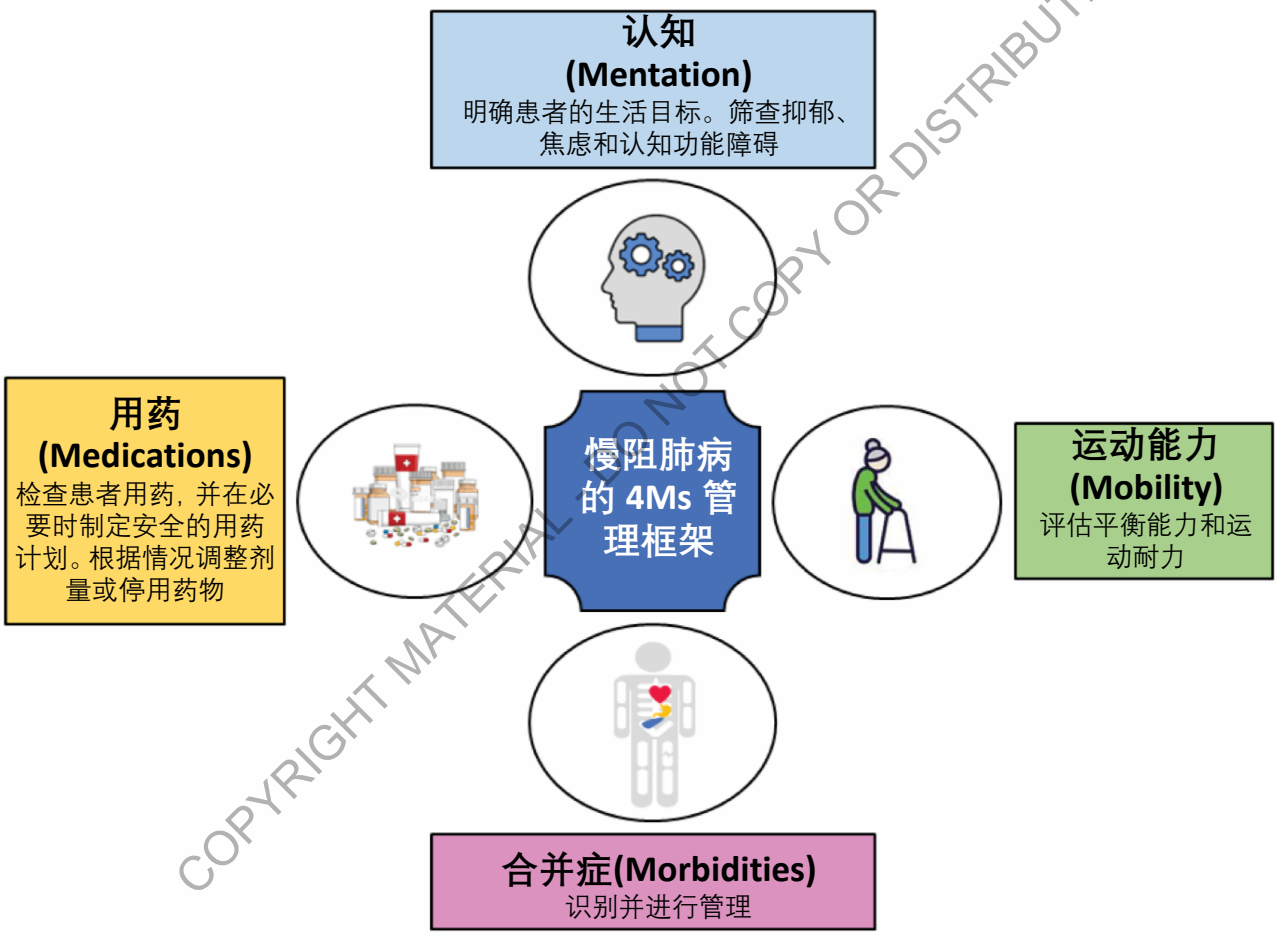
多病共存（表现为除主要疾病外伴有两种以上慢性疾病）在慢阻肺病患者中很常见[292,468,469,478,1118-1123]。高血压、缺血性心脏病（IHD）、心力衰竭（HF）、心房颤动、肺癌、抑郁和焦虑、支气管扩张症、胃食管反流病（GERD）、病态肥胖、虚弱和营养不良是慢阻肺病患者中最常见的合并疾病。这些慢性疾病增加了慢阻肺病的管理难度，并对其预后产生显著影响。在慢阻肺病背景下针对许多这些疾病提供具体建议具有挑战性，这主要由于现有证据有限及缺乏针对多病共存的指南。

在慢阻肺病患者中，一些合并疾病独立于慢阻肺病发生，但许多疾病与慢阻肺病存在因果关系，要么共享病理生物学通路，要么某种疾病增加另一种疾病的不良预后风险。这一概念称为“多病协同”（syndemics），体现了慢阻肺病与部分合并症之间的联系[294,1124,1125]。需要注意的是，症状通常与慢阻肺病相似的合并症可能被忽视，例如心力衰竭和肺癌（呼吸困难）或抑郁（疲劳和活动量下降）。

虽然多种合并疾病会对慢阻肺病产生负面影响，但慢阻肺病本身也是影响其他疾病预后的重要因素之一。例如，患有充血性心力衰竭、缺血性心脏病[1126] 或接受冠状动脉搭桥手术的患者，如果伴有慢阻肺病，其发病率和死亡率高于没有慢阻肺病的患者[1127,1128]。

针对多病共存慢阻肺病患者的以患者为中心的改良 4Ms 管理方法概述

图 5.1



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

改编自： Celli BR, Fabbri LM, Yohannes AM, Hawkins NM, Criner GJ, Bon J, Humbert M, Jenkins CR, Pantoni L, Papi A, Quint JK, Sethi S, Stolz D, Agusti A, Sin DD. A person-centred clinical approach to the multimorbid patient with COPD. Eur J Intern Med. 2025 Aug 12: 106424. doi: 10.1016/j.eijm.2025.07.020.

为慢阻肺病患者提供基于证据的最佳呼吸疾病管理非常重要。医疗人员与慢阻肺病患者的任何 1 次接触都提供了一个机会，不仅可以管理其肺部疾病，还可以管理其他常见合并疾病[471,1129]。为了最大化这一机会，美国医疗改善研究所[1130] 提出了一个基于“4Ms”的系统化方法，适用于慢性非传染性疾病的老年患者：认知（Mentation）、运动能力（Mobility）、用药（Medications）和合并症（Morbidities），这些都是该人群预后的重要驱动因素[1131,1132]。在慢阻肺病患者中，已对 4Ms 方法进行修改（**图 5.1**）[1133]。评估**认知**（Mentation）对于明确健康目标很重要[1132]，特别关注抑郁和痴呆[1134]，以及包括双相障碍和精神分裂症在内的更严重的精神病理。患者还应接受**运动能力**（Mobility）评估，特别关注平衡能力和虚弱[1135]，并通过 6MWD 测试运动耐力，该测试是慢阻肺病患者生存的优秀预测指标[522,1136]。对患者使用的所有**药物**进行审查很重要，因为超过 90%的患者存在多重用药情况，而不当使用会导致不良临床结局[1137]。最后，需要识别本章关注的**合并症**（Morbidities），因为适当的诊断和管理（除慢阻肺病特定治疗外）能够改善预后。需要记住的是，在这一人群中，应将主动吸烟视为一种疾病[1138]，并需通过戒烟干预加以管理。

慢阻肺病、虚弱与多病共存

虚弱可以表现为多系统生理功能的下降，通常与衰老相关。在实践中，可通过以下五个组成部分来判断：乏力、动作迟缓、疲惫、低体力活动和非自愿性体重下降[1139]。虚弱与认知功能障碍、心血管疾病以及多病共存相关，增加健康风险[1140]。一项队列研究显示，慢阻肺病患者的虚弱患病率高于非慢阻肺病人群，可能有助于识别慢阻肺病患者中存在不良预后风险的人群[1141]。一项荟萃分析报告称，虚弱和准虚弱与慢阻肺病患者的全因死亡率、急性加重和住院风险相关[1142]。虚弱是慢阻肺病患者预后的预测因素[1143]。欧洲呼吸学会（ERS）已发布关于慢性呼吸系统疾病成人虚弱治疗的现有证据综述，并包括临床管理选项，如老年医学护理、康复、营养、药物治疗及心理治疗[1144]。

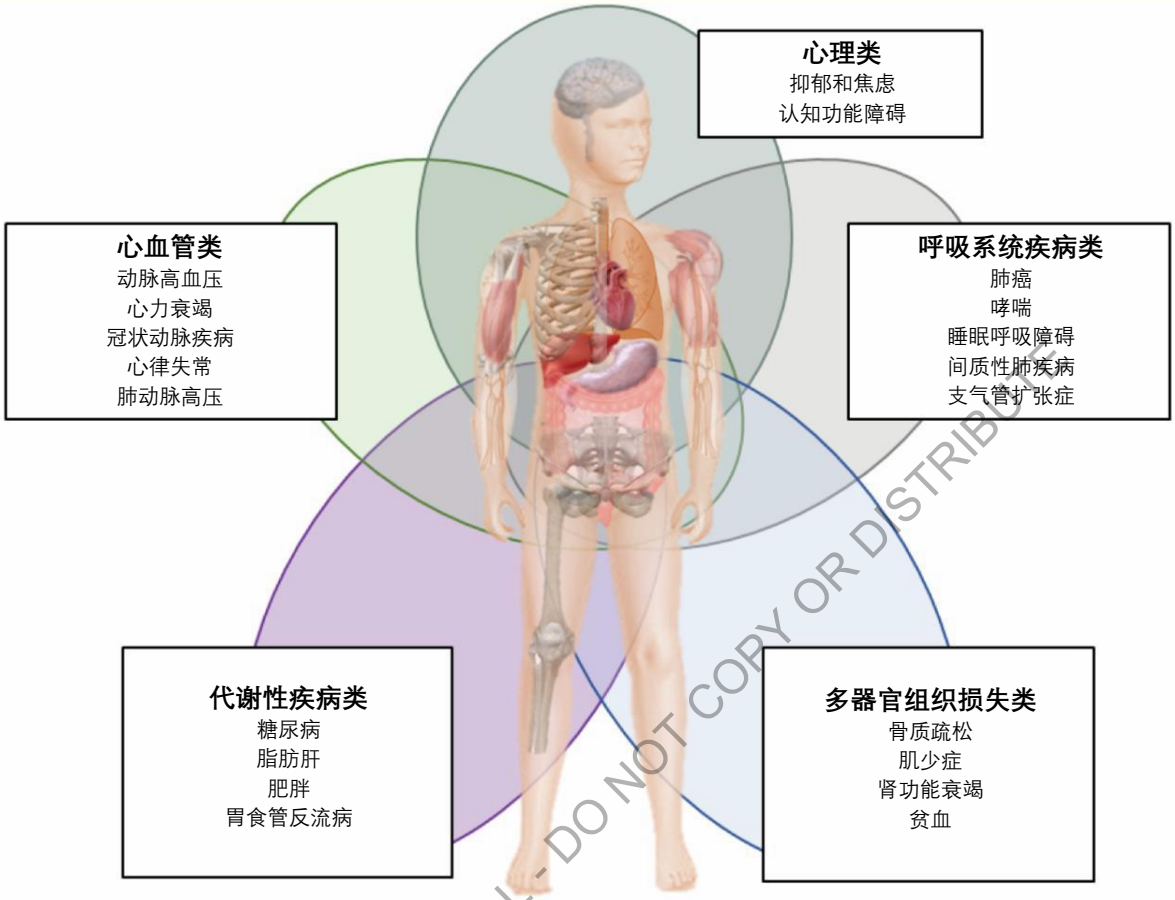
在完成认知、用药和运动能力的一般评估后，重要的是考虑可能影响患者的最常见合并疾病。这些合并疾病已通过改良的德尔菲（Delphi）方法按系统器官进行分类，如 **图 5.2** 所示[1133]。

与呼吸衰竭一起，一些心血管疾病（动脉高血压、心力衰竭、冠状动脉疾病、心房颤动/扑动及肺动脉高压）和肺癌是慢阻肺病患者最常见的死亡原因，因此需要密切关注。然而，其他合并疾病如骨质疏松、抑郁、焦虑、肌少症、贫血、睡眠相关疾病及肾功能衰竭，会对健康相关生活质量、急性加重和住院产生负面影响。许多此类疾病是可治疗的，因此一旦识别，应进行评估并随时间监测，以优化管理。我们认识到，下述建议可能不足以涵盖慢阻肺病患者可能存在的所有合并疾病管理，也不能替代针对每种合并疾病的具体指南，但其中包含了对照护这些患者的医务人员具有实用价值的信息。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

在慢阻肺病患者中常见的合并症分类及其对预后的独立影响

图 5.2



改编自： Celli BR, Fabbri LM, Yohannes AM, Hawkins NM, Criner GJ, Bon J, Humbert M, Jenkins CR, Pantoni L, Papi A, Quint JK, Sethi S, Stolz D, Agusti A, Sin DD. A person-centred clinical approach to the multimorbid patient with COPD. Eur J Intern Med. 2025 Aug 12:106424. doi: 10.1016/j.ejim.2025.07.020.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

心血管疾病

心血管疾病在由烟草吸烟所致的慢阻肺病患者中非常常见，吸烟是这两个器官系统共同的危险因素。有几种合并疾病尤为重要，应在所有慢阻肺病患者中予以考虑，包括：系统性动脉高血压、心力衰竭、冠状动脉疾病、心房颤动和肺动脉高压[468,469,471,1124]。在一个包含既往已确诊心血管疾病的大规模真实世界人群研究中，慢阻肺病与更高的心血管事件发生率相关，但慢阻肺病患者接受的预防性治疗更少[1145]。欧洲心脏病学会（ESC）指南建议在所有慢阻肺病患者中评估心血管危险因素[1146]。

高血压

接近 50%的慢阻肺病患者合并高血压[1122,1124]。未控制的高血压与健康相关生活质量下降以及心力衰竭、心肌梗死和卒中风险增加相关[1147]。所有患者在每次医疗评估时都应测量血压，必要时可辅以家庭血压监测，血压值 >130/80 mmHg 应被视为异常并需要治疗[1147]。纠正不良饮食、缺乏体力活动和过量饮酒对于高血压控制至关重要，可单独实施或联合药物治疗[1146]。

慢阻肺病的药物治疗方案应当进行优化，因为已有证据表明该类治疗不会引起血压水平的改变。对于合并系统性动脉高血压的患者，其治疗应遵循相关临床指南进行管理[1148,1149]。

心力衰竭

心力衰竭被定义为一种临床综合征（由症状和体征构成），其由心脏结构或功能异常引起，并可通过利钠肽水平升高或客观的临床或实验室充血证据加以证实。慢阻肺病患者中心力衰竭的患病率约为20%~30%[1150,1151]，年发病率为 3%~4%，但其常被漏诊，因此应主动筛查，因为该疾病相对容易识别。射血分数降低型心力衰竭（HFrEF）和射血分数保留型心力衰竭（HFpEF）在慢阻肺病患者中的发生频率相近（各约 10%）。约 40%的因高碳酸血症型呼吸衰竭而接受机械通气的慢阻肺病患者存在左心室功能障碍的证据[1152,1153]。心力衰竭的存在是全因死亡率的独立预测因素[1154]。

国际指南建议对疑似心力衰竭的患者测定利钠肽水平，如结果异常，再行超声心动图检查。在慢阻肺病患者中，利钠肽在稳定期及慢阻肺病急性加重期均具有较高的阴性预测值（0.80–0.98），可用于排除左心室功能障碍。然而，相较于普通人群，慢阻肺病患者的阳性预测值相对较低[1155,1156]。

心血管指南提供了具体的治疗建议[1155]。对于射血分数降低型心力衰竭（HFrEF），包括使用血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂或沙库巴曲-缬沙坦、β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂以及钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂。对于射血分数保留型心力衰竭（HFpEF），包括使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂、沙库巴曲-缬沙坦及矿物皮质激素受体拮抗剂。β_1 受体阻滞剂治疗可改善心力衰竭患者的生存率，并建议用于同时合并慢阻肺病的患者。选择性 β_1 受体阻滞剂应仅用于获批准的心血管适应症，而不应用于预防慢阻肺病急性加重[1157]。急性心力衰竭应按照常规心力衰竭指南进行治疗。在常规治疗基础上加用无创通气可改善急性肺水肿心力衰竭患者的预后[1158]。

冠状动脉疾病

冠状动脉疾病在 10%~20%的慢阻肺病患者中发生，其存在与这些患者的发病率和死亡率增加相关[1159,1160]。心血管风险可通过美国国家心肺血液研究所（NHLBI）网站提供的全球风险计算工具进行评估[1161]。冠状动脉疾病的诊断可根据不同临床表现作出，包括有症状的患者（如心绞痛）或通过检查发现（如心电图、超敏肌钙蛋白或 CT 扫描中发现的冠状动脉钙化）。

除使用常规工具评估心血管风险外，还建议在慢阻肺病诊断时以及症状出现不明变化（呼吸困难、胸痛或胸闷、运动耐力下降）时，筛查超敏肌钙蛋白。约 29%~39%的稳定期慢阻肺病患者超敏肌钙蛋白值高于普通人群中度心血管风险的阈值 5~6 ng/L[1162]。当伴有缺血性静息心电图异常时，全因死亡风险几乎比无心脏生物标志物者增加一倍[1162]。

在急性慢阻肺病加重期间及加重后至少一年内，心血管事件（死亡、心肌梗死、卒中、心律失常、不稳定型心绞痛及短暂性脑缺血发作）风险增加[1164]。若加重导致住院，则风险更高[485,486,1165]。冠状动脉疾病的治疗应遵循指南，无论是否合并慢阻肺病，并应由心脏科医生进行最佳管理。然而，在慢阻肺病患者的常规随访中，仍应对其治疗进行复查。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

心律失常

心律失常在慢阻肺病患者中很常见[1166]。心房颤动发病频繁，并与较低的 FEV_1 相关[1167]。慢阻肺病合并心房颤动的患者，其全因死亡率和心血管死亡风险均比单纯心房颤动患者高出两倍以上[1168]。此外，如果慢阻肺病加重导致住院，则加重后前 30 天内因心房颤动住院的风险增加[1169]。在出现严重呼吸困难加重的慢阻肺病患者中，常可记录到伴随的心房颤动，它可能是急性加重的诱因，也可能是加重的结果[1170]。

诊断方面，建议在慢阻肺病诊断时及症状出现不明变化时进行心电图检查。对于间歇性出现头晕或晕厥的患者，可考虑使用 Holter 监测，因为延长监测时间可提高心房颤动的检出率。

心房颤动管理的核心是口服抗凝联合心室率或心律控制策略[1171]。在慢阻肺病患者中，任何特定的心室率或心律控制药物或策略（包括 β 受体阻滞剂）均无禁忌。符合标准适应症时，应进行导管消融治疗。心房颤动的存在不会改变慢阻肺病的治疗。虽然此前有观点认为支气管舒张剂可能具有促心律失常作用[1172,1173]，可获得的证据显示，长效 β_2 受体激动剂（LABAs）[1174]、抗胆碱药物及吸入性糖皮质激素（ICSs）[931,1175-1181] 总体安全性可接受。然而，使用短效 β_2 受体激动剂（SABAs）[1174,1182] 和茶碱类药物时应谨慎，这类药物可能诱发心房颤动，并使心室反应率控制困难[1183-1185]。

肺动脉高压

肺动脉高压（PH）在慢阻肺病患者中具有临床意义，因为其与医疗资源利用增加、住院次数增多及预后不良相关[287]。

PH 的定义为经右心导管测得的平均肺动脉压（mPAP）>20 mmHg[1186,1187]，大约 25%~30%的慢阻肺病患者存在轻度升高的 mPAP[1186-1188]。根据不同的病理生理机制、临床表现和治疗管理将 PH 分为五组：动脉性肺动脉高压（PAH，1 组）、与左心疾病相关的 PH（2 组）、与肺疾病和/或缺氧相关的 PH（3 组）、慢性血栓栓塞性 PH（4 组）以及机制不明和/或多因素相关的 PH（5 组）。在慢阻肺病患者中可诊断出所有 PH 分组[285]。实际上，慢阻肺病可能促发肺血管疾病。

慢阻肺病患者的 PH 诊断需仔细分析导致 mPAP 升高的可能机制，这对于识别可治疗的 PH-COPD 特征至关重要。例如，慢性血栓栓塞性 PH 是可治疗的 PH 原因，在 40 岁以上患者中更为常见，并可在慢阻肺病患者中检测到[1189]。

大约 5% 的慢阻肺病患者合并严重 PH[1186,1187,1190]。2022 年 ESC/ERS PH 指南将严重 PH-COPD 定义为外周血管阻力>5 Wood 单位[1186,1187,1191]。PH 的严重程度是预后的独立预测因素[287]。严重 PH-COPD 患者通常表现为轻至中度气流受限、无或仅有轻度高碳酸血症、低弥散功能（DLco <45%预测值）及循环运动受限。对于这一患者群体，建议使用“肺血管表型”一词[285]。慢阻肺病急性加重期间肺动脉压力升高，但其作用尚不明确[1192]。

超声心动图是评估 PH 概率和严重程度的最佳非侵入性工具[287,1186,1187]。此外，N 端前 B 型利钠肽升高及高分辨率计算机断层扫描（HRCT）中肺动脉与主动脉直径比增大，与 PH-COPD 的存在相关。值得注意的是，肺动脉直径还与慢阻肺病急性加重的风险相关[288]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

PH-COPD 患者应转诊至具备呼吸疾病经验的 PH 中心，在那里进行右心导管检查及多学科评估，以指导治疗决策（**图 5.3**）。对于缺氧患者，建议长期氧疗。

肺动脉高压合并慢阻肺病（PH-COPD）的可治疗特征及管理建议 图 5.3

慢阻肺病与肺动脉高压（1 类 PH）	• 根据 2022 年 ESC/ERS 肺动脉高压指南，将其作为伴随合并症的 PAH 进行治疗
慢阻肺病与伴肺疾病和/或缺氧的严重肺动脉高压（3 类 PH）	• 在具备呼吸疾病经验的 PH 中心进行个体化治疗方案
慢阻肺病与慢性血栓栓塞性肺动脉高压（4 类 PH）	• 根据 2022 年 ESC/ERS 肺动脉高压指南，将其作为 CTEPH 进行治疗

缩写： PAH，肺动脉高压；PH，肺动脉高压；ESC/ERS，欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会；CTEPH，慢性血栓栓塞性肺动脉高压

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

在非严重 PH-COPD 患者中，不推荐使用 PAH 药物。严重 PH-COPD 患者则需要个体化治疗方案[1186,1187]。还应鼓励开展进一步设计合理的随机对照试验，以指导 PH-COPD 中是否使用 PAH 药物[1193]。

外周动脉疾病

外周动脉疾病（PAD）常与动脉粥样硬化性心脏病相关，并可能对慢阻肺病患者的功能活动能力及健康相关生活质量产生显著影响[1194]。在一项涵盖各个严重程度慢阻肺病患者的大型队列中，8.8%的患者被诊断为 PAD——这一患病率高于非慢阻肺病对照组（1.8%）[1194]。

与未合并 PAD 的患者相比，慢阻肺病合并 PAD 的患者报告其功能能力和健康状况更差。PAD 的管理取决于其严重程度，对于功能受限严重的患者，应考虑手术治疗[1195]。

肺癌

肺癌是全球恶性疾病导致死亡的主要原因，其死亡人数超过结肠癌、乳腺癌和前列腺癌的总和，每年全球估计造成约 160 万人死亡[1196]。不幸的是，绝大多数肺癌在确诊时已处于晚期，导致总体生存率低[1197]。因此，一级和二级预防以及早期发现对于提高生存率至关重要。多项流行病学和观察性队列研究系统性地证实了慢阻肺病与肺癌之间的关联[1124,1198-1201]。这两种疾病似乎不仅仅以烟草暴露为共同起因（见 **图 5.4**）。遗传易感性、DNA 甲基化的表观遗传变化、慢阻肺病中存在的局部肺部慢性炎症及异常的肺修复机制，也被认为是肺癌发生的重要潜在因素[1202-1204]。肺功能测定的气流受限严重程度是否与肺癌发生风险呈正相关或负相关仍存在争议[1200,1205]。肺癌与肺气肿程度的关联比肺癌与气流受限程度的关联更强，而风险最高的人群是 CT 诊断为肺气肿且肺量计检查显示气流受限的患者[1206,1207]。对肺癌（以及慢阻肺病）最有效的预防措施是预防吸烟和戒烟[1208]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

肺癌发生的常见危险因素 图 5.4

- 年龄 ≥55 岁
- 吸烟史 >30 包年
- CT 扫描显示肺气肿
- 存在气流受限（FEV_1/FVC <0.7）
- BMI < 25 kg/m^2
- 肺癌家族史

多项涉及低剂量胸部 CT 筛查的研究显示，可改善生存率[400,1209,1210]。美国预防服务工作组（USPSTF）在 2021 年更新了肺癌筛查的推荐意见[1211]，基于一项系统综述，该综述评估了肺癌筛查的准确性，并考虑了肺癌筛查的益处和潜在危害。USPSTF 还委托国家癌症研究所 CISNET 进行协作建模研究，以确定肺癌筛查的最佳起始和终止年龄、最佳筛查间隔，以及评估不同筛查策略的相对益处与危害。USPSTF 目前建议，对于年龄 50~80 岁、吸烟史≥ 20 包-年且目前吸烟或在过去 15 年内戒烟的成人，每年进行低剂量 CT 肺癌筛查。当受试者戒烟超过 15 年，或出现严重影响预期寿命或接受根治性肺部手术能力/意愿的健康问题时，应停止筛查。此外，CISNET 建模分析支持在更年轻年龄和较低吸烟负担的人群中进行筛查，以应对当前肺癌筛查中的种族和性别差异[1211-1215]。研究还显示，慢阻肺病即使在不吸烟的人群中，也是肺癌发生的独立危险因素[1216,1217]。其危险因素包括生物质燃料暴露、二手烟、氡暴露、空气污染、肺癌家族史及石棉暴露。然而，对于不吸烟的慢阻肺病患者，尚未开展常规年度低剂量 CT 筛查，并且目前不推荐对这些人进行年度 LDCT 筛查，因为筛查的潜在危害似乎超过了早期发现肺癌的可能益处[1218]。尽管 USPSTF 的推荐得到多家主要医学学会支持，但仍存在重要问题。多项研究表明，如果在现有筛查标准中增加年龄、吸烟史、BMI、气流受限和/或肺气肿存在情况、肺癌家族史等变量，CT 筛查的收益可能会提高[399,1219]。

筛查项目的实施在可行的情况下可能有用，但必须在适当环境中进行，以避免过度诊断、因对良性异常进行不必要诊断而导致的发病率和死亡率增加，以及焦虑和随访不完整等问题[1220]。然而，一项丹麦研究表明，参与肺癌筛查项目可显著促进戒烟[1221]。对多项研究的综述也显示，在低剂量 CT 筛查期间进行戒烟干预，可改善肺量计检查结果，并减少基线 CT 中观察到的微小结节，从而对肺癌和慢阻肺病产生有益影响[1208]。因此，将戒烟干预作为 CT 筛查项目的一部分可能具有实际应用价值。

吸入性糖皮质激素与肺癌发生率

ICS 建议用于部分慢阻肺病患者，尽管其对肺癌发生的潜在影响报道存在争议[1222-1224]。根据现有数据，ICS 似乎既不增加也不降低肺癌风险——但仍需通过设计充分的研究来澄清这一重要问题。

哮喘

哮喘患者即使在调整吸烟状态后，也具有较高的慢阻肺病发生风险[160]。此外，支气管舒张剂使用后仍存在气流受限的情况，可见于 5%~21% 的哮喘患者[1225,1226]。哮喘合并慢阻肺病的患者与单纯慢阻肺病患者相比，表现为呼吸困难加重、健康相关生活质量下降、急性加重和住院风险增加、肺功能下降更快，以及寿命缩短[1227-1230]。在慢阻肺病患者中，应考虑存在哮喘共病的可能性，尤其是在有哮喘家族史、儿童时期曾被诊断为哮喘/支气管炎、喘鸣、特应性表现、儿童期呼吸道感染史及使用吸入药物的患者中[1231]。

支气管舒张剂反应性和血液嗜酸细胞水平无法区分哮喘、慢阻肺病或哮喘合并慢阻肺病，尽管哮喘合并慢阻肺病患者血液嗜酸细胞及呼气分数一氧化氮（FeNO）水平往往较高[1232,1233]。建议仔细检查肺部 CT 影像，因为哮喘合并慢阻肺病患者的气道壁厚度通常大于单纯慢阻肺病患者，而肺气肿程度较轻。此外，黏液栓塞在哮喘或哮喘合并慢阻肺病患者中更为常见，其范围的增加与死亡率升高相关[187,190,1234]。

一旦在慢阻肺病患者中识别出哮喘，应采取所有哮喘的预防措施和治疗，尤其是维持性 ICS。部分慢阻肺病患者即使未被诊断为哮喘，但存在 T2 炎症，也可从生物制剂治疗中获益[681,691,1235]。

结核病

肺结核（TB）与慢阻肺病是低中收入国家常见的两种呼吸系统疾病。越来越多的证据显示，既往肺结核病史与慢性气流受限的发生相关[215,1236]。同时，与普通人群相比，慢阻肺病患者发生活动性肺结核的风险增加约三倍[1237]。肺结核可导致气道及肺实质的永久性结构异常，如钙化、空洞形成、牵拉性支气管扩张症及纤维化，从而造成肺结核后肺部损伤。此外，结核病可能诱发一种特定的炎症反应，累及小气道及血管周围组织，进一步导致气体滞留、气流受限及弥散功能下降[213,1238]。基于这些病理生理特征，结核病相关慢阻肺病越来越被视为慢阻肺病的一个独特病因。吸烟与*结核分枝杆菌*感染可能协同作用，加剧肺组织破坏。吸烟的结核病患者通常表现为疾病更严重、空洞形成更多、抗结核病治疗反应延迟及预后更差。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

在慢阻肺病患者中使用 ICS，尤其是高剂量时，可能增加结核病再激活或新发结核病的风险[1239,1240]。对于存在潜在危险因素的患者，如居住在结核病高发地区、影像学提示结核病后遗留改变、免疫功能低下或合并糖尿病、体重过低等患者，应谨慎使用 ICS，并在开始治疗前排除活动性结核病[1241,1242]。治疗期间应对患者进行密切监测。

支气管扩张症

随着 CT 在慢阻肺病评估中的使用越来越广，经常识别出先前未被发现的支气管扩张症[1243]。尽管目前尚不清楚基于影像学标准的诊断与临床诊断的支气管扩张症是否具有相同的影响。多项研究报道了慢阻肺病患者中支气管扩张症的患病率，结果差异较大，为 20%~69%[315,1244]。支气管扩张症可能由慢阻肺病中慢性气道感染与炎症的相互作用引起[1245]。在没有影像学改变的慢性细菌感染与明显影像学支气管扩张症之间可能存在连续体[534,1246]。慢阻肺病合并支气管扩张症通常呈圆柱状或管状，双侧累及，以下叶为主，并与急性加重频率增加、肺炎风险增加、气流受限及死亡率升高相关[314,1247,1248]。一旦诊断为支气管扩张症（通常通过影像学），应根据患者情况个体化进行病因学检测，例如免疫球蛋白缺乏、囊性纤维化跨膜传导调节因子（CFTR）突变、纤毛功能障碍以及真菌或分枝杆菌感染。

对于慢阻肺病合并支气管扩张症的患者，应谨慎评估 ICS 的使用，因为此类患者易发生肺炎和非结核分枝杆菌感染[1249]。可使用血液嗜酸细胞计数 300 个细胞/μL 作为支持 ICS 使用的参考值，但如果下呼吸道感染频繁，应考虑停用 ICS。大环内酯类治疗可通过减少急性加重对慢阻肺病和支气管扩张症均有益。促进分泌物清除的措施及长期吸入抗生素可预防急性加重[1250]。痰培养是必要的，因为其结果可指导抗生素治疗。抗炎的二肽基肽酶-1 抑制剂 brensocatib 已在支气管扩张症中评估并获得 FDA 批准，可能对支气管扩张症合并慢阻肺病的患者同样有效[1251]。

间质性肺疾病 / 肺间质异常

间质性肺疾病（ILDs）是以肺部纤维化改变为特征的疾病[1252-1254]。慢阻肺病与 ILDs 可能共存，因为它们具有共同的危险因素（如年龄较大、男性以及职业或有害吸入暴露）。ILDs 患者通常以呼吸困难为主要症状，其机制与慢阻肺病相似，尽管呼吸力学差异显著[1255,1256]。当合并 ILDs 和慢阻肺病的患者出现急性加重时，可能由任一疾病引起，这对治疗和预后具有重要影响[1257]。肺间质异常（ILAs）是 ILDs 早期的影像学表现，发生于 7%~10% 的慢阻肺病患者中，与呼吸困难加重、健康相关生活质量下降、运动能力下降及死亡风险增加相关[246]。一小部分患者可能表现为上肺叶肺气肿与下肺叶肺纤维化并存的组合型疾病，其肺功能检测显示弥散功能显著下降，但肺容量仍在正常范围内[1258]。

仔细检查胸部影像学，尤其是高分辨率计算机断层扫描（HRCT），可帮助排除 ILAs 或 ILDs 的存在。诊断时的肺功能测试及后续连续测量有助于评估疾病进展。合并慢阻肺病和 ILD 的患者需要多学科协作管理，涉及慢阻肺病、ILD、病理学及影像学专家。尽管尚无专门针对合并慢阻肺病和 ILD 患者的抗纤维化治疗试验，但建议间歇性随访，包括每 6~12 个月评估 1 次一氧化碳弥散量（DLco），以明确疾病进展。在这种情况下，对于具有部分肺气肿（<30%）并接受抗纤维化治疗的肺纤维化患者，其肺功能下降与接受治疗的单纯肺纤维化患者相似[1259]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

阻塞性睡眠呼吸暂停

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种睡眠障碍,其特征是上气道反复闭合,影响美国成人的 9%~26%[1260]。慢阻肺病与 OSA 常常共存，尤其在肥胖男性及肥胖的绝经后女性中[1261-1263]。

合并慢阻肺病和 OSA 的患者预后较单独患有任一疾病者更差[1264]。在睡眠期间，这类患者出现的缺氧事件更频繁，总体睡眠时间内的低氧血症和高碳酸血症时间比仅患 OSA 的患者更多[1265]。他们的呼吸暂停事件伴随更严重的低氧血症和更多心律失常[1266]，并且比单独 OSA 或慢阻肺病患者更容易发生白天肺动脉高压[1267,1268]。

如果临床上怀疑 OSA（如肥胖、打鼾、白天嗜睡、高血压），应进行正规睡眠监测。

对于合并慢阻肺病和 OSA 的患者，应实施包括肥胖患者减重、减少饮酒及睡眠卫生干预在内的综合管理方案。对于合并慢阻肺病及睡眠呼吸障碍的患者，应启动持续性气道正压通气（CPAP）或双水平气道正压通气治疗，这可改善健康相关生活质量并降低死亡风险[762]。此外，对于慢阻肺病合并 OSA 患者，CPAP 可减少全因住院、急诊就诊、中度及重度急性加重事件及相关医疗费用[762,1271]。对于部分肥胖患者，减重药物如胰高血糖素样肽受体激动剂（GLP-1RA）可能会有帮助[1272,1273]。

精神状况

焦虑、抑郁和精神疾病

焦虑和抑郁是慢阻肺病的重要且易漏诊的合并症[327,1274-1276]，两者均与预后不良相关[1275,1277]。在患有慢阻肺病的男性和女性中，单纯焦虑症和合并焦虑与抑郁的发病率相似（均约为 34%）。而男性单纯患抑郁症的比例比女性更加普遍(61% 比 39%)。此外，年龄越小，抑郁和焦虑症状越严重[88,327,1276,1278]。慢阻肺病在其他精神疾病患者中也很常见，尤其是精神分裂症[1279-1281]，并且患有慢阻肺病的精神疾病患者自杀的几率是非慢阻肺病患者的两倍[1282]。

未经治疗的抑郁和焦虑与社会孤立、医疗资源利用增加、过早死亡和患者及其照护者的疾病负担加重有关。抑郁、焦虑和精神病（包括精神分裂症和药物滥用，包括酗酒和吸毒）与慢阻肺病患者 30 天再住院率升高独立关联，并且是慢阻肺病年轻患者死亡的重要决定因素[1281,1283-1286]。患有严重精神疾病的人往往断断续续地接受医疗护理，往往缺乏持续性护理，也不经常使用初级和预防性服务。身体症状可能被视为 "心身问题"，从而导致诊断不足。慢阻肺病和精神分裂症患者不太可能按照指导原则接受适当的一般医疗保健，包括医学调查和治疗[1281]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

抑郁症的患者健康问卷-2（Patient Health Questionnaire-2）得分低于 3 分，表示没有严重的抑郁症[1287]，与焦虑的广泛性焦虑障碍量表-2（Generalized Anxiety Disorder-2，GAD-2）得分阈值相同[1288]，可用作筛查工具，以检测临床上显著的抑郁症或焦虑症。

对有心理障碍的患者，应照常治疗慢阻肺病。应强调肺部康复的潜在影响，因为研究发现，体育锻炼对一般的抑郁症有好处[1289,1290]。结合肺康复和认知行为疗法可以有效缓解焦虑和抑郁症状[1291,1292]。抗抑郁药物治疗需要谨慎管理，患有严重抑郁症和自杀意念或企图的患者必须及时转诊接受专科治疗。

认知障碍和痴呆

认知障碍在慢阻肺病患者中较为常见[1293]，认知障碍预估的平均患病率为 32%[1294]。患病率和严重程度因评估类型不同而存在差异[1295]。大量神经心理测试表明，高达 56% 的慢阻肺病患者可能会发生认知障碍[1296,1297]。纵向队列研究表明，中年诊断出慢阻肺病的患者发生 CI 的风险更高[1293,1298]，并且慢阻肺病与痴呆发生有关[1299]。在一项系统综述中，与非慢阻肺病患者相比，年龄匹配的慢阻肺病患者患痴呆症的风险增加了 24%，患认知障碍的风险增加 30%，二者性别之间没有差异，尽管两者的风险都随着年龄的增长而增加[1300]。

认知障碍会导致日常生活基本活动受损[1301,1302]，并且与健康受损状况相关[1303,1304]。同时合并认知障碍和慢阻肺病会导致住院风险增加，并延长急性加重的住院时间、健康相关生活质量下降以及死亡风险增加[1301,1302,1305,1306]。

认知障碍患者在使用吸入器时更容易出错[1301]。使用相对易于使用的简易精神状态检查量表可以帮助筛查认知障碍[1307]，蒙特利尔认知评估测试是一种潜在的替代方案[1308]。

患有轻度认知障碍的慢阻肺病患者应参加肺康复计划，无论有或没有认知训练[1309]。解决潜在的潜在危险因素，如睡眠不足、低氧血症、频繁加重和动脉粥样硬化，非常重要。痴呆症患者应转诊给心理健康专家进行进一步的神经心理评估和治疗。

代谢性疾病

糖尿病

研究表明，代谢综合征和显性糖尿病在慢阻肺病患者中很常见[468,1310]。约 20% 的慢阻肺病患者存在 2 型糖尿病，这增加了发病率和死亡率，并使两者的管理复杂化[1311]。2 型糖尿病与限制性肺功能特征有关，与种族、年龄、性别、原籍国、体重、吸烟史或肺病史无关[1312,1313]，胰岛素抵抗在女性中与患慢阻肺病的风险增加有关，但与男性中相关性不大[1314]。当慢阻肺病患者在急性加重期间接受全身性皮质类固醇治疗时，高血糖会恶化，增加感染风险并延长发作持续时间。ICS，尤其是高剂量 ICS，与糖尿病控制恶化和青光眼和白内障风险增加有关[1315]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

对于一年多没有进行这些检测的患者，测量血红蛋白 A1c 和空腹血糖可以帮助验证诊断和监测疾病控制。慢阻肺病应照常治疗，但应尽量避免使用全身性激素。如有指征要用全身性激素，应在尽可能短的时间内以尽可能低的剂量使用。使用胰高血糖素样肽激动剂和钠葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂等新型糖尿病疗法是有前景的，但在提出明确建议之前，还需要在慢阻肺病特定人群中进行进一步的试验[1316,1317]。

肥胖

体重与慢阻肺病预后之间的关系很复杂。多个队列的大量数据表明，在 BMI 达到极端值时，死亡率风险会增加[1003,1318-1320]，因此 BMI 值 $< 21\ kg/m^2$ 或 $> 30\ kg/m^2$ 会导致预后不良。肥胖与气流受限、呼吸困难等症状加重以及心血管并发症风险增加有关，尽管它似乎对慢阻肺病进展和呼吸相关死亡率有保护作用。患有慢阻肺病的非常肥胖的患者更有可能失代偿，需要非侵入性或机械通气，更高概率需要气管切开，出院时要家庭氧疗。然而，低 BMI 也会带来不良的预后，相较于正常体重的患者，这是一种死亡风险更高的慢阻肺病表型[1321]。因此，对慢阻肺病患者来说，最有益的 BMI 似乎是“正常”或“超重”类别。

应在每次访视时测量 BMI，并监测其随时间的变化。BMI 的优化包括生活方式管理、定期锻炼、充足的营养以达到并维持 BMI 21~30 kg/m^2。体重控制药物的提供者应该把其重要性与全身获益的最新信息告知患者[1322]。

胃食管反流

GERD 是急性加重的独立危险因素，与慢阻肺病患者较差的健康状况相关[445,1323,1324]，虽然 GERD 导致急性加重风险增加的机制尚未完全明确。

应通过减肥（肥胖患者）和避免深夜进食或可能加剧反流的特定食物和饮料来尽量减少 GERD。此外，半卧的睡眠姿势可能会有所帮助，实践经验提示质子泵抑制剂的可能会改善 GERD 症状并降低急性加重的风险[1325]。对于严重反流和保守治疗失败的患者，胃底折叠术是有效的[1326,1327]。

脂肪肝

非酒精性脂肪肝（NAFLD），又称代谢功能障碍相关脂肪性肝病，影响 30%~60% 的慢阻肺病患者[1328]，二者有共同危险因素（如慢性炎症、肥胖、缺乏运动）或相同致病机制如低氧血症等。可通过低剂量胸部 CT 进行检测[529,1329]，尽管多数病例为良性，但 20%~30% 可进展为代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH），进而可能发展为肝硬化和肝细胞癌[1330]。尽管慢阻肺病患者中 NAFLD 的患病率略有增加，但似乎并不加重慢阻肺病的预后[1331]。

NAFLD 的研究证据表明肝功能检查和 CT 检查可以帮助确定诊断。应建议这些患者减肥，定期锻炼，控制高血糖、高血压和高胆固醇血症等危险因素，并避免饮酒。瑞司美替罗是一种甲状腺激素受体 β 激动剂，已在一些国家获批用于治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝炎[1332,1333]，而胰高血糖素样肽-1 受体激动剂也可能用于治疗该疾病。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

多器官组织损伤性疾病

针对肺气肿、低 BMI、骨质疏松症和少肌症患者，提出了多器官组织损伤（MOLT）一词[1334]。这些特征经常在慢阻肺病患者中同时出现，并与运动能力差、健康相关的生活质量下降以及急性加重、住院和死亡风险增加有关。

骨质疏松症

在慢阻肺病患者中，骨质疏松症是一种重要且常见的合并症[469,1125]，其常漏诊[1335]，与较差的健康状况和预后不良相关。女性的患病率可能高达 30%，男性高达 18%，慢阻肺病的存在会增加患病率[1336]。骨质疏松症通常与肺气肿[1337]、BMI 下降[1338]和较低的去脂体重[1339]有关。即便在调整糖皮质激素使用、年龄、吸烟量（包-年）、当前吸烟情况和急性加重等因素后，慢阻肺病患者中出现骨密度偏低和骨折的情况也十分常见[1340,1341]。全身性糖皮质激素会显著增加骨质疏松症的风险，如果可能的话，应避免慢阻肺病急性加重期的全身性糖皮质激素反复使用。药物流行病学研究发现 ICS 使用与骨折之间存在关联[1342]；然而，这些研究并没有充分考虑慢阻肺病或急性加重的严重程度及其治疗。

临床上，胸部 CT 扫描可以帮助识别骨密度和肌肉量低的人，他们应该接受更详细的评估。双能 X 线吸收法扫描可以非常精确地确定骨密度。

尽管存在骨质疏松症，慢阻肺病仍应照常治疗。鉴于治疗骨质疏松症的合成代谢和抑制骨质吸收药物的复杂情况，这些患者应由熟悉治疗方法的医务人员进行管理或转诊给骨质疏松症专家[1343]。

肾衰竭

慢阻肺病患者的肾衰竭患病率（定义为肾小球滤过率 < 60 mL/min/1.73 m^2）是匹配对照组的三倍（65 岁以下患者约为 7%；70 岁以上患者为 17%~20%）[1344,1345]。由于慢阻肺病患者经常出现肌少症，肾衰竭患者的血清肌酐水平可能正常。估算肾小球滤过率值低与健康相关的生活质量和 6MWD 降低以及住院和死亡率增加有关[1346]。重要的是，慢阻肺病患者的肾小球数量和大小都是减少的，他们也经常有微量白蛋白尿[1347,1348]。

应测量估算肾小球滤过率，并检查药物的使用情况，因为慢阻肺病患者经常接受潜在的肾毒性药物（如非甾体抗炎药）或经肾脏排出的药物。此外，许多慢阻肺病患者接受 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂或 β 受体阻滞剂。这些药物可以减少促红细胞生成素的产生。对于肾衰竭患者，调整可能损伤肾脏或通过肾脏清除导致相关副作用的药物非常重要[1349]。

贫血

慢阻肺病患者中贫血很常见，报告的患病率为 7.5%~34%[1350]。相较于仅患有慢阻肺病患者，慢阻肺病合并贫血的患者通常年龄较大，心血管代谢合并症发作更频繁、呼吸困难更严重、生活质量和气流阻塞更差、运动能力下降、重度急性加重风险增加、死亡率较高[1350-1356]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢性疾病引起的贫血是慢阻肺病中最常见的贫血类型，其次是缺铁性贫血[1357,1358]，主要与慢性全身炎症和铁利用障碍有关。然而，还需鉴别其他可能的可逆性因素，包括长期氧疗，使用茶碱、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂，肾功能不全和雄激素等[1359-1367]。

尽管贫血已被确定为慢阻肺病的一种重要合并症，但尚未确定这些患者的最佳血红蛋白和血细胞比容水平，也不清楚纠正后是否会改变结局。但建议进行血红蛋白评估，尤其是在受影响更严重的患者中。如果患者被诊断为贫血，建议根据适用的临床指南系统性寻找可治疗的病因。

红细胞增多症

吸烟会导致碳氧血红蛋白增加，从而增加慢阻肺病患者的红细胞质量和继发性红细胞增多的风险[1368,1369]。实际上，继发性红细胞增多症一直被视为慢阻肺病的常见合并症，在慢阻肺病门诊患者中报道的患病率（定义为男性血红蛋白 ≥ 17 g/dL，女性血红蛋白 ≥ 15 g/dL）为 6%~10.2%[1352,1354,1370]。在 COPDGene 队列的分析中，9.2% 的男性和 3.5% 的女性患有继发性红细胞增多症[1371]。

男性、当前吸烟、居住在高海拔地区（例如美国科罗拉多州的丹佛）、DLco 受损和重度低氧血症与继发性红细胞增多症风险增加相关，而 LTOT 的使用与红细胞增多症风险降低相关[1371,1372]。在慢阻肺病合并阻塞性睡眠呼吸暂停的患者中，红细胞增多症的风险增加[1373]。

慢阻肺病患者的继发性红细胞增多症可能与肺动脉高压[1374,1375]、静脉血栓栓塞[1375]和增加的死亡率相关[1376,1377]。然而，应谨慎解读这些结果，因为继发性红细胞增多症可能与存在严重未纠正的低氧血症（慢阻肺病死亡率的一个预测因素）以及伴发的间质性肺疾病或肺血管疾病相关。

在慢阻肺病中，如果存在继发性红细胞增多症，应仔细评估以确认未纠正的低氧血症，或排除任何需要特 定干预的合并症的存在。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

普外科与胸外科慢阻肺病患者的术后风险

普外科手术

术后肺部并发症与术后心脏并发症同样重要且同样常见，也是在慢阻肺病患者中普外科手术造成风险增加的主要原因[1378]。可导致术后肺部并发症发生的关键因素包括吸烟、总体健康状况不佳、年龄、肥胖和慢阻肺病严重程度。术后肺部并发症的综合定义应仅涵盖主要肺部呼吸系统并发症，包括肺部感染、肺不张和/或气流阻塞增加，这些并发症均可能会导致急性呼吸衰竭和慢阻肺病的恶化[1014,1379,1380]。

慢阻肺病患者术后肺部并发症风险可能随慢阻肺病严重程度的变化而变化，虽然手术部位是最重要的预测因素，但如果切口接近隔肌，风险也会增加[1380]。尽管结果并不完全一致，但大多数报告的结论显示硬膜外或脊髓麻醉的风险低于全身麻醉。一些研究显示接受支气管镜操作的患者急性加重发生率高达 8.4%[874]。这些数据表明，插管和/或简单气道操作可能会增加特定慢阻肺病患者的急性加重风险。

为了预防术后肺部并发症，具有临床症状和/或运动能力受限的慢阻肺病患者在手术前应接受药物强化治疗，而对于不立刻进行手术的稳定期慢阻肺病患者也应对所有措施进行明确。在进行任何重大手术干预之前，应对存在的合并症，尤其是心脏异常进行系统评估和治疗。

肺切除术治疗肺癌

对于肺切除术，应通过仔细检查病史（包括体格检查、胸部 X 线检查和肺功能检查）来确定个体患者的危险因素。尽管肺功能检查的价值仍存在争议，但人们一致认为，所有适合进行肺切除术的慢阻肺病患者均应接受全套检查，包括肺量计检查（含支气管舒张剂反应）、静态肺容积、弥散功能和静息时动脉血气[1381,1382]。肺功能较差导致手术并发症风险较高的慢阻肺病患者应接受进一步评估，例如灌注的区域分布和运动耐力测试[1381,1382]。

在术后预计肺功能（FEV_1 或 DLco< 预测值的 30%~40%）或运动能力（峰值 VO_2 <10 ml/kg/min 或预测值的 35%）降低的患者中，肺切除术后出现并发症的风险似乎有所增加。应在与外科医生、呼吸科医生、初级诊疗医生和患者讨论后作出进行手术的最终决定。如果患者出现急性加重，则应推迟手术。

其他考虑因素

牙周炎和口腔卫生

慢阻肺病和牙周炎的研究主要见于牙科文献，但这是否反映了共同的致病因素（如年龄、吸烟和社会经济状况）仍有待考察。尽管这两种疾病具有共同（中性粒细胞）基础，但很难阐明这是否反映了因果关系[1383]。虽然一项研究支持牙周炎和慢阻肺病之间具有共同病理生理基础，即两者具有相似的中性粒细胞功能异常，尤其在与 α1 抗胰蛋白酶缺乏症相关时[1384]。

患牙周炎的风险与慢阻肺病的控制成正比，患病率随着慢阻肺病患者急诊就诊次数的增加而增加[1385]。常见牙周病原体的抗体水平与慢阻肺病急性加重频率呈负相关[1386]。在最近的一项系统综述中，低到中度证据表明，在合并慢阻肺病和慢性牙周炎患者中，牙周治疗与肺功能下降减缓、急性加重频率降低和医疗资源使用减少相关[1387]。在缺乏有效的慢阻肺病根治性疗法的情况下，很难证明治疗慢阻肺病对牙周炎的预防作用。然而，牙周炎在慢阻肺病中很常见，通常需要单独治疗，这可能会导致病情恶化的减少。

维生素D缺乏症

由于阳光照射减少（慢阻肺病症状迫使患者待在室内）和饮食摄入不良，慢阻肺病患者的维生素 D 水平可能较低。此外，长期使用糖皮质激素会损害维生素 D 的吸收，一些研究表明，维生素 D 水平极低与肺部感染风险增加有关，这可能会引发急性加重和慢阻肺病病情加重[1388]。随机对照试验的荟萃分析发现，基线水平极低（<25 nmol/L）患者，维生素 D 补充显著降低了的中度/重度急性加重[996]。因此，考虑检查慢阻肺病患者的维生素 D 缺乏情况，特别是患者有频繁加重的病史。

COPYRIGHT MATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

评估和监测多病共存的慢阻肺病患者的实用工具指导

图 5.5 和 **图 5.6** 展示了一组可用于评估多病共存的慢阻肺病患者的有用评估。虽然并非所有工具都需要在每位患者身上使用，但考虑到这些工具的系统方法可以帮助组织复杂病例的照护[1133]。

慢阻肺病作为多病共存中的一种

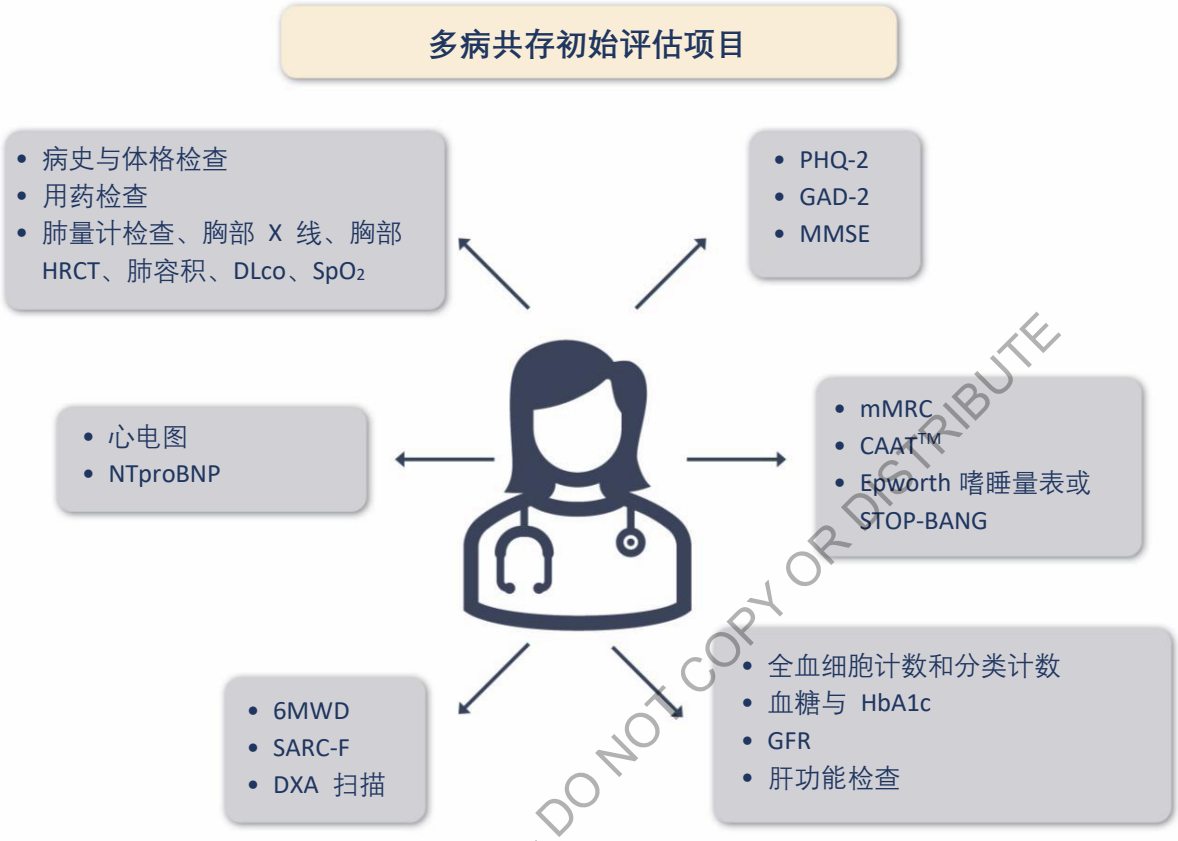
正如预期的那样，多病共存患者有多种疾病的症状，因此症状和体征很复杂，在慢性状态和急性事件中最常见的是由多种原因引起的。GOLD 的目的不是将专家变成多面手，但我们建议管理慢阻肺病患者的医务人员应整合临床信息，以帮助最大限度地与患者互动，使后者受益。积极主动、全面而非孤立的方法可以减少当今医疗系统中普遍存在的零散照护。大多数临床医生都可以使用简单实用的临床工具，帮助识别和分级影响个体患者的最重要疾病的严重程度，并确定问题是否得到了妥善解决。如果不是，要么根据最佳实践进行治疗，要么帮助引导患者接受适当的专科照护和资源，以实现最佳管理。一般来说，并无证据表明当多病共存时应采取不同的治疗策略治疗慢阻肺病。但应注意，大多数证据来自于将慢阻肺病作为唯一显著疾病所开展的研究[470]。

最后，鉴于这些患者经常面临难以耐受的多重用药，因此慢阻肺病治疗应尽可能简单。对慢阻肺病患者的整体管理方法可能有助于扭转不同疾病对整体健康的影响，防止急性加重，提高与健康相关的生活质量，并有望减少住院和死亡风险。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

所有慢阻肺病患者常见合并症检测的潜在补充方法——初始评估

图 5.5



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

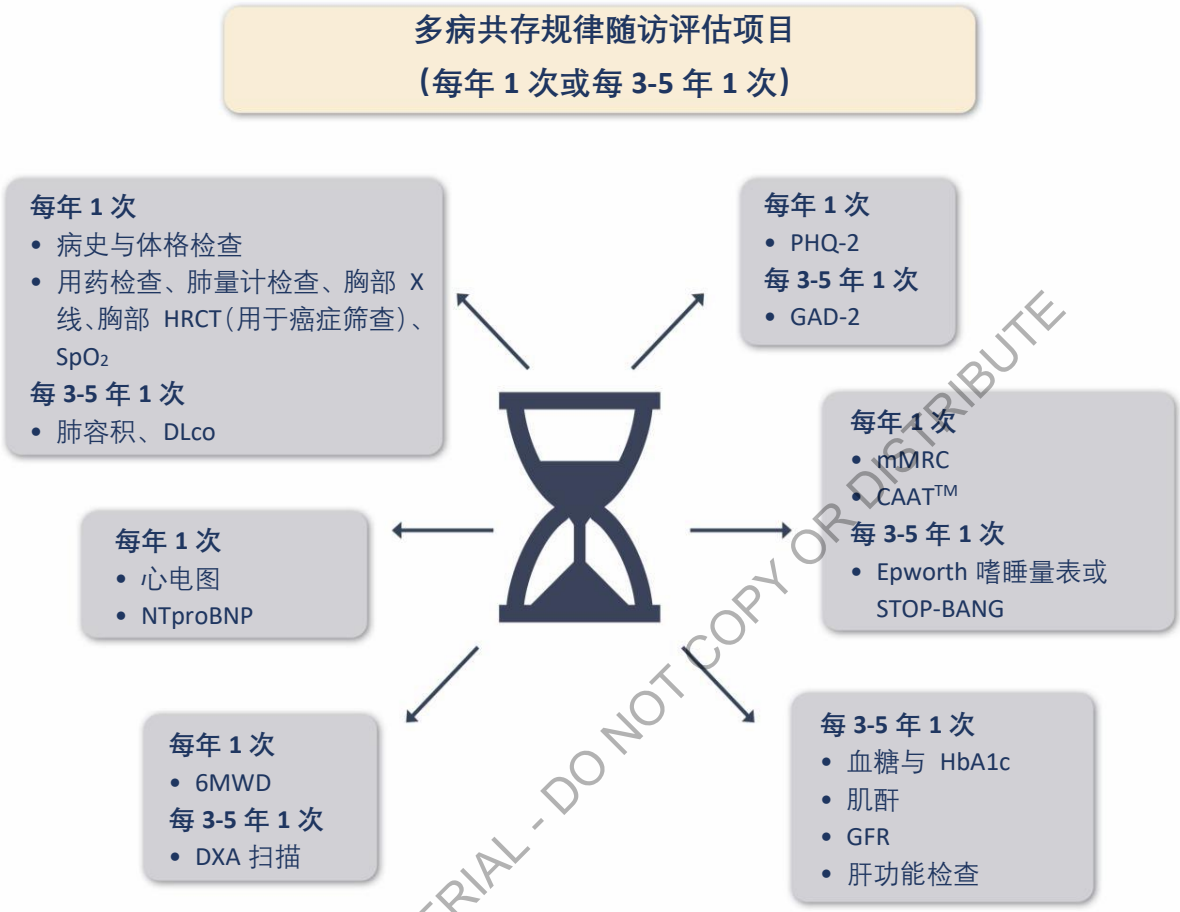
缩写： HRCT，高分辨率计算机断层扫描；DLco，一氧化碳弥散功能；SpO_2，血氧饱和度；SARC-F，力量、步行辅助、从椅子上站起、爬楼梯和跌倒；DXA，双能 X 射线吸收测定法；mMRC，改良医学研究委员会呼吸困难量表；CAAT™，慢性气道评估测试；GFR，肾小球滤过率；NTproBNP，N 末端脑钠肽前体；6MWD，6 分钟步行距离测试；HbA1c，糖化血红蛋白 A1c 测试；PHQ-2，患者健康问卷-2；GAD-2，广泛性焦虑障碍量表-2；MMSE，简易精神状态检查。

改编自： Celli BR, Fabbri LM, Yohannes AM, Hawkins NM, Criner GJ, Bon J, Humbert M, Jenkins CR, Pantoni L, Papi A, Quint JK, Sethi S, Stolz D, Agusti A, Sin DD. A person-centred clinical approach to the multimorbid patient with COPD. Eur J Intern Med. 2025 Aug 12:106424. doi: 10.1016/j.ejim.2025.07.020.

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

所有慢阻肺病患者常见合并症检测的潜在补充方法——规律随访

图 5.6



COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

缩写： HRCT，高分辨率计算机断层扫描；DLco，一氧化碳弥散功能；SpO_2，血氧饱和度；SARC-F，力量、步行辅助、从椅子上站起、爬楼梯和跌倒；DXA，双能 X 射线吸收测定法；mMRC，改良医学研究委员会呼吸困难量表；CAAT™，慢性气道评估测试；GFR，肾小球滤过率；NTproBNP，N 末端脑钠肽前体；6MWD，6 分钟步行距离测试；HbA1c，糖化血红蛋白 A1c 测试；PHQ-2，患者健康问卷-2；GAD-2，广泛性焦虑障碍量表-2。

改编自： Celli BR, Fabbri LM, Yohannes AM, Hawkins NM, Criner GJ, Bon J, Humbert M, Jenkins CR, Pantoni L, Papi A, Quint JK, Sethi S, Stolz D, Agusti A, Sin DD. A person-centred clinical approach to the multimorbid patient with COPD. Eur J Intern Med. 2025 Aug 12:106424. doi: 10.1016/j.ejim.2025.07.020.

第 6 章：人工智能和新兴技术在慢阻肺病诊疗中的应用

要点：

- 人工智能（AI）有助于慢阻肺病的诊断、评估、临床管理及预后预测。
- 然而，人工智能存在风险和局限性，在投入临床实践前需要审慎评估。
- 远程医疗涵盖了虚拟及虚拟/线下混合诊疗模式。
- 远程医疗有望改善医疗可及性、患者预后及降低经济负担。
- 肺康复和自我管理可以通过虚拟方式实施。
- 关于虚拟模式与线下模式有效性的证据基础仍在不断更新中。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

AI 在慢阻肺病中的应用

AI 被定义为一套能使计算机学习、分析数据并基于知识做出决策的算法规则[1389,1390]。**图 6.1** 列举了临床常用 *AI 模型*类别，各类模型的训练模式及数据解析策略存在显著差异[1391]。在将 AI 投入临床实践前，必须审慎考量其伴随的风险与局限性（**图 6.2**）[1392]。下文中简要讨论了 AI 在慢阻肺病中可发挥辅助作用的相关领域，同时附呈近期深化该领域相关理念的研究手稿，以供相关研究者参阅[1393]。

诊断

慢阻肺病患者中，诊断不足、误诊及延误诊断的发生情况极为普遍[382,1394,1395]，且均具有重要临床意义：诊断不足可导致患者错失规范治疗时机，误诊易引发不当诊疗干预，延误诊断则会显著影响临床治疗效果。AI 为应对慢阻肺病普遍存在的诊断不足、误诊和延误诊断问题提供了全新解决方案。

诊断不足

AI 技术能够从初级诊疗到专科机构的电子健康记录中识别高危个体，甚至在社区场景和肺癌筛查项目中发现未确诊的慢阻肺病患者[386,1396]。但是目前电子健康档案（EHR）数据的质量与互操作性仍存不足，加之数据访问和医疗设备相关的法律法规尚不完善，这些因素可能制约其实际应用。

误诊

AI 可通过自动判读和诊断建议有效减少误诊发生[1397-1399]，其算法还能从流速-容积曲线中提取人眼难以识别的高维特征，为精准诊断提供新视角[1398,1400]。

主要 AI 模型

图 6.1

机器学习（ML）	• 通过算法从数据中学习模式，无需显式编程
监督学习	• 通过带有标签的数据训练模型（输入+已知输出）
无监督学习	• 通过无标签数据进行训练以发现隐藏模式或集群
强化学习（RL）	• 通过奖惩引导进行试错训练
深度学习（DL）	• 通过多层神经网络自动提取特征的机器学习方法
神经网络（NN）	• 受人类大脑启发的计算系统，由相互连接的节点（“神经元”）组成。
自然语言处理（NLP）	• 专注于从医学文本中分析并生成人类语言的 AI 领域
大语言模型（LLM）	• 使用大规模文本语料库训练的大型 NLP 模型，适用于多种语言任务
基础模型	• 使用多样化数据训练的大型模型，可适应（微调）多种任务
生成式 AI	• 可以基于学习模式创建新数据（文本、图像、分子）的模型

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

延误诊断

慢阻肺病的诊断通常较晚，大多在患者第七个十年才得以确立，而此时疾病往往已进展至较为严重的阶段，对治疗的反应较差[1401]。如前所述，AI 可通过挖掘电子健康记录，助力实现早期诊断[1402,1403]。此外，多项研究已借助 AI 在需要干预的普通人群中预测个体的肺功能轨迹和慢阻肺病发病风险[1404,1405]。

肺量计检查的 AI 辅助诊断替代方案

多个肺量计检查的 AI 辅助诊断替代方案目前正在小样本人群中开展探索性研究，尚需在更大规模研究队列中予以验证[1406]：

- 呼吸音特征分析[1407]
- 语音特征分析[1408]
- 振荡测量法（强迫振荡技术、脉冲振荡技术、气道振荡测量）[1409]
- 运动传感器[1410]
- 电子鼻信号/挥发性有机化合物（VOC）[1411,1412]
- 光电容积描记法[1413]

- 胸部计算机断层扫描（CT）[296,1414-1416]
- 电阻抗断层成像（EIT）[1414]

在医学领域使用 AI 的潜在风险和应对策略

图 6.2

	潜在风险	缓解策略
临床风险	误诊、过度依赖 AI、结果偏倚	严格的验证、人工监查、偏倚测试
数据相关风险	数据质量差、训练数据偏倚、隐私泄露	数据清理、多样化的数据集、强大的安全协议
技术局限性	黑箱模型、泛化能力差、数据漂移	使用可解释的模型、再培训、外部验证
伦理和法律风险	问责主体不明确、知情同意问题、不公平性	明确的责任框架、透明的患者沟通、平等权限
操作挑战	工作流程整合问题、监管复杂性、高维护成本	以用户为中心的设计、监管一致性、持续监测和资助

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病的异质性

针对慢阻肺病的疾病异质性，AI 在精准表型分析方面展现出独特优势。

影像学生物标志物

在影像学分析方面，AI 已成为最成熟的应用平台，能够精确量化肺气肿范围与分布模式，分析叶间裂完整性、黏液栓、支气管扩张及肺血管改变[1417]。此外，应用 AI 辅助肺结节分析，可有效避免不必要的侵入性操作，并实现对肺癌高危人群更精准、更快速的临床分诊[1418]。

生物标志物

在生物标志物领域，几项研究使用 AI 通过对组学数据的深度挖掘，以识别慢阻肺病的潜在生物标志物[1419-1421]。这些方法需要在具有纵向数据的大型队列中进行验证[1422]，但这为患者的分型和新型治疗靶点的发现开辟了道路。

多模态模型

整合生物学和影像学数据的多模态模型可以更好地预测慢阻肺病的风险和进展。*Merlin* 等新兴基础模型（**图 6.1**）通过整合影像与文本数据，同时纳入结构化临床及实验室数据，将这一概念进一步延伸[1418,1423]。这凸显了 AI 解决复杂且涉及多领域的慢阻肺病风险分层和管理的潜力。

管理指南、多病共存和AI

自 1992 年正式提出循证医学（Evidence-Based Medicine, EBM）后，其在全球医学界获得了广泛认可并得以推广应用[1424]。目前临床领域已形成体系化的循证临床实践指南，为临床诊疗决策提供了重要依据。但循证医学的临床落地与规范践行，要求执业医生对相关循证临床实践指南进行系统研读、精准掌握并灵活运用。以慢阻肺病为代表的多种慢性疾病，其临床特点常表现为共病状态，即患者往往合并其他系统疾病，增加了临床诊疗的复杂性[294]。因此，在临床实践中需要参考许多不同的指南[1133]。AI 可以通过嵌入现有电子健康档案系统的算法，亦可以整合多科室就诊的多病共存患者的临床现状，并向执业医生提示潜在管理问题，如多重用药、共病治疗不当、检查遗漏或需接种疫苗等。另需注意，为了确保 AI 能从 EHR 中收集到恰当的信息，应禁止使用缩略词（通常因专科，甚至因医生而异）。已有部分机构采用“零键入”替代方案，即持续记录医患对话，再由 AI 生成不含缩略词的就诊小结。该小结经接诊医生确认后，可存入电子健康档案，并以友好易懂的非专业语言打印或通过邮件、短信、WhatsApp 等途径发送给患者。这一策略还可能带来增进医患眼神交流与同理心的积极效应。最后，指南本身基于领域专家根据最佳证据达成的人类共识，是 AI 宝贵的数据输入来源。未来指南的制定仍应坚持以人类专家共识为基础。

远程监测

在与可穿戴传感器技术结合使用时，人工智能可通过实时传输患者报告结局及生理数据至医护专业人员，实现远程监测。然而，远程监测对慢阻肺病患者临床结局影响的证据尚不充分[1425]。其中关键问题在于，医疗系统如何高效整合、分析并响应此类数据[1426]。

另一方面，吸入治疗作为慢阻肺病管理的基石，其临床疗效常受限于患者依从性及吸入装置操作正确率偏低。数字智能吸入器有望通过实时监测与反馈，提升治疗依从性并优化吸入技术[1426-1428]。此外，在无法进行线下诊疗的情况下，基于 AI 的家庭康复系统亦可作为可行的替代干预手段[1429]。

AI 同样可延伸应用于患者居家环境。聊天机器人作为一种通过文字或语音模拟人际对话的计算机程序，能够提供信息、解答疑问及执行任务。经过充分训练与验证后，居家部署的聊天机器人有望成为医疗服务的初级接诊节点[1430]，可及时响应患者居家的健康咨询，并依据情况推荐具体措施，包括自动转介至远程或线下医疗资源[1431]。

预后

在一项系统综述与荟萃分析中，Smith 等人指出，目前尚无充分证据表明传统机器学习及深度学习预后模型在慢阻肺病患者中的预测效能显著优于现有疾病严重程度评分系统[1432]。此外，AI 亦可用于识别急性加重高风险患者[1421]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

尽管相关模型大多仍需在具备纵向数据的大型队列中进一步验证[1422]，但其显然为更精准评估慢阻肺病患者风险提供了新的方向[1433]。

远程医疗、远程监测和随访

COVID-19 大流行显著改变了门诊医疗服务模式。远程医疗可作为诊疗衔接的有效手段，目前已发展出虚拟及虚拟/线下混合诊疗模式，旨在提升医疗服务的可及性、改善预后并降低医疗成本[1434]。然而，将虚拟诊疗整合至门诊体系应基于循证医学依据。

一项关于通过远程医疗对慢阻肺病患者实施远程监测和咨询的 Cochrane 综述[1435]总结了已在 RCTs 中开展研究的三大模型[1435]：

- 远程监测+常规诊疗 vs 常规诊疗：患者在常规诊疗基础上，通过设备远程传输监测数据供医护专业人员审阅，并与仅接受常规诊疗进行对比。
- 远程咨询+常规诊疗 vs 常规诊疗：患者在常规诊疗基础上，增加与医护专业人员的实时远程咨询，并与仅接受线下随访或常规诊疗进行对比。
- 远程干预 vs 常规诊疗：以远程监测或远程咨询部分替代常规面对面诊疗，并与完整常规诊疗模式进行对比。

在纳入的 24 项 RCTs 中，大多数远程监测干预采用非同步模式，即患者使用远程设备传输测量数据后，再由医护专业人员审核；仅 5 项 RCTs 实现了数据的实时同步审核[1435]。本系统综述结果表明，与常规诊疗相比，远程医疗在急性加重、住院率、健康状况及死亡率方面均未显示出明显优势。尽管未观察到明确危害，但目前仍不清楚哪些慢阻肺病严重程度的亚组可能从中获益或受损。作为一种在专业评估基础上根据个人需求提供的补充医疗资源，远程医疗可能具有积极作用，但其长期影响仍有待进一步明确。

后续内容提供了以下信息：i）如何准备远程访视；ii）如何与患者一起制定访视流程；本 GOLD 报告结尾的**附录 2** 中还提供了一份标准化的慢阻肺病随访清单，适用于线下、电话或虚拟/在线等多种访视场景。

无论采用何种访视形式，均应始终遵循以下良好的记录保存与临床实践原则：i）尊重患者；ii）尊重患者的隐私和保密权利；iii）倾听患者的诉求并以患者的最佳利益为出发点；iv）根据现有的最佳证据提供您的建议。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

分诊和优先处理流程

分诊流程有助于做出以下决策：

i）选择线下或远程（电话或虚拟/在线）咨询方式；

ii）确定患者的诊疗优先次序。

在以下情况下可考虑采用远程随访：

- 患者或照护者能够理解该过程并清楚地提供信息；
- 随访目的为慢阻肺病常规复查或已知病情的追踪；
- 医护专业人员能够调阅患者的病历及相关实验室检查结果；
- 具备处方开具条件，必要时可安排后续用药。

以下情况应优先安排线下随访：

- 患者及照护者无法提供完整、准确的病史及相关临床信息；
- 患者出现需紧急医疗干预的严重临床表现；
- 患者症状发生改变，需进行鉴别诊断，并依赖体格检查和/或实验室检查以明确病情；
- 患者的治疗方案实施依赖于线下诊疗，无法在家庭环境中完成。

线下诊疗的优先级评估，应综合考量慢阻肺病患者的疾病严重程度（包括症状负担与急性加重风险）、近期急诊就诊或住院史、合并症严重程度、高龄及独居状态等关键因素。

慢阻肺病远程随访

远程随访需确保访视记录的完整性与规范性等同于线下随访。记录中须明确注明本次为远程随访（电话或虚拟/在线），并说明信息采集的具体方式。

1. 身份确认与知情同意
    a. 医护专业人员进行自我介绍，并说明在场其他人员身份；
    b. 核实患者身份（姓名、出生日期）及远程随访知情同意；
    c. 若使用免提功能，需向患者说明；

2. 技术确认与隐私保护
    a. 确认是否存在技术问题；
    b. 询问患者是否能清楚地听到交流的声音；
    c. 告知患者断线时应采取的措施；

3. 解释本次为远程访视，并给出采取远程访视的原因；

4. ***确认通话环境私密性***，征得患者对现场其他人员的知情同意；

5. ***制定议程：***与患者共同明确本次随访需讨论的事项与时间安排；

6. 依据慢阻肺病随访清单***进行系统评估***，重点关注患者主诉；

7. 访视总结与计划
    a. 请患者复述讨论要点、已制定的行动计划（包括家庭任务）；
    b. 确定下次随访日期；
    c. 结束访视。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

实施肺康复：线下 vs. 虚拟

新冠疫情以及由此带来的社交距离要求，促使医疗系统广泛采用远程医疗等解决方案，以确保医疗服务的持续供给。然而，远程医疗在疫情后的应用前景与接受程度仍有待明确。在慢阻肺病领域，目前研究最为集中的远程医疗模式为远程肺康复与自我管理干预。

在慢阻肺病远程医疗领域，肺康复相关研究的证据等级最高，其运动训练方案亦完成标准化定义与规范报告；且远程肺康复已与常规诊疗和/或中心式肺康复开展对照研究，而中心式肺康复在 2021 年一项 Cochrane 系统综述中已被确立为临床金标准[1436]。相关临床实践指南明确指出，远程肺康复可取得与面授式中心肺康复相一致的临床结局，同时建议为稳定期慢性呼吸系统疾病成人患者（尤以慢阻肺病患者为重点）提供中心式肺康复或远程肺康复的选择方案，该推荐等级为强烈建议，证据质量为中等[736]。

有效实施肺康复（已证实对慢阻肺病患者具有明确获益）的关键在于包含下肢耐力运动训练。目前，多数远程康复仍需通过面对面的中心评估完成全面的康复前评定。远程康复确实为肺康复服务提供了新模式，其与中心康复同样需要经过规范培训的医务人员及相应的基础设施支持。然而，鉴于专业人员短缺及技术要求等现实问题，必须确保避免远程肺康复被不当应用。

实施自我管理：线下 vs. 虚拟

2022 年一项 Cochrane 系统综述指出，自我管理干预措施不仅可显著改善患者生活质量，还能有效降低其住院率[1437]。依托信息通信技术实施的远程健康宣教与自我管理干预，有望缓解医疗从业人员的工作负荷，同时革新患者病情监测模式与医疗服务供给方式。

尽管自我管理领域取得诸多进展，但基于数字技术的远程自我管理仍面临诸多尚未解决的科学问题及不容忽视的局限性。目前尚无研究表明，相较于未应用信息通信技术的自我管理干预，远程医疗支持是否能带来额外的临床获益[1438]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

附录

附录 1-缩略语

6MWD，6 分钟步行距离
AATD，α-1 抗胰蛋白酶缺乏症
ABG，动脉血气
ACE，血管紧张素转换酶
AI，人工智能
ATS，美国胸科协会
BAI，呼吸触发式定量吸入器
BD，支气管舒张剂
BMI，身体质量指数（体质指数）
BODE，体质指数、气流阻塞、呼吸困难和运动
BOLD，阻塞性肺疾病负担
CAT™，慢阻肺病评估测试
CAAT™，慢性气道疾病评估测试
CAPTURE，初级诊疗未确诊呼吸疾病及急性加重风险识别问卷
CCQ©，临床慢阻肺病问卷
CDC，美国疾病控制中心
CDQ，慢阻肺病诊断问卷
CI，置信区间
CISNET，癌症干预和监测建模网络
COPD，慢性阻塞性肺疾病
COPD-PS，慢阻肺病人群筛查问卷
COVID-19：2019 冠状病毒疾病
CPAP，持续性气道正压通气
CRP，C 反应蛋白
CRQ，慢性呼吸系统疾病问卷
CT，计算机断层扫描
CVD，心血管疾病
DALY，伤残调整寿命年
DLco，肺一氧化碳弥散量
DM，糖尿病
DNA，脱氧核糖核酸
DPI，粉雾吸入器
ED，急诊科
EBV，支气管内单向活瓣
ECG，心电图
EHR，电子健康档案
ELVR，内镜下肺减容术
ERS，欧洲呼吸学会
ESC，欧洲心脏病学会
EU，欧盟
EVALI，与电子香烟或电子水烟产品使用相关的肺部损伤
FDA，美国食品药品监督管理局
FEV_1，第 1 秒用力呼气容积
FiO_2，吸氧浓度
FVC：用力肺活量
GBD，全球疾病负担
GERD，胃食管反流
GETomics，个体基因（G）-环境（E）相互作用终其一生（T）
GFR，肾小球滤过率
GLI，全球肺功能创议
GOLD，慢性阻塞性肺疾病全球创议
HADS，医院焦虑抑郁量表
HFNT，高流量鼻导管氧疗
HFpEF，射血分数保留性心力衰竭
HIC，高收入国家
HIV，人类免疫缺陷病毒
HMIC，高收入和中等收入国家
HRCT，高分辨率计算机断层扫描
ICD，国际疾病与相关健康问题分类
ICS，吸入性糖皮质激素
ICU，重症监护室
ILA，肺间质异常
ILD，间质性肺疾病
Ig，免疫球蛋白
IL，白细胞介素
IRR，发生率比值
LABA，长效 β_2 受体激动剂
LABD，长效支气管舒张剂
LAMA，长效抗胆碱能药物
LAS，供肺源分配评分
LDCT，低剂量计算机断层扫描
LFQ，肺功能问卷
LIC，低收入国家
LLN，正常值下限
LMIC，低收入和中等收入国家
LTOT，长期氧疗
LVRS，肺减容术
mMRC scale，改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

MOLT，多器官组织损伤
mPAP，平均肺动脉压
NAFLD，非酒精性脂肪肝
NETT，美国国家肺气肿治疗试验
NHLBI，美国国家心肺血液研究所
NIH，美国国立卫生研究院
NIV，无创通气
NPPV，无创正压通气
NS，无统计学显著性
OSA，阻塞性睡眠呼吸暂停
$PaCO_2$，动脉二氧化碳分压
PAD，外周动脉疾病
PAH，肺动脉高压
PaO_2，动脉氧分压
PCV，肺炎球菌结合疫苗
PDE，磷酸二酯酶
PEF，呼气峰值流量计
PH，肺动脉高压
PLATINO，阻塞性肺疾病研究项目
PM2.5/PM10，直径在 2.5 或 10 μm 及以下的颗粒物
pMDI，加压定量吸入器
PPSV，肺炎球菌多糖疫苗
PRIME-MD，精神疾病初级照护评价
PRISm，1 秒率正常的肺功能受损
PRO，患者报告结局
PUMA，PUMA 慢阻肺病问卷
RCT，随机对照试验
RPM，远程监测
RSV，呼吸道合胞病毒
SABA，短效 β_2 受体激动剂
SABD，短效支气管舒张剂
SaO_2，动脉血氧饱和度
SARS-CoV-2，严重急性呼吸综合征冠状病毒 2
SE：标准误
SGRQ，圣乔治呼吸问卷
SMI，软雾吸入器
T2，2 型（指炎症）
TB，结核病
TDI，变化期呼吸困难指数
UK，英国
USPSTF，美国预防服务工作组
US，美国
VAS，视觉模拟评分
V_A/Q，通气-灌注
VHC，单向阀储雾罐
WHO，世界卫生组织

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

附录 2-慢阻肺病随访清单

线下随访□ **电话随访□** **虚拟/在线随访□**

日期： 年/ 月/ 日	**诊断：**

1. 基线症状-日常生活中的呼吸困难：mMRC /4

是否每日咳痰：□否□是，痰液颜色： 是否频繁咳嗽：□否□是

症状近期是否变化 □否 □是 如果是，从何时开始： □痰液颜色： □痰液量↑=↓ □呼吸困难↑=↓ □疲劳↑=↓ □咳嗽↑=↓ □其他 □高碳酸血症体征 **CAAT™：/40**	*维持治疗药物和依从性：* □ SABA □ LABA+LAMA □ LABA □ LABA+ICS □ LAMA □ LABA+LAMA+ICS □其他： *非药物治疗：* O_2： CPAP： BIPAP：

2.空气传播病毒–如果患者感觉不适，请检查其他症状：□发热_____□咽痛□嗅觉缺失□其他_____

是否接触过空气传播病毒阳性人群？□否□是 是否进行过空气传播病毒检测？□否□是如果是□阳性□阴性

3.书面行动计划 - 否□是□

说明和任何其他治疗：_____

最后1次使用（日期）：

4.近期住院和急诊

备注：

医院/急诊	地点	日期	时长	原因（Dx）

5.慢阻肺病自我管理（健康行为）-已实施（患者已在日常生活中践行）？

无烟环境	是	否	无法确认
用药依从性	是	否	无法确认
急性加重的预防/管理	是	否	无法确认
呼吸控制	是	否	无法确认
压力管理	是	否	无法确认
体力活动和运动	是	否	无法确认
其他_____	是	否	

基于患者自身需求的优先事项建议及说明：

6.主要问题

1.	***2.***	***3.***

7.总结、干预措施和计划

（医护专业人员姓名和签名）

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病随访清单的使用说明

1. **介绍**
    a. 确定日期、原因以及本次随访是通过线下、电话还是远程方式进行。
2. **第1部分 - 基线症状**
    a. 检查患者症状以及呼吸困难、咳嗽、痰液量和颜色（按痰脓性从低到高排列：黏液性；黏液脓性；脓性）是否发生变化。
    b. 确定维持治疗药物和非药物治疗，以及患者是否按照医嘱观察治疗。
3. **第2部分 - 空气传播病毒**
    a. 评估患者是否存在任何空气传播病毒感染症状以及是否需要进行检测。获取可接收患者转诊以进行检测和治疗的当地医疗机构电话号码。
    b. 如患者已接受检测，则需确定何时可获得结果，或结果是阳性还是阴性。如果结果呈阳性，是否计划进行随访检测以及计划随访日期。
    c. 确认患者正在采取预防措施（戴口罩、洗手、保持社交距离或隔离[如有必要]）。
4. **第3部分 - 行动计划**
    a. 说明患者是否已制定书面行动计划。行动计划示例请参见“与慢阻肺病共存”项目[1434]。描述本行动计划的培训工作是否已完成。说明书面行动计划是否包括家中自行给药处方，或患者是否需要致电其联系人/医生获得处方。说明最后1次使用的时间以及使用是否得当。
5. **第4部分 - 近期住院和急诊**
    a. 记录近期住院和急诊就诊，日期及地点。
6. **第5部分 - 慢阻肺病自我管理行为**
    a. 检查列表中描述的每项自我管理行为。您应提供与患者可治疗特质（呼吸困难和/或急性加重）相关的内容。说明患者是否已将这些策略整合到日常生活中（是），亦或是完全没有实施这些策略（例如尚未讨论或不适用）或患者不确定“无法确认”。
7. **第6部分 - 主要问题**
    a. 与患者确认致电的主要问题。在通话期间最多可讨论3个问题。避免在1次访视中涉及太多问题。
8. **第7部分 - 总结、干预措施和计划**
    a. 通过说明远程访视期间进行的、待实施的以及患者同意的干预措施，最终确定计划，包括是否需要将患者转诊至其他医疗机构、医护专业人员等以及将在何时进行下一次随访（请说明是采用线下随访还是远程随访）。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

附录 3 - 证据概述：药物治疗

戒烟药物治疗

戒烟的药物治疗包括旨在实现长期戒烟的控制药物（尼古丁贴片、安非他酮和伐尼克兰）和快速缓解急性戒断症状的药物（短效尼古丁）。

尼古丁替代产品

尼古丁替代疗法（尼古丁口香糖、吸入剂、鼻腔用喷雾剂、透皮贴剂、舌下片剂或含片）可有效提高长期戒烟率[571,573,575,1439,1440]，并且明显比安慰剂更有效。尼古丁替代疗法常引起给药部位的刺激，并可能导致非缺血性胸痛和心悸，因此尼古丁替代疗法的医学禁忌证包括近期心肌梗塞或卒中[575,1441,1442]。目前尚不清楚急性冠脉综合征后尼古丁替代治疗的禁忌证，证据显示应在心血管事件发生>2 周后开始治疗[1443]。持续咀嚼尼古丁口香糖所产生的分泌物会被吞咽而非经口腔粘膜吸收，这导致吸收量很少，并可能引起恶心。

电子水烟/电子香烟

有观点认为，吸电子烟（电子香烟、电子水烟）比吸烟更安全，因此电子烟是戒烟的有效尼古丁替代疗法。电子烟在戒烟方面的有效性仍存在争议[1444-1448]。电子香烟以蒸汽递送可定量的尼古丁吸入物，对于希望戒烟者，其作为香烟替代品，使用量有所增加，但在以前从不吸烟的年轻人中，电子香烟的使用量也呈上升趋势。电子烟不仅含有尼古丁，还可能含有其他化学品，例如植物甘氨酸、丙二醇、各种调味剂、挥发性羰基、二乙酰、活性氧类、呋喃和金属。虽然初步证据表明，电子烟使用可能与慢阻肺病有关，但对普通吸烟者，更重要的是对慢阻肺病患者等高危人群的长期健康影响在很大程度上仍然未知[1449,1450]。

目前对电子烟的认知主要基于描述电子烟急性影响的个案或系列病例报告，包括电子烟相关肺部损伤。重度急性肺部损伤、嗜酸性粒细胞性肺炎、肺泡出血、呼吸性细支气管炎和其他形式的肺部异常均被报告与电子烟的使用有关，偶可致死亡[1451-1454]。电子烟对肺部影响的研究综述报告称，电子烟气溶胶对肺细胞具有细胞毒性，可诱导急性和慢性炎症、损害针对病毒和细菌病原体的免疫应答以及黏液纤毛清除，诱导氧化应激，导致 DNA 损伤，并增加气道高反应性（体外和体内）。向电子烟油中添加尼古丁会增加黏液纤毛功能障碍、氧化应激、肺气肿和气道高反应性风险[1455]。

CDC 和 FDA 调查了一起 EVALI 爆发病例。实验室数据表明，维生素 E 醋酸酯（某些含 THC 的电子香烟中的添加剂）与 EVALI 病例爆发密切相关[1456]。在确定维生素 E 醋酸酯是 EVALI 的主要诱因后，新发病例有所下降。

在动物模型和体外人体气道研究中，观察到气道中性粒细胞炎症、气道应激、纤毛麻痹和黏液高分泌与香烟烟雾引起的改变及慢阻肺病的典型特征相似[1457-1461]。Gotts 及其同事在一篇综述中对这些数据进行了总结[1462]，但电子烟的长期风险（包括癌症风险），尤其是对慢阻肺病患者的风险，和/或其是否为发生慢阻肺病的独立危险因素，可能需要很多年才能被阐明[1451-1454]。在一项大型前瞻性队列研究中，即便根据香烟和其他可燃烟草产品的使用、人口统计学特征和慢性健康状况进行校正后，仍观察到既往和当前电子烟使用者的呼吸系统疾病风险增加[1463]。还有证据表明，在存在慢阻肺病风险或患有慢阻肺病的老年人中，电子烟使用者对尼古丁的依赖性更强，与肺部相关的健康状况更差（慢性支气管炎和急性加重可能性更大），减量或戒烟的可能性更低[1464]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

纳入五项 RCTs 的荟萃分析表明，电子烟在实现连续 6 个月戒烟方面优于尼古丁替代疗法[1465]。尽管如此，基于现有证据以及缺乏电子烟对呼吸系统健康的长期影响的了解，不可能推荐这种干预措施促进慢阻肺病患者戒烟[1466]。

药品

一项荟萃分析在慢阻肺病吸烟者中比较了简单药物控制治疗（尼古丁替代疗法、安非他酮、去甲替林和伐尼克兰）与安慰剂，结果显示，与安慰剂相比，所有药物治疗组（去甲替林除外）均增加了戒烟几率[565]。药物治疗组的长期戒烟率为 14% - 27%，安慰剂组为 5% - 9%[565]。

一项针对慢阻肺病患者的研究显示，与尼古丁贴片（38.2%）相比，伐尼克兰（58.3%）和安非他酮（55.6%）在第 9 至 24 周内的持续戒烟率更高[1467]。伐尼克兰和安非他酮显示出相似的有效性，然而，与安非他酮相比，伐尼克兰组每天吸烟量更多[1467]。

稳定期慢阻肺病的维持治疗

慢阻肺病的药物治疗目前旨在减轻症状和减少急性加重。FEV_1 下降一直被视为慢阻肺病自然病程的一种标志。基于此背景，已开展研究来评估药物治疗是否会对 FEV_1 随时间的变化产生影响。单项临床试验尚未充分证明药物疗法可降低 FEV_1 下降速率[931,1468-1471]。但一项汇总了 9 项研究数据的系统综述显示，与安慰剂组相比，活性药物治疗组患者 FEV_1 下降速率降低了 5.0 mL/年[1472]。使用含长效支气管舒张剂的治疗组与安慰剂组之间的差异为 4.9 mL/年。使用含吸入性糖皮质激素的治疗组与安慰剂组之间的差异为 7.3 mL/年。尽管我们需要意识到药物治疗在降低肺功能下降速率方面有潜在获益，但还需要进一步的研究来了解哪些患者更可能从中获益。

常用的慢阻肺病治疗药物类别参见**图 A3.1**。每类药物选择取决于药物的可及性、成本以及临床反应与副作用之间的平衡。每种治疗方案均需个体化，因为患者之间的症状严重程度、气流阻塞和急性加重严重程度不同。WHO 确定了在初级诊疗机构中稳定期慢阻肺病患者管理的基本干预措施[929]。

支气管舒张剂

支气管舒张剂是提高 FEV_1 和/或改变其他肺量计检查变量的药物（**图 A3.2**）。这一药物可通过改变气道平滑肌张力发挥作用，呼气流量的改善反映出气道扩张而非肺弹性回缩力发生变化。支气管舒张剂可减轻静息和运动状态下的动态过度充气[1473,1474]，并提高运动耐量。但很难根据静息状态下的 FEV_1 改善来预测上述变化的程度，尤其在重度和极重度慢阻肺病患者中更是如此[1475,1476]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

所有类别支气管舒张剂的量效（FEV_1 变化）关系曲线均相对平缓[1477-1483]。当将 β_2 受体激动剂或抗胆碱能药物的剂量增加一个数量级时（尤其是当通过雾化器给药时），可在急性加重期间提供主观获益[1484]，但在疾病稳定期的获益未知[1485]。慢阻肺病患者通常需要规律吸入支气管舒张剂类药物，以预防或减轻症状。药物毒性也与剂量相关（**图 A3.1**）。通常不建议规律使用短效支气管舒张剂。

β_2 受体激动剂

β_2 受体激动剂的主要作用是通过激活 β_2 肾上腺素能受体来增加环磷腺苷含量，对支气管收缩产生功能性拮抗作用，从而松弛气道平滑肌，包括短效（SABA）和长效（LABA）β_2 受体激动剂。SABA 的作用通常会维持 4-6 小时[1479,1480]。规律和按需使用 SABA 可提高 FEV_1 并改善症状[1486]。LABA 的作用时间可持续 12 小时或以上，且不会影响按需使用 SABA 的额外获益[1487]。

福莫特罗和沙美特罗为每日两次使用的 LABA，可显著改善 FEV_1 和肺容积、呼吸困难和健康状况，降低急性加重发生率并减少住院次数[1488]，但对死亡率及肺功能下降速率并无作用。茚达特罗为每日 1 次使用的 LABA，可改善呼吸困难[1489,1490]、健康状况[1490]，降低急性加重发生率[1490]。一些患者在吸入茚达特罗后会出现咳嗽。此外，奥达特罗和维兰特罗为每日 1 次使用的 LABA，可改善肺功能和症状[1491,1492]。

不良反应

在易感患者中，激活 β_2 肾上腺素能受体可导致静息性窦性心动过速，并有可能诱发潜在的心律失常。在一些使用高剂量 β_2 受体激动剂治疗的老年患者中，无论采取何种给药途径，均可能出现令人困扰的躯体震颤加重。在慢性心力衰竭患者中可能会发生低钾血症（尤其是与噻嗪类利尿剂联合治疗时）[1493]，并且静息状态下的耗氧量可能会增加[1494]，但这些代谢效应会随着时间减弱（即显示出快速耐受性）。SABA 和 LABA 给药后，PaO_2 可能会出现轻微下降[1495]，但尚不确定这些变化的临床意义。尽管之前哮喘的管理中有对使用 β_2 受体激动剂的担忧，但在慢阻肺病患者中并无使用 β_2 受体激动剂与肺功能下降或死亡率增加相关的报告[1488,1496,1497]。

抗胆碱能药物

抗胆碱能药物可阻断乙酰胆碱对气道平滑肌中表达的 M3 胆碱能受体的支气管收缩作用[1498]。SAMA（即异丙托溴铵和氧托溴铵）也可阻断抑制性神经元受体 M2，这会导致迷走神经诱导的支气管收缩[1499]。LAMA，如噻托溴铵、阿地溴铵、格隆溴铵（也称为格隆铵）、乌美溴铵和瑞芬那新与 M3 胆碱能受体的结合时间更长，与 M2 胆碱能受体的解离速度更快，从而可延长支气管舒张剂的作用持续时间[1498]。

一项随机对照试验的系统综述得出了如下结论：异丙托溴铵（一种短效胆碱能受体拮抗剂）单独给药对比短效 β_2 受体激动剂在肺功能、健康状况和口服激素需求方面产生了一定获益[1500]。在 LAMA 类药物中，一些药物需要每日 1 次给药（噻托溴铵、乌美溴铵和瑞芬那新），另一些药物需要每日两次给药（阿地溴铵），还有一些药物在一些国家被批准每日 1 次给药，但在另一些国家被批准每日两次给药（格隆铵）[1498,1501]。LAMA 治疗可改善症状（包括咳嗽和咳痰）及健康状况[1498,1502,1503]，同时还可提高肺康复的有效性[1504,1505]，并减少急性加重和相关住院次数[1502]。临床试验显示，与 LABA 治疗相比，LAMA 治疗（噻托溴铵）更有助于降低急性加重发生率[1506,1507]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病的维持治疗药物*

图 A3.1

药品通用名	吸入装置类型	雾化	口服/注射给药	作用持续时间
β₂ 受体激动剂				
短效（SABA）				
非诺特罗	MDI	✓	片剂、溶液	可变
左旋沙丁胺醇	MDI	✓		可变
沙丁胺醇	MDI、DPI	✓	糖浆、片剂	可变
特布他林	DPI		片剂	可变
长效（LABA）				
阿福特罗		✓		12 小时
福莫特罗	DPI	✓		12 小时
茚达特罗	DPI			24 小时
奥达特罗	SMI			24 小时
沙美特罗	MDI、DPI			12 小时
抗胆碱能药物				
短效（SAMA）				
异丙托溴铵	MDI	✓		6-8 小时
氧托溴铵	MDI	✓		7-9 小时
长效（LAMA）				
阿地溴铵	DPI			12 小时
格隆溴铵	DPI	✓	溶液	可变
噻托溴铵	DPI、SMI、MDI			24 小时
乌美溴铵	DPI			24 小时
瑞芬那新		✓		24 小时
单一装置短效 β₂ 受体激动剂+抗胆碱能药物复方制剂（SABA+SAMA）				
非诺特罗/异丙托溴铵	SMI	✓		6-8 小时
沙丁胺醇/异丙托溴铵	SMI、MDI	✓		可变
单一装置长效 β₂ 受体激动剂+抗胆碱能药物复方制剂（LABA+LAMA）				
福莫特罗/阿地溴铵	DPI			12 小时
福莫特罗/格隆溴铵	MDI			12 小时
茚达特罗/格隆溴铵	DPI			12-24 小时
维兰特罗/乌美溴铵	DPI			24 小时
奥达特罗/噻托溴铵	SMI			24 小时
甲基黄嘌呤				
氨茶碱			注射液	可变
茶碱（缓释）			片剂、胶囊、酏剂、注射液	可变
单一装置长效 β₂ 受体激动剂+糖皮质激素复方制剂（LABA+ICS）				
福莫特罗/倍氯米松	MDI、DPI			12 小时
福莫特罗/布地奈德	MDI、DPI			12 小时
福莫特罗/莫米松	MDI			12 小时
沙美特罗/丙酸氟替卡松	MDI、DPI			12 小时
维兰特罗/糠酸氟替卡松	DPI			24 小时
单一装置三联复方制剂（LABA+LAMA+ICS）				
氟替卡松/乌美溴铵/维兰特罗	DPI			24 小时
倍氯米松/福莫特罗/格隆溴铵	MDI、DPI			12 小时
布地奈德/福莫特罗/格隆铵	MDI			12 小时
磷酸二酯酶-3 和/或-4 抑制剂				
罗氟司特			片剂	24 小时
恩司芬群		✓		12 小时
黏液溶解剂				
厄多司坦			胶囊、混悬液	12 小时
羧甲司坦†			胶囊、药包、溶液、糖浆	6-8 小时
N-乙酰半胱氨酸†		✓	溶液、片剂	2-6 小时
生物制剂				
度普利尤单抗			注射剂	2 周
美泊利珠单抗			注射剂	4 周

*此列表并非详尽列表。并非所有制剂均在所有国家销售。在一些国家，可能存在其他制剂和剂量。†给药方案正在讨论中。MDI = 定量吸入器；DPI = 粉雾吸入器；SMI = 软雾吸入器。请注意，格隆铵和格隆溴铵是相同的化合物。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

稳定期慢阻肺病患者支气管舒张剂的使用

图 A3.2

- 吸入支气管舒张剂是慢阻肺病患者症状管理的关键，通常需要规律给药，以预防或减轻症状**（A 级证据）**
- 推荐使用吸入支气管舒张剂而非口服支气管舒张剂**（A 级证据）**
- 规律和按需使用 SABA 或 SAMA 可改善 FEV_1 和症状**（A 级证据）**
- 在改善 FEV_1 和症状方面，SABA 和 SAMA 联合用药优于单独给药**（A 级证据）**
- LABA 和 LAMA 优于短效药物，但除外偶尔出现呼吸困难的患者**（A 级证据）**，以及在已经使用长效支气管舒张剂进行维持治疗但还需立即缓解症状的患者
- LABA 和 LAMA 可显著改善肺功能、呼吸困难、健康状况，并降低急性加重发生率**（A 级证据）**
- 与 LABA 相比，LAMA 在降低急性加重方面的作用更大**（A 级证据）**，并可减少住院**（B 级证据）**
- 初始长效支气管舒张剂治疗时，首选 LABA 和 LAMA 的复方制剂。对于单一长效支气管舒张剂治疗后仍存在持续性呼吸困难的患者，应升级为双支扩剂治疗**（A 级证据）**
- 与单药治疗相比，LABA 和 LAMA 联合治疗可提高 FEV_1，并减轻症状**（A 级证据）**
- 与单药治疗相比，LABA+LAMA 联合治疗可减少急性加重**（B 级证据）**
- 联合给药可以采用单一吸入装置或多个吸入装置治疗。单一吸入装置比多个吸入装置更加简便和有效
- 恩司芬群可显著改善肺功能**（A 级证据）**、呼吸困难**（A 级证据）**和健康状况**（B 级证据）**
- 茶碱可在稳定期慢阻肺病患者中发挥较小的支气管舒张作用**（A 级证据）**，可在一定程度上改善症状**（B 级证据）**

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

不良反应

吸入性抗胆碱能药物的吸收极少，这可以限制其阿托品类的全身性不良反应[1498,1508]。这类药物在多种剂量范围和临床环境中的广泛应用表明其非常安全。主要副作用为口干[1499,1509]。尽管偶尔会报告泌尿系统症状，但尚无数据证实两者之间存在真正的因果关系[1510]。一些使用异丙托溴铵的患者报告了苦涩的金属味觉。据报道，规律使用异丙托溴铵治疗的慢阻肺病患者心血管事件出现非预期的小幅增加[1511,1512]。在对慢阻肺病患者开展的一项大型长期临床试验中，在其他标准治疗的基础上加用噻托溴铵对心血管风险并无影响[931]。尽管最初对通过能倍乐®吸入器给药噻托溴铵的安全性存在一些担忧[1513]，但一项大型试验发现，通过粉雾吸入器和能倍乐®吸入器给予噻托溴铵，死亡率或急性加重发生率未见差异[1175]。其他 LAMA 的现有安全性数据较少，但此类药物的抗胆碱能副作用发生率较低且基本相似。通过面罩使用溶液雾化时可诱发急性青光眼，很可能是溶液与眼睛接触所导致的直接结果[1514-1516]。

甲基黄嘌呤

黄嘌呤衍生物的确切作用仍存在争议。这类药物可作为非选择性磷酸二酯酶抑制剂，但也报告了一系列非支气管舒张剂作用，其治疗重要性仍存在争议[1517-1519]。在慢阻肺病患者中缺乏黄嘌呤常规制剂或缓释制剂作用持续时间的数据。

茶碱为最常用的甲基黄嘌呤，通过细胞色素 P450 多功能氧化酶代谢。茶碱的药物清除率随年龄增长而下降。许多其他的生理变量和药物也可改变茶碱的代谢。据报告，接受甲基黄嘌呤治疗的患者吸气肌功能增强[1517]，但尚不清楚这反映了气体陷闭的减少还是对呼吸肌的主要作用。所有已证实茶碱对慢阻肺病有效性的研究均是使用缓释制剂进行的。

有证据表明，与安慰剂相比，茶碱对稳定期慢阻肺病患者具有一定的支气管舒张作用[1520]。与沙美特罗单独给药相比，沙美特罗联用茶碱可更大程度地改善 FEV_1 和呼吸困难症状[1521,1522]。早期研究报告的关于低剂量茶碱对急性加重率影响的证据相互矛盾[1523,1524]。一项在急性加重高风险的慢阻肺病患者中开展的研究显示，在一年内慢阻肺病急性加重次数方面，ICS 联用低剂量茶碱与联用安慰剂相比并无差异[1525]。在伴有中度至极重度气流阻塞（FEV_1<70%）的慢阻肺病患者中进行的一项大型安慰剂对照试验显示，茶碱单独口服给药或与泼尼松龙 5 mg/天联合给药对慢阻肺病患者的急性加重下降并无作用[1526]。

不良反应

黄嘌呤衍生物的一个特殊问题是其毒性为剂量依赖性，因为其治疗比较小，且只有在接近毒性剂量时才会产生较大获益[1518,1520]。甲基黄嘌呤是所有磷酸二酯酶亚类的非特异性抑制剂，这也解释了其广泛的毒性作用。其副作用包括房性和室性心律失常（可为致命性）以及与既往癫痫史无关的癫痫大发作。其他副作用包括头痛、失眠、恶心和烧心，这些副作用可在茶碱血药浓度处于治疗范围内时发生。这些药物与红霉素（阿奇霉素除外）、某些喹诺酮类抗生素（如环丙沙星，但氧氟沙星除外）、别嘌醇、西咪替丁（雷尼替丁除外）、5-羟色胺再摄取抑制剂（如氟伏沙明）和 5-脂氧合酶抑制剂（齐留通）等常用药物存在明显的相互作用。

支气管舒张剂联合治疗

与增加单一支气管舒张剂的剂量相比，联合使用具有不同作用机制和作用时间的支气管舒张剂可能会增加支气管舒张程度，并降低副作用风险[1527,1528]。SABA 和 SAMA 联合治疗在改善 FEV_1 和症状方面优于任何一种单药治疗[1529]。*单独吸入装置*的福莫特罗和噻托溴铵联合治疗对 FEV_1 的改善作用大于单独使用任何一种组分[1530]。目前存在多种*单一吸入装置*的 LABA 和 LAMA 组合的复方制剂（**图 A3.1**）。与安慰剂相比，这些复方制剂可改善肺功能[1527]；尽管改善幅度小于单个组分所预测的全部累加效应，但这一改善始终大于长效支气管舒张剂的单药治疗效应[1531]。单一吸入装置可提高治疗依从性[1532]，且更具成本效益[1533]。在以 PRO 为主要终点的研究或汇总分析中，与单药治疗相比，支气管舒张剂联合治疗对 PRO 的影响更大[1534-1537]。一项临床试验显示，在基线症状负担较重的患者中，与安慰剂或其单个支气管舒张剂组分相比，LABA+LAMA 联合治疗对生活质量的改善程度最大[1538]。一项临床试验表明，对于急性加重风险较低且未接受吸入性糖皮质激素治疗的有症状患者，LABA+LAMA 与长效支气管舒张剂单药治疗相比，可进一步改善肺功能和症状[677]。不论基线健康相关生活质量如何，与单药治疗相比，LABA+LAMA 联合治疗在大多数结局方面表现出有利的改善[1539]。这些临床试验采用的是组均值数据，但最好从患者个体层面来评估 LABA+LAMA 联合治疗的症状反应。较低剂量的 LABA+LAMA 每日两次给药方案也可改善慢阻肺病患者的症状和健康状况[1540]（**图 A3.2**）。上述结果已在不同种族人群（亚洲人和欧洲人）中得到证实[1541]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

大多数 LABA+LAMA 联合治疗研究是在急性加重发生率较低的患者中开展的。在有急性加重史的患者中开展的一项研究表明，长效支气管舒张剂联合治疗在预防急性加重方面比单药治疗更为有效[1542]。另一项大型研究发现，与单独使用 LAMA 相比，LABA 联合 LAMA 并不会像预期那样降低急性加重的发生率[1543]。另一项针对有急性加重史的患者的研究表明，与 LABA+ICS 联合治疗相比，LABA+LAMA 联合治疗可更大程度地降低急性加重的发生率[1544]。但对急性加重高风险（过去一年内发生≥2 次急性加重和/或 1 次住院）人群开展的另一项研究显示，在较高的血嗜酸性粒细胞浓度下，与 LABA+LAMA 联合治疗相比，LABA+ICS 可更大程度地降低急性加重的发生率[467]。一项大型观察性药理学-流行病学研究发现，LABA+LAMA 联合治疗与 LABA+ICS 联合治疗的疗效相似，但接受 LABA+ICS 治疗的患者肺炎风险显著较高[1545]。

抗炎药物

迄今为止，急性加重的特点（例如急性加重发生率、至少发生 1 次急性加重的患者数、至首次急性加重的时间）是用于评估抗炎药物有效性的主要临床相关终点（**图 A3.3**）。

吸入性糖皮质激素

常规考量

*体外研究*证据表明，慢阻肺病相关炎症对糖皮质激素的反应较为有限。此外，一些药物（包括 β_2 受体激动剂、茶碱或大环内酯类药物）可能会部分增加慢阻肺病患者对糖皮质激素的敏感性[1546,1547]。这一效应的临床意义尚未完全确认。

*体内研究*数据表明，ICS 在慢阻肺病患者中的剂量-效应关系和长期使用（>3 年）的安全性尚不明确，需要进一步研究[1544]。由于 ICS 在慢阻肺病中的作用可以通过联合使用长效支气管舒张剂来调节，因此将对这两种治疗选择分别进行讨论。

当前和既往吸烟的慢阻肺病患者均可通过使用 ICS 改善肺功能和急性加重发生率，尽管与轻度或既往吸烟者相比，重度或当前吸烟者的影响程度较低[467,1548]。

ICS 的有效性（单药治疗）

大多数研究发现，ICS 单药规律治疗不会改变慢阻肺病患者 FEV_1 长期下降趋势或死亡率[1549]。评估 ICS 单药规律治疗对慢阻肺病患者死亡率影响的研究和荟萃分析并未提供患者获益的确凿证据[1549]。在 TORCH 试验中，与接受安慰剂或沙美特罗+丙酸氟替卡松联合治疗的患者相比，在接受丙酸氟替卡松单药治疗的患者中观察到死亡率升高的趋势[790]。但在 SUMMIT 试验中，在接受糠酸氟替卡松治疗的慢阻肺病患者中未观察到死亡率增加[1181]。在伴有中度气流阻塞的慢阻肺病患者中，与安慰剂或维兰特罗单药治疗相比，糠酸氟替卡松单药治疗或与维兰特罗联合治疗可使 FEV_1 下降速度平均减慢 9 mL/年[1550]。许多研究已对 ICS 治疗与肺癌风险之间的关联进行了研究，但结果相互矛盾[1551]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

稳定期慢阻肺病的抗炎治疗

图 A3.3

吸入性糖皮质激素	• ICS 规律治疗会增加肺炎的风险，尤其是在重度慢阻肺病患者中**（A 级证据）** • ICS 联合 LABA 在改善中度至极重度慢阻肺病患者的肺功能和健康状况，以及减少急性加重方面比单独使用任何一种组分都更为有效**（A 级证据）** • 不建议对慢阻肺病患者采用 LABA+ICS 联合给药。如果有 ICS 治疗指征，则首选 LABA+LAMA+ICS，因为已证明该方案优于 LABA+ICS • 与 LABA+ICS、LABA+LAMA 或 LAMA 单药治疗相比，LABA+LAMA+ICS 三联吸入治疗可进一步改善肺功能、症状和健康状况，减少急性加重**（A 级证据）**。近期研究数据表明，对于有频繁和/或重度急性加重史的症状性慢阻肺病患者，与 LABA + LAMA 固定剂量复方制剂相比，三联吸入治疗在降低死亡率方面具有更多获益 • 如果慢阻肺病患者具有哮喘样特征，治疗应始终包含 ICS • 有证据表明，无论是否使用 ICS，血嗜酸性粒细胞计数<2%均会增加肺炎风险**（C 级证据）** • 联合给药可以采用单一吸入装置或多个吸入装置治疗。单一吸入装置比多个吸入装置更加简便和有效
口服糖皮质激素	• 长期使用口服糖皮质激素存在许多副作用**（A 级证据）**且无获益证据**（C 级证据）**
PDE 抑制剂	• 在慢性支气管炎、重度至极重度慢阻肺病合并急性加重史的患者中： ■ 罗氟司特可改善肺功能并减少中度和重度急性加重**（A 级证据）** • 恩司芬群可改善肺功能**（A 级证据）**，但尚未在急性加重风险增加的患者中评估对急性加重的影响
抗生素	• 长期使用阿奇霉素和红霉素治疗可减少 1 年内的急性加重发生率**（A 级证据）** • 优先但不仅限于在经过恰当治疗后仍出现急性加重的既往吸烟者中考虑使用阿奇霉素**（B 级证据）** • 阿奇霉素治疗与细菌耐药**（A 级证据）**和听力受损**（B 级证据）**发生率增加有关
黏液调节剂和抗氧化剂	• 在特定人群中，规律使用黏液溶解剂（例如厄多司坦、羧甲司坦和 N-乙酰半胱氨酸）可降低急性加重的风险**（B 级证据）** • 仅建议在特定患者中使用抗氧化黏液溶解剂**（A 级证据）**
生物制剂	• 接受三联治疗后仍有急性加重史且血嗜酸性粒细胞升高（≥300 个细胞/μL）的中重度慢阻肺病患者： ■ 度普利尤单抗可减少伴慢性支气管炎患者的急性加重，改善肺功能和生活质量**（A 级证据）** ■ 美泊利珠单抗可减少伴或不伴慢性支气管炎患者的急性加重**（A 级证据）**
其他抗炎药物	• 不建议使用他汀类药物来预防急性加重**（A 级证据）** • 辛伐他汀并不能在急性加重风险增加但无他汀类治疗指征的慢阻肺病患者中预防急性加重**（A 级证据）**。但观察性研究表明，他汀类药物可能会对因心血管或代谢性疾病指征接受此类药物治疗的慢阻肺病患者的预后产生有利影响**（C 级证据）** • 尚未在慢阻肺病患者中对白三烯调节剂进行充分评估

COPYRIGHT MATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

ICS 联合长效 β_2 受体激动剂（LABA+ICS）

在中度至极重度气流阻塞合并急性加重史的慢阻肺病患者中，ICS 联合 LABA 在改善肺功能、健康状况以及减少急性加重方面比单独使用任何一种组分都更为有效[1552,1553]。以全因死亡率为主要结局的临床试验未能证明 LABA+ICS 联合治疗对生存期的影响具有统计学意义[790,1181]。

血嗜酸性粒细胞计数

多项研究表明，血嗜酸性粒细胞计数可用于预测 ICS（在规律吸入支气管舒张剂维持治疗的基础上加用）在预防未来急性加重方面的作用幅度[462-467]。血嗜酸性粒细胞计数与 ICS 效应之间存在连续相关性；在较低的嗜酸性粒细胞计数下未观察到效应和/或仅观察到较小的效应，在较高的嗜酸性粒细胞计数下观察到效应逐渐增加[453]。数据建模显示，含 ICS 的方案在血嗜酸性粒细胞计数<100 个细胞/μL 时几乎不产生效应[462]。因此，该阈值可用于识别 ICS 治疗获益概率较低的患者。此外，较低的血液和痰液嗜酸性粒细胞与变形杆菌[252,257,1554]（尤其是嗜血杆菌）负荷增加、细菌感染以及肺炎增加的发生相关[1555]。因此，对于具有与致病菌所致临床恶化风险增加相关的微生物组特征的患者，可以通过较低的血嗜酸性粒细胞计数加以识别。血嗜酸性粒细胞计数≥300 个细胞/μL 的阈值为嗜酸性粒细胞与 ICS 间连续相关性的峰值，可用于识别 ICS 治疗获益概率最大的患者。

证据来源包括：1）比较 LABA+ICS 与 LABA 的事后分析[462,463,465]；2）比较三联治疗与 LABA+LAMA 或 LAMA 的预设分析[464,466,467]以及 3）比较 LABA+ICS 与 LABA+LAMA[1556]或研究 ICS 撤除[692,693,1557]的其他分析。

含 ICS 方案（LABA+LAMA+ICS 和 LABA+ICS vs LABA+LAMA）在急性加重高风险（过去一年内发生≥2 次急性加重和/或 1 次住院）患者中具有更好的治疗效果[464,467,1544]。因此，使用血嗜酸性粒细胞计数对 ICS 有效性进行预测应始终与急性加重风险的临床评估相结合（如既往急性加重史）。其他因素（吸烟状态、种族、地理位置）也可能会影响 ICS 效应与血嗜酸性粒细胞计数之间的关系，但仍有待进一步探索。

在长效支气管舒张剂基础上启用 ICS 治疗时应考虑的因素参见**图 3.10**[555]。

不良反应

来自 RCTs 的高质量证据表明，ICS 的使用可改变气道微生物组[1558]，并与较高的口腔念珠菌病、声音嘶哑、皮肤挫伤和肺炎发生率相关[1549]。在使用糠酸氟替卡松的 ICS 研究中证实了即使是在低剂量下也存在这些额外风险[1559]。肺炎风险较高的患者包括：当前吸烟、年龄≥55 岁、既往急性加重或肺炎病史、BMI<25 kg/m^2、mMRC 呼吸困难等级较差和/或重度气流阻塞的患者[1560,1561]。有证据表明，无论是否使用 ICS，血嗜酸性粒细胞计数<2%均会增加肺炎发生风险[1562]。在针对中度气流阻塞的慢阻肺病患者的研究中，ICS 单药治疗或与 LABA 联合治疗均不会增加肺炎的风险[1181,1561]。

关于 ICS 治疗导致骨质疏松和骨折的风险，RCTs 得出不同结论，可能是研究设计的差异和/或不同 ICS 之间的差异所致[1470,1559,1563-1565]。观察性研究结果表明，ICS 治疗也可能与糖尿病风险增加/糖尿病控制不佳[1315]、白内障[1566]、和分枝杆菌感染[1567]相关。在观察性研究和 RCTs 荟萃分析中均发现结核病风险增加[1239,1241,1568]。但这些问题仍缺乏 RCT 数据支撑，无法得出确切的结论[1569]。对 ICS 和肺癌发生率的讨论请参见**第 5 章**。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

三联疗法（LABA+LAMA+ICS）

可通过多种途径将吸入治疗升级至 LABA+LAMA+ICS（三联疗法）[1570]，目前已证实，与 LAMA 单药、LABA+LAMA 和 LABA+ICS 相比，三联疗法可进一步改善肺功能、患者报告的结局并减少急性加重[464,466,467,1571-1578]。一项评估 LABA+LAMA+ICS 治疗效果的 RCTs 的*事后*分析表明，与双联疗法相比，无论吸烟状况如何，三联疗法均可进一步改善临床结局[1579]。

曾有一项对在重度气流阻塞且有急性加重史的慢阻肺病患者中开展的三项三联治疗 RCTs 进行的*事后*汇总分析，显示与不含 ICS 的治疗相比，三联吸入疗法未表现出显著降低死亡率的趋势（作为一种安全性结局进行评估）[1580]。而**第 3 章**（参见"降低慢阻肺病死亡率的治疗干预措施"）回顾了两项为期一年的大型 RCTs（IMPACT 和 ETHOS）后，则提供了吸入性固定剂量三联复方制剂相比双联支气管舒张剂在降低死亡率获益方面的新证据[492,1581]。

口服糖皮质激素

口服糖皮质激素存在大量副作用，包括类固醇肌病[1582]，可导致肌肉无力、功能衰退和呼吸衰竭。研究显示，住院或至急诊就诊的急性加重患者使用全身性糖皮质激素可降低治疗失败率、复发率并改善肺功能和呼吸困难[1583]。反之，关于口服糖皮质激素在稳定期慢阻肺病患者中的长期作用的前瞻性研究较为有限[1584,1585]。因此，虽然口服糖皮质激素在急性加重的急性管理期发挥了作用，但缺乏与较高的全身性并发症发生率相平衡的获益，不建议将其用于慢阻肺病的长期日常治疗。

磷酸二酯酶-4抑制剂

PDE4 抑制剂的主要作用是通过抑制细胞内环磷腺苷的分解来减少炎症[1586]。罗氟司特是一种每日 1 次的口服药物，并无直接的支气管舒张活性。在患有慢性支气管炎、重度至极重度气流阻塞以及存在急性加重史的患者中，罗氟司特可减少经全身性糖皮质激素治疗的中度和重度急性加重[1587]。对于使用长效支气管舒张剂[1588]或在接受 LABA+ICS 固定剂量复方制剂治疗后仍未得到控制的患者[687]，加用罗氟司特均可观察到肺功能改善。据报告，在既往有急性加重住院史的患者中，罗氟司特的获益更大[689]。目前尚无直接比较罗氟司特与 ICS 的研究。

不良反应

对于慢阻肺病患者来说，罗氟司特的副作用比吸入药物更多[1589]。最常见的不良反应是腹泻、恶心、食欲减退、体重下降、腹痛、睡眠障碍和头痛。不良反应导致临床试验中的退出率增加。不良反应似乎发生在治疗早期且可逆，并伴随持续的治疗而减少。在对照研究中，观察到患者体重平均减轻 2 公斤，其原因不明，因此建议在治疗期间监测体重，同时避免对体重过轻的患者给予罗氟司特治疗。抑郁症患者也应慎用罗氟司特。

抗生素

在早前的研究中，预防性、*持续性*使用抗生素对慢阻肺病急性加重的发生频率并无改善[1590,1591]，一项研究评估了持续为期 5 年在冬季服用抗生素药物的预防疗效，但结论是并无获益[1592]。后续研究表明，规律使用一些抗生素可能会降低急性加重的发生率[1593,1594]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

与常规治疗相比，有急性加重倾向的患者接受阿奇霉素（250 mg/天或 500 mg 每周三次）或红霉素（250 mg 每日两次）治疗 1 年可降低急性加重风险[685,1595,1596]。阿奇霉素的使用与细菌耐药、QTc 间期延长和听力受损的发生率增加相关[685]。一项*事后*分析显示，主动吸烟者的获益较小[686]。尚无数据显示阿奇霉素治疗 1 年以上对预防慢阻肺病急性加重有长期的有效性或安全性。

对于有慢性支气管炎和频繁急性加重的患者，莫西沙星冲击疗法（400 mg/天，每 8 周给药 5 天）总体上对急性加重发生率并无获益[1597]。尽管可能存在应答亚组，但长期使用多西环素并不能减少急性加重[1598]。

黏液溶解剂（黏液促动剂、黏液调节剂）和抗氧化剂（N-乙酰半胱氨酸、羧甲司坦、厄多司坦）

在未使用 ICS 的慢阻肺病患者中，定期使用黏液溶解剂例如羧甲司坦和 N-乙酰半胱氨酸可减少急性加重并可适度改善健康状况[1599-1602]。但一项 N-乙酰半胱氨酸长期治疗的 RCT 显示，该药物并未显著改善中度至重度慢阻肺病患者的急性加重发生率或肺功能[1603]。相比之下，研究显示，无论是否同时接受 ICS 治疗，厄多司坦都可能对（轻度）急性加重具有显著作用。鉴于研究之间存在人群、治疗剂量和伴随治疗的异质性，现有数据无法准确识别抗氧化剂治疗在慢阻肺病中的潜在获益人群[1604]。

磷酸二酯酶-3和-4抑制剂

恩司芬群是一种新型、同类首创、吸入型 PDE3 和 PDE4 双重抑制剂，同时具有抗炎活性和支气管舒张作用。PDE3 抑制通过调节环磷酸鸟苷水平引起平滑肌松弛[1605]。在平行III期 RCTs 中，通过标准喷射雾化器给药的恩司芬群显著改善了肺功能[1605]和呼吸困难，但对生活质量未显示出一致的改善。研究提示其可能降低急性加重发生率，但患者人群并未针对急性加重风险进行富集。此外，这些研究的目的并非评估在 LABA+LAMA 或 LABA+LAMA+ICS 基础上加用恩司芬群的影响，因此难以在现有治疗方案中确定该药物的精准定位[453,681-683]。研究未发现安全性或耐受性问题[1606]。恩司芬群目前仅在美国上市。

生物疗法

度普利尤单抗是一种全人源单克隆抗体，可阻断 IL-4 和 IL-13 的共有受体组分。在两项大型、III期、双盲、随机试验中，尽管接受了 LABA+LAMA+ICS 治疗，但在过去一年中仍有 2 次或 2 次以上中度急性加重或 1 次或 1 次以上重度急性加重史，且血嗜酸性粒细胞计数≥300 个细胞/μL，伴慢性支气管炎的 GOLD 2-3 级慢阻肺病患者，接受 52 周度普利尤单抗治疗期间，急性加重更少、肺功能更佳且健康状况改善（**图 3.11**）[681,682]。

美泊利珠单抗是一种靶向 IL-5 的人源化单克隆抗体。在 3 项III期、双盲、随机、安慰剂对照试验中，尽管接受了 LABA+LAMA+ICS 治疗，但在过去一年中仍有 2 次或 2 次以上中度急性加重或 1 次或 1 次以上重度急性加重史，且血嗜酸性粒细胞计数≥300 个细胞/μL，伴和不伴慢性支气管炎的 GOLD 2-4 级慢阻肺病患者，接受 52~104 周美泊利珠单抗治疗期间，中度或重度急性加重的次数较少，导致急诊就诊或住院的急性加重减少（**图 3.11**）[690,691]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

本瑞利珠单抗是一种靶向 IL-5 受体 α 链的人源化单克隆抗体。2 项Ⅲ期、双盲、随机、安慰剂对照试验发现，尽管接受了 LABA+ICS、LABA+LAMA 或 LABA+LAMA+ICS 治疗，但在过去一年中仍有 2 次或 2 次以上中度急性加重或 1 次或 1 次以上重度急性加重史的 GOLD 2-4 级慢阻肺病患者，加用本瑞利珠单抗与更低的慢阻肺病急性加重年化率无关[1607]。

其他可能减少急性加重的药物

尚未在慢阻肺病患者中对奈多罗米和白三烯调节剂进行充分评估，现有证据并不支持其使用[1608,1609]。

慢阻肺病患者接受抗肿瘤坏死因子-α 抗体（英夫利昔单抗）治疗后未见获益证据，且一些证据显示其有一定的危害，包括恶性肿瘤和肺炎[1610]。

近期发布的 Cochrane 荟萃分析显示，没有足够的证据支持使用免疫刺激剂[1611]。

一项在没有明确 β 受体阻滞剂适应症且伴有中度或重度气流阻塞的慢阻肺病患者中使用选择性 β_1 受体阻滞剂美托洛尔的 RCT 显示，与安慰剂组相比，美托洛尔治疗并未延迟至首次慢阻肺病急性加重的时间，并且美托洛尔治疗组患者中因急性加重而住院的情况更常见[1157,1612]。没有证据表明应对无心血管疾病适应症的慢阻肺病患者使用 β 受体阻滞剂。

在无代谢性或心血管疾病需要他汀类药物治疗的慢阻肺病患者中，辛伐他汀并不能预防急性加重[1613]。在对因心血管和代谢性疾病接受他汀类药物治疗的慢阻肺病患者的观察性研究中，他汀类药物使用与预后改善（包括急性加重减少和死亡率降低）存在相关性[1614]。

没有证据表明补充维生素 D 会对普通的慢阻肺病人群的急性加重产生有利的影响[1615]。一项荟萃分析表明在基线维生素 D 水平较低的患者中，补充维生素 D 可降低急性加重的发生率[996]，但近期的一项研究却显示并无效果[997]。

慢阻肺病吸入用药的依从性

依从性定义为患者按照医务人员的处方使用药物的过程[1616]。在包括慢阻肺病的任一慢性疾病中，治疗依从性都是一个具有挑战性的问题。

慢阻肺病用药依从性低与症状控制不佳、急性加重风险增加、医疗资源利用和费用增加、健康相关生活质量降低和死亡风险升高相关[1617-1627]。

尽管吸入治疗是慢阻肺病管理的关键组成部分，但即使是极重度慢阻肺病患者，吸入用药的依从性通常也较低。一项系统综述显示慢阻肺病用药不依从率为 22%~93%，超过一半的纳入研究显示>50%的受试者用药依从性低[1628]。纳入的大多数研究都是在高收入国家开展，许多研究使用医保数据库来评估依从性[1628]。在 HIC，患者自我报告的慢阻肺病药物不依从率介于 28%~74%之间（平均为 50.9%）[1619,1628,1629]，在 LMIC，这一比例介于 46%~93%之间（平均为 61.7%）[1630-1633]。然而，与通过电子监测获得的数据相比，研究一致表明，患者常过度报告药物使用情况，导致自我报告并不准确[1634,1635]。

依从性是一个复杂的概念，受多种因素的影响，包括社会/环境、个人相关和治疗相关因素[1636]。几项研究探索了与慢阻肺病患者用药依从性相关的变量[1628,1630]。各种因素如合并症，尤其是抑郁、吸烟状态、教育水平、疾病严重程度和药物治疗方案因素，如剂量复杂性、多重用药和治疗副作用均与依从性较低相关[1627,1628,1630,1631,1637,1638]。此外，社会经济因素，包括失业、低收入状态、移民状态、独居和药物可及性差[102]已证明会对吸入药物依从性产生负面影响，并会导致药物停用[1637,1639,1640]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

尽管患者偏好可能会有变化，但选择吸入技术相似的装置（在使用多个吸入装置的情况下）和复方制剂等处方策略有助于改善患者依从性[710,1641]。

医务人员和照护者相关因素也会影响患者对疾病、医疗照护、药物治疗的认识，最终影响依从性。对疾病和药物治疗的更好了解，以及对医护专业人员和药剂师主导的干预措施信任度的提高，已证明可改善对慢阻肺病药物的依从性[732,1628]。自我管理教育可以帮助患者了解其疾病和正确使用药物的获益。在改变行为方面，针对每位患者遇到的具体障碍制定行动方案（例如，将药物放在固定位置、自我监测症状、用药提醒等）比提供一般建议更有效。一项旨在评价改善药物治疗依从性的干预措施的研究表明，医护专业人员提供的多维度干预措施，如教育、动机、行为等方面，有助于改善患者依从性[1435,1642]。让患者参与制定个体化治疗计划已被证实可改善其依从性[1643]。需要进一步开展关于慢阻肺病患者对药物依从性的研究，以了解不同的自我管理教育和健康行为改变策略的有效性。

其他药物治疗

图 A3.4 总结了慢阻肺病的其他药物治疗。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

其他药物治疗

图 A3.4

α-1 抗胰蛋白酶强化治疗	• 静脉强化治疗可能会减缓肺气肿的进展（**B 级证据**）
镇咳药	• 尚无确凿证据表明镇咳药对慢阻肺病患者有益（**C 级证据**）
血管扩张剂	• 血管扩张剂不会改善预后，并可能会损害氧合作用（**B 级证据**）
阿片类药物	• 可考虑使用低剂量长效口服和肠外阿片类药物来治疗重度慢阻肺病患者的呼吸困难（**B 级证据**）
肺动脉高压治疗	• 不建议将批准用于原发性肺动脉高压的药物用于继发于慢阻肺病的肺动脉高压患者（**B 级证据**）

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

α-1 抗胰蛋白酶强化治疗

α-1-抗胰蛋白酶强化治疗是将 AATD 患者肺部病变发生和进展降至最低程度的合理方法。自 20 世纪 80 年代以来，该治疗方案在许多国家（但并非所有国家）均可获得。由于 AATD 较为罕见，因此使用常规肺功能结局评价治疗有效性的临床试验很少。然而，大量观察性研究表明，与未经治疗的患者相比，接受治疗的患者的肺功能下降有所减少[1644]，尤其是在 FEV_1 为预计值 35%~49%的患者中最为有效[1645]。FEV_1 为预计值 35%~60%的不吸烟者或戒烟的 AATD 患者被推荐作为最适合接受强化治疗的人群（**B 级证据**）。

现有的临床试验和注册研究数据几乎只集中在 ZZ（ZZ-AATD/PiZZ）基因型患者。在临床试验中尚未探讨对其他基因型的风险，尽管 Z/null 或 null/null 基因型的受试者血浆 AAT 水平更低，并且通常被评估为适合进行强化治疗。其他基因型未被认为存在风险或可能从强化治疗中获益。最近研究表明 Z 基因杂合子发生慢阻肺病的风险增加[57,58]，与 ZZ 不同，Z 基因杂合子在不吸烟的情况下不会发生慢阻肺病，因此认为戒烟可以阻止病情发展，无需或不适合进行强化治疗。

使用 CT 扫描测定肺气肿进展的敏感参数相关研究证明，与安慰剂对比，强化治疗可以更好地保护肺组织[1646-1648]。基于上述试验扩展了适应症范围，纳入了“接受其他最佳治疗后仍存在肺疾病进展的患者”。然而，并非所有 AATD 患者都会发生或持续存在肺功能快速下降，尤其是戒烟后的患者[1649]。由于强化治疗的目的是保留肺功能和结构，因此在戒烟后仍存在肺功能持续且快速下降的患者中选择这种昂贵的治疗方式较为合理[1649]。

强化治疗的适应症为肺气肿，但目前并无固定的诊断或确认标准。强化治疗的有效性证据因研究结果而异[1650]。根据既往观察性研究，建议 FEV_1≤65%预计值的 AATD 患者接受静脉强化治疗。然而，一项以 CT 扫描为结局的研究建议，存在与 AATD 相关的进行性肺病证据且 FEV_1>65%的所有患者均应考虑进行强化治疗。考虑到治疗费用以及缺乏充分获益的证据，建议根据患者个体情况展开讨论[1651]，尽管比较 AATD 相关慢阻肺病和重度气流阻塞患者死亡率的近期研究已观察到强化治疗的生存优势[1652]。在许多国家，该治疗主要局限性为治疗费用高、可及性低。

镇咳药

镇咳药在慢阻肺病患者中的作用尚无定论[1653]。

血管扩张剂

尚未在伴有重度/不成比例的肺动脉高压的慢阻肺病患者中进行相应的血管扩张剂评估。吸入一氧化氮会因通气-血流平衡的缺氧调节改变导致气体交换恶化，因此在稳定期慢阻肺病患者中应禁用[1654]。研究表明，西地那非不会改善慢阻肺病患者的康复治疗结果，反而会适度增加肺动脉压[1655]。他达拉非似乎并不能改善轻度肺动脉高压慢阻肺病患者的运动能力或健康状况[1656]。

黏液高分泌的管理

慢性支气管炎患者的治疗目标包括：1）减少黏液过度分泌；2）减轻炎症以降低黏液高分泌；3）加快纤毛运动以促进黏液清除；4）降低黏液粘度；和 5）促进咳嗽机制。戒烟可通过改善黏液纤毛功能和减少杯状细胞增生来改善咳嗽[1657]。同时，戒烟还可能通过限制导致持续性炎症和异常上皮细胞基因表达的免疫机制来减少气道损伤[1658]。

黏液廓清治疗如振荡性呼气末正压疗法通过机械运动促进气道黏液清除，对每天或大部分时间咳痰的慢阻肺病患者的黏液瘀滞、症状和生活质量有改善作用[1659,1660]。在阻塞性肺病和囊性纤维化患者中，使用雾化高渗盐水治疗大量黏液已获得有益效果。然而，在慢阻肺病患者中，目前的研究范围有限，且结果尚不一致[1661-1665]。

LAMA（主要是噻托溴和阿地溴铵）可改善伴有中度至重度气流阻塞的慢阻肺病患者的咳痰量并减少咳嗽[1666-1669]。无论患者是否存在黏液高分泌，双联 LABD 联合 ICS 的三联治疗均可有效减少急性加重，并改善肺功能和生活质量。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

与安慰剂相比，使用黏液溶解剂与每位受试者每月减少 0.03 次急性加重相关，即每年减少约 0.36 次，或每 3 年减少 1 次急性加重。但该结果的异质性非常高，因此解读时需谨慎[1600]。然而，在慢性支气管炎或慢阻肺病受试者中，我们在合理范围内认为黏液溶解剂治疗在减少急性加重和改善总体生活质量方面的作用不大[1600]。重组人源 DNase 对于有黏脓性痰液的慢阻肺病患者来说，同样没有显示获益[1670,1671]。目前正在开发新型黏液溶解剂[1672]。在一项小型双盲、安慰剂对照的研究中，与安慰剂相比，随机接受囊性纤维跨膜转导调节因子增效剂 icenticaftor 的患者，其 FEV_1 和痰菌定植情况有所改善[1673]。还提出了新的支气管镜介入治疗，可通过减少气道杯状细胞增生和粘膜下腺来减少黏液高分泌。目前正在对液氮定量冷冻喷雾、支气管流变成形和靶向肺去神经消融术进行评估[896,903,905,1674]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

附录 4-证据概述：非药物治疗

自我管理

Delphi 法定义了慢阻肺病患者自我管理干预的概念：“慢阻肺病患者自我管理是一种结构化但个体化的干预措施，包括多个组分，旨在激励、引导和支持患者积极调整其健康行为并掌握技能，以更好地管理其疾病”[671]。该过程需要患者和有能力提供自我管理干预的医护专业人员之间进行反复交流互动。行为改变技巧可用以激发患者的动力、信心和能力。同时，使用对患者的认知水平敏感的方法可提高可理解性[671]。

系统综述提供了自我管理干预措施可改善慢阻肺病预后的证据。2022 年的一项 Cochrane 综述报告称，对慢阻肺病患者的干预可改善健康相关生活质量、减少呼吸相关住院概率并且无呼吸相关死亡和全因死亡风险的增加[1437]。这支持了自我管理干预不可能产生危害的观点。然而，此前曾有观点认为自我管理项目可能会导致死亡率增加，从而可能会抵消了其对慢阻肺病患者带来的获益[1675,1676]。但有一项 Cochrane 综述和另一项荟萃分析显示，自我管理干预措施对总体死亡率无影响；不过 Cochrane 综述确实发现，与常规治疗相比，自我管理干预措施虽然只小幅增加了呼吸系统相关死亡率，但结果却有统计学差异。但作者也指出，应谨慎解读结果，因为死因分类错误很常见，总体效应主要受两项研究影响，且在总体分析中未观察到其对全因死亡率的影响。此外，两项独立、设计良好的 COMET[1677]和 PIC-COPD[1678]研究显示，将自我管理干预措施融入综合病例管理可降低死亡率。这两项研究中的干预措施可能促进了对急性加重患者的尽早恰当治疗，从而预防一些致死性的并发症。这些数据结合最近发表的 Cochrane 综述，再次支持了自我管理不可能产生危害的观点[1437]。

一项 RCT 显示，对*近期出院的*慢阻肺病急性加重的*患者*实施了为期 3 个月的长期自我管理的综合干预项目，6 个月内慢阻肺病相关住院率和急诊率升高至近两倍。这些数据表明，与常规治疗相比，近期住院患者的自我管理策略可能会提高医疗照护服务的使用率[1679]。

但是干预措施之间的异质性、应用一致性、干预措施的细节、患者人群、随访时间和治疗结局衡量方法等方面仍存在问题，以至于自我管理干预措施难以在现实生活中广泛推广。考虑到不同研究间的异质性以及缺乏自我管理要素（例如技能的教学）和精准测量的精确定义，因此难以就慢阻肺病自我管理干预措施最有效形式和内容方面给出明确的建议。最新的概念定义应有助于弥补这些不足。例如，定义中提到：“该过程需要患者和有能力提供自我管理干预的医护专业人员之间进行反复交流互动”。提供适当的健康指导对于患者提高自我管理能力非常重要。一项研究报告称，对于因急性加重而住院的慢阻肺病患者，在出院时开始进行健康指导，对降低再住院和急诊就诊的风险有积极作用[1680]。此外，这项随机研究表明，呼吸治疗师或护士提供的健康指导可改善患者自我管理能力，表现在慢性呼吸系统疾病问卷掌握度分数显著提高[1681]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE IT

整合性照护方案

慢阻肺病是一种复杂的疾病，需要多方医务人员的密切配合。原则上，采用规范的结构化方案来决定如何实施每个措施应该会使医疗照护更加高效且有效，但关于这方面的证据较为分散。关于整合性照护/疾病管理方案在生活质量、运动能力和医疗资源使用方面的获益，目前可用的证据相互矛盾[1682-1684]。此外，通过远程医疗进行综合干预并未显示出显著效果[1685,1686]。因此，实用性结论是，配备充分的医疗照护非常重要，但将其紧密地构建成一个规范化的项目可能对患者并无获益。此外，整合性照护需要根据患者的疾病阶段和健康认知水平进行个体化制定。

一项针对初级诊疗中慢阻肺病患者的研究探讨了由持证药剂师主导的家庭用药审查（针对可治疗特征，如用药依从性及急性加重管理行动计划）对健康结局的影响，结果显示患者的治疗依从性改善、生活质量提高，抑郁与焦虑症状减轻。持证药剂师可以与全科医生一起优化慢阻肺病管理[1687]。

体力活动

肺康复，包括社区和家庭康复，是一种经明确证据证明对慢阻肺病有临床获益的方法。然而，挑战在于如何鼓励患者并维持体力活动。有证据表明，慢阻肺病患者的体力活动会减少[1688]。这导致患者活动不足并形成恶性循环，更容易使患者生活质量降低、住院率和死亡率增加[1689-1691]。为了提高患者的体力活动水平[1692]，行为导向干预措施受到了广泛关注，并且鼓励患者采取这些措施[1689]。以技术为基础的干预措施有望为运动产生的自我提升感提供方便和易获得的手段，并有助于教育和激励患者努力做出使生活方式更加健康的改变[1429]。使用以互联网为媒介的干预措施可能会使原本自我提升感较低的慢阻肺病患者受益，从而增加体能锻炼[1693]。然而，迄今为止发表的大多数研究提供的相应指导很少，其研究方法不一致，缺乏必要的细节（如研究类型、数量、时间和实施方法；使用的工具；质量保证方法），难以把研究措施运用到临床从而调整临床医疗干预手段。一项 RCT 评估了通过社区体育锻炼指导干预对有慢阻肺病急性加重史患者的长期效果，结果表明，干预措施对急性期照护或生存期方面并无获益[1694]。另一项基于计步器的体能锻炼干预研究（单独使用计步器或使用计步器结合反馈的网站）显示，在 12~15 个月的随访中，干预措施与急性加重风险降低之间存在相关性[1695]。同时，研究表明缩唇呼吸和腹式呼吸等非药物干预措施也可以改善慢阻肺病患者的肺功能并提高运动能力[1696]。在一项荟萃分析中，还证明八段锦锻炼对慢阻肺病患者的肺功能和 6MWD 有积极的改善作用[1697]。

运动训练

一项对 RCTs 进行的荟萃分析发现，仅进行运动训练或辅以活动辅导，均可显著提高慢阻肺病患者的体力活动水平[1698]。此外，将恒定负荷或间歇训练与力量训练相结合相比于单独使用任何一种方法能带来更好的效果[1699]。

在可行的情况下，耐力运动训练最好达到症状可耐受的最大工作量或心率的 60%~80%[1700]，或达到 Borg 评定的呼吸困难或疲乏评分为 4~6 分（中度至重度）[1701]。耐力训练可以通过持续或间歇运动计划来完成。后者是指患者完成与持续运动总功相同的间歇运动，但由较短的高强度运动阶段组成，当患者的运动能力受到其他合并症的限制时，这种间歇运动是一种有用的运动策略[1702,1703]。在一些文化中，其他运动方式例如太极拳强调用“意念”或注意力来控制呼吸和全身运动，与慢阻肺病的常规照护相比可提高运动能力[1704]。但根据这项荟萃分析，仍不确定太极在降低呼吸困难水平和改善生活质量方面的作用。因此有必要进行后续研究，以解决这些问题并找到最适合的太极实践方案。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

通过优化支气管舒张剂使用可以增强运动训练的效果[1505]，这是由于 LAMA 和 LABA 均可降低静息和动态过度充气。这些变化有助于实现更好的训练效果[1473,1705]。在有氧训练中增加力量训练是提高力量的有效方法，但不能改善健康状况或运动耐量[1706]。上肢运动训练可改善手臂的力量和耐力，并可改善上肢活动的功能[1707]。此外，通过全身振动训练也可提高运动能力[1708]。

吸气肌训练可增强吸气肌的力量[1709]，但在综合肺康复计划中加入吸气肌训练并不能持续提高吸气肌的肌力，减少呼吸困难或改善与健康相关的生活质量[1710-1712]。

肺康复

肺康复对慢阻肺病患者的益处非常显著（**图 A4.1**），研究表明，肺康复是改善呼吸短促、健康状况、运动耐量和睡眠质量最有效的治疗手段[1713,1714]。肺康复适用于大多数慢阻肺病患者；现已证实，在所有严重程度等级的慢阻肺病患者中，肺康复均可改善功能性运动能力和健康相关生活质量，特别是在中重度疾病患者中，肺康复的证据更为明显。慢性高碳酸血症型呼吸衰竭患者也可以从肺康复中获益[1715,1716]。

在相当一部分慢阻肺病患者中，可以观察到运动诱导的氧饱和度下降，并且与生活质量受损、急性加重风险和死亡相关[1717]。一项大型 RCT 显示，对于无静息性低氧血症但存在运动性缺氧的患者，LTOT 并没有带来临床改善[1718]。在肺康复期间，通常的做法是在运动训练期间给予氧疗，以提升运动强度。一项 2007 年的系统综述显示，对于慢阻肺病患者在运动训练期间进行氧疗，仅有少量证据支持[1719]，而且纳入的大部分研究的质量均较差。一项对受试者、培训师和评估者设盲的大型 RCT[755]结果表明，在训练时氧疗或补充医疗气体可显著改善慢阻肺病患者的运动能力和健康相关生活质量；然而，该研究并未观测到氧疗的更大获益。此外，两组的不良事件的发生率和严重程度相似。对于运动训练中使用供氧系统进行 LTOT 且伴有重度气流阻塞的慢阻肺病患者，一种替代工具逐渐受到关注，即鼻腔给予流量为 20~60 L/min 的加湿空气-氧气混合物。这种加湿空气-氧气混合物治疗可降低呼吸肌负荷和呼吸频率，同时增加呼气时间[1720]。在一项 RCT 中，与常规吸氧相比，训练期间给予加湿空气-氧气混合物并未使耐受时间、主要结局或健康状况获得更大改善[1721]。然而，观察到给予加湿空气-氧气混合物后，6MWD 可获得大幅改善。另一项类似的小规模试验也表明步行距离有所改善[1722]。此外，接受加湿空气-氧气混合物治疗后，耐受时间和 6MWD 达到最小临床重要差异的患者比例也显著增加。两种治疗在患者满意度方面并无显著差异。目前仍需要进一步研究来评估该治疗的有效性。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺病患者的肺康复、自我管理和整合性照护

图 A4.1

肺康复	• 肺康复适用于所有出现相关症状和/或急性加重风险较高的患者**（A 级证据）** • 肺康复可在稳定期患者中改善呼吸困难、健康状况和运动耐量**（A 级证据）** • 肺康复可减少近期发生急性加重（距上一次住院时间≤4 周）的患者的再次住院风险**（B 级证据）** • 肺康复可减轻焦虑和抑郁症状**（A 级证据）** • 肺康复可改善睡眠质量**（C 级证据）**
教育与自我管理	• 需要宣教来改变患者的认知，但尚无证据表明单独进行教育可以改变患者的行为**（C 级证据）** • 在与医护专业人员沟通的情况下进行自我管理干预可改善健康状况，并减少住院和急诊就诊次数**（B 级证据）**
整合性照护方案	• 目前，整合性照护和远程医疗目前尚无证据显示获益**（B 级证据）**
体力活动	• 体力活动是死亡率的有力预测因素**（A 级证据）**。应鼓励慢阻肺病患者增加体力活动水平。已证明使用有效行为改变技术的程序（包括使用计步器）可在短期内增加体力活动。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

大型 RCTs 数据表明，对于慢阻肺病急性加重住院后的患者，进行肺康复是有效的。一项纳入 13 项 RCTs 的系统综述显示，在住院期间或出院后 4 周内接受肺康复的患者，其死亡率和再住院次数有所降低[779,1723]。尽管对死亡率的长期影响并未发现统计学显著差异，但肺康复对健康相关生活质量和运动能力的改善作用似乎可维持至少 12 个月。这些结果得到了真实世界研究的证实，该研究为一项美国大型人群队列，其中超过 19 万位慢阻肺病住院患者在出院后 90 天内开始接受肺康复。结果显示，肺康复可以降低一年内死亡（尽管罕见）风险[782]和再住院的发生[1724]。此外，在一项荟萃分析中，发现出院前开始肺康复且仅通过耐力训练可降低再住院率并改善 6MWT 距离[1725]。另外一项研究则发现，患者出院前开始肺康复可能会通过未知机制降低其生存期[1726]。总体来看，肺康复是最具成本效益的治疗策略之一[739]。

然而，肺康复也存在许多挑战。潜在获益患者的转诊、肺康复的接受和完成往往受限，部分原因是医务人员的忽视，以及患者对肺康复的可及性或获益的认知不足。由于保险公司和/或国家卫生基金的财政限制，建议的肺康复时间（至少 6 周）在许多国家可能受到限制。结合或不结合传统运动训练的虚拟现实肺康复可作为替代方案；在肺康复项目时长限制在 4 周以内的国家可能尤为有效[1727]。另一项挑战是鼓励患者保持长期体力活动。尽管进行运动训练的方式可能需要因人而异，但行为生活方式上的体能锻炼干预已经取得了令人满意的效果，即在中度至重度气流阻塞的慢阻肺病患者中可以减少久坐时间并增加体力活动[1728]。保证患者充分参与治疗的一个主要阻碍是肺康复的可及性，这尤其受到地理、文化、财政、交通和其他保障工作方面的限制[497,674,796,1729]。

肺康复可在许多不同的场所进行[674]。在随机对照试验[1730,1731]中显示，只要进行肺康复的频率和强度相当，基于社区和家庭的项目与基于医院的项目一样有效[1732]。在经济受限的国家或对于因居住在农村或偏远地区而难以前往医院接受治疗的患者，使用固定式自行车[1730]或步行方案[1731]进行运动训练的家庭方案可作为传统医院肺康复训练方案的替代。还有证据表明，标准化的家庭肺康复方案可改善慢阻肺病患者的呼吸困难[1733]。但在现实生活中，传统的有监护的肺康复方案仍然是标准治疗和一线治疗方案，因为对于在家而无法参加肺康复的慢阻肺病患者，居家运动训练可能是一种不太有效的选择[1734]。另一个挑战是肺康复的获益往往会随时间而减弱。另外现有的 11 项 RCTs 的结果相互矛盾，因此没有足够的证据表明持续实施强度较低或频率较低的运动计划可维持长期受益。然而，如果此类计划可行，则应在考虑在患者自身偏好、需求和个人目标的基础上决定如何制定健康行为规划[742,1735]。肺康复可能有助于减轻焦虑和抑郁症状[1292]。

远程康复治疗

然而，在开展肺康复的过程中会面临许多挑战，其中包括一些医疗保障体系的阻碍，导致线下的肺康复项目和治疗设备的缺失。在许多地区，已在开展的肺康复项目往往位于城市地区。因此，对于许多慢阻肺病患者而言参加肺康复存在困难。即便对于居住在城市地区的患者，门诊肺康复需要频繁的交通往来，这仍可能成为一项挑战。

现已提出远程康复治疗，并将其作为传统方法的替代方案。在 COVID-19 大流行的时代，这一点变得更加重要，由于在这一时期无法进行线下肺康复，因此必须调整治疗模式。然而，区分基于循证的远程康复模式与应对大流行的远程康复模式非常重要。一项 Cochrane 综述中对有关远程康复治疗的大部分现有证据进行了分析[1436]。

在对使用多种类的远程康复平台（视频会议、仅通话、支持通话的网站、具备反馈功能的移动应用程序、聚集人群的中心化“场所”）的群体和个体所开展的多项试验中，结果显示远程康复治疗是安全的，且在某些结局方面与医疗中心的肺康复获益相似。在 COVID-19 大流行之前，已经发表的基于循证模型的 Cochrane 综述中，所有模型均包括开始治疗前在线下医疗中心进行的运动测试。这些测试旨在评估运动训练期间的最低氧饱和度[1736]并准确预测运动能力[1737]。

无论病情严重程度如何，康复锻炼是对每一位慢阻肺病患者都应提出的核心建议。尽管目前还缺乏证明其有效性的相关数据，使用智能手机应用程序来进行运动训练越来越受欢迎[164]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

在远程康复治疗领域，证据基础仍在不断发生变化，然而，目前尚未确定最佳的实践方式，主要受到以下因素的影响：i）实施康复治疗平台的标准化，例如暂无单一的最佳远程康复治疗模式；ii）远程开展用于制定精准运动处方的试验；iii）介入治疗的各组成部分和在不同时间进行治疗方面的信息（如尚无关于急性加重后康复治疗的数据）；和 iv）关于长期获益的证据（肺康复后评估）。此外，尚不清楚这些研究招募的患者类型或其对所用技术的熟悉程度。为了确保人人都能获得肺康复指导，须了解开展远程康复治疗所特有的障碍。

营养支持

随着疾病的恶化，慢阻肺病患者会出现体重下降和营养不良的情况，提示患者预后不佳。营养不良会导致慢阻肺病患者肺功能受损、住院次数增加、运动耐量变差、生活质量下降和死亡率增加[326,1738-1742]。据报告，有 30%~60%的慢阻肺病住院患者存在营养不良[1743]；高达 50%的慢阻肺病患者的体重低于其理想体重的 90%[1744]。当患者的能量消耗超过能量摄入时，就会出现体重下降的情况；在慢阻肺病患者中，食欲减退和经口摄入量减少的同时，全身促炎细胞因子和抑制食欲的激素——瘦素水平升高[1745,1746]。由于通气不足导致日常能量需求增加[1748]，气流阻塞的严重程度与营养不良存在关联[1747]。经口摄入量减少和能量消耗增加的失衡可导致负氮平衡和骨骼肌质量和功能降低[1749-1751]。

慢阻肺病患者的营养补充应与改善肺功能、定期运动和改善组织氧合相结合。研究表明，调整膳食和口服补充剂可改善体重、生活质量、呼吸肌力量和 6MWD[815,1743]。然而，现有研究尚未一致证实营养支持可改善肺功能[815,1752-1754]。肺康复结合营养支持和蛋白质补充的多模式治疗可改善去脂体重、BMI 和运动耐力[1755]。在营养不良的慢阻肺病住院患者中，补充富含蛋白质的补充剂可以降低其出院后 90 天的死亡率，并改善了手握力、体重和营养生物标志物[1756]。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

参考文献

1. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle- income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; **23**(11): 1131-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718748.
2. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet* 2021; **397**(10277): 928-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631128.
3. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)Fact Sheet 2024 Available here: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd) [accessed Oct 2025].
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132052.
5. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the GOLD board of directors. *Eur Respir J* 2019; **54**(1): 1900914 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31273036.
6. United Nations. Sustainable Development Goals, online information available here: https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/ [accessed Oct 2025].
7. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(11): 1317-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914087.
8. Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(5): 512-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427533.
9. Sin DD, Doiron D, Agusti A, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J* 2023; **61**(5): 2202469 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36958741.
10. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(5): 497-511 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427530.
11. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(1): 3-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342411.
12. Ozga JE, Sargent JD, Steinberg AW, Tang Z, Stanton CA, Paulin LM. Childhood Cigarette Smoking and Risk of COPD in Older United States Adults: A Nationally Representative Replication Study. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2024; **11**(6): 549-57 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413254.
13. Colak Y, Lokke A, Marott JL, et al. Low smoking exposure and development and prognosis of COPD over four decades: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2024; **64**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38936967.
14. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; **367**(9518): 1216-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631861.
15. Bardsen T, Roksund OD, Benestad MR, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax* 2022; **77**(8): 790-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410959.
16. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; **139**(4): 764-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671057.
17. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014; **146**(4): 924-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557573.
18. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacha Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk Toraks* 2016; **64**(1): 94-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27266294.
19. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; **180**(8): 814-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364790.
20. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 751-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765524.
21. Chen P, Li Y, Wu D, Liu F, Cao C. Secondhand Smoke Exposure and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; **18**: 1067-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37309392.
22. Su Z, Xie Y, Huang Z, et al. Second hand smoke attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Respir Res* 2025; **26**(1): 174 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40336093.
23. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**(3): 977-83 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663813.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

24. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; **374**(9691): 733-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716966.
25. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; **27**(3): 542-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507854.
26. Mortimer K, Montes de Oca M, Salvi S, et al. Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspects of poverty? *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; **26**(3): 206-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35197160.
27. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(7): 721-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392442.
28. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; **366**(9480): 104-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005317.
29. Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med* 2014; **11**(3): e1001621 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667834.
30. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2018; **5**(1): e000246 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387422.
31. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; **36**(3): 408-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26024348.
32. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; **11**(3): 375-87 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2205437.
33. Ramirez-Venegas A, Velazquez-Uncal M, Aranda-Chavez A, et al. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1753-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496674.
34. Puzzolo E, Fleeman N, Lorenzetti F, et al. Estimated health effects from domestic use of gaseous fuels for cooking and heating in high-income, middle-income, and low-income countries: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Respir Med* 2024; **12**(4): 281-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38310914.
35. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(5): 557-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25562375.
36. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(5): 693- 718 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802169.
37. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2018; **73**(11): 1008-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574416.
38. Faruque MO, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Bultmann U, Vonk JM. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. *Thorax* 2021; **76**(8): 790-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653936.
39. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, et al. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J* 2019; **54**(1): 1900186 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248951.
40. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **190**(7): 756-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133327.
41. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; **156**(8): 738-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12370162.
42. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(5): 787-97 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12598220.
43. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Viz Hub Website: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [accessed Oct 2025].
44. GBD Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; **396**(10258): 1223-49 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069327.
45. Liao J, Zeng L, Huang X, et al. Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China: A Global Burden of Disease Study on Temporal Trends, Risk Factor Contributions, and Projected Disease Burden from 1990 to 2030. *COPD* 2025; **22**(1): 2531016 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40658101.
46. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health* 2018; **2**(3): e114- e25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615226.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

47. Bourbeau J, Doiron D, Biswas S, et al. Ambient Air Pollution and Dysanapsis: Associations with Lung Function and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(1): 44-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35380941.
48. Ross BA, Doiron D, Benedetti A, et al. Short-term air pollution exposure and exacerbation events in mild to moderate COPD: a case-crossover study within the CanCOLD cohort. *Thorax* 2023; **78**(10): 974-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147124.
49. Regan EA, Lowe ME, Make BJ, et al. Early Evidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Obscured by Race-Specific Prediction Equations. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **209**(1): 59-69 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37611073.
50. Robichaux CE, Baldomero AK, Gravely AA, Wendt CH, Berman JD. Fine Particulate Matter and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Multimorbidity. *Ann Am Thorac Soc* 2025; **22**(9): 1335-42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40315387.
51. Yu W, Thurston GD. Reductions in Respiratory Hospital Visits after a Coal Coking Plant Closure: A Natural Experiment. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; **211**(11): 2072-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40691837.
52. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(5): 485-96 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427534.
53. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(8 Pt 1): 1419-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704589.
54. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; **365**(9478): 2225-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978931.
55. Blanco I, Diego I, Bueno P, Perez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravitlles M. Prevalence of alpha(1)-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020; **29**(157): 200014 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699024.
56. Martinez-Gonzalez C, Blanco I, Diego I, Bueno P, Miravitlles M. Estimated Prevalence and Number of PiMZ Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin in Seventy-Four Countries Worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; **16**: 2617-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556982.
57. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(1): 73-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197047.
58. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha1- antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(4): 419-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24428606.
59. Stockley RA. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Learning Goes On. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(1): 6-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343597.
60. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; **361**(27): 2599-608 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018959.
61. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019; **95**(1): 53-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29704242.
62. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010; **42**(3): 200-2 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173748.
63. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; **5**(3): e1000421 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300482.
64. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(7): 786- 95 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965014.
65. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010; **42**(1): 36-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20010834.
66. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(3): 214-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621683.
67. Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **205**(3): 275-87 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34672872.
68. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respir Res* 2014; **15**(1): 89 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096860.
69. Agusti A, Faner R. COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(5): 324-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496484.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

70. Wang Z, Lin J, Liang L, et al. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors from 1990 to 2021: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Respir Res* 2025; **26**(1): 2 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39748260.
71. Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(5): 447-58 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279265.
72. Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open* 2023; **6**(12): e2346598 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38060225.
73. de Oca MM, Perez-Padilla R, Celli B, et al. The global burden of COPD: epidemiology and effect of prevention strategies. *Lancet Respir Med* 2025; **13**(8): 709-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40684784.
74. GBD Causes of Death Collaborators. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet* 2025; **406**(10513): 1811-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41092928.
75. Cao W, Zheng J, Li Q, et al. Global, regional, and national temporal trends in prevalence, deaths and disability-adjusted life years for chronic pulmonary disease, 1990-2021: an age-period-cohort analysis based on the global burden of disease study 2021. *Front Med (Lausanne)* 2025; **12**: 1554442 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40103794.
76. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Website [accessed Oct 2025]. http://www.who.int.
77. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; **19**(1): 10-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25519785.
78. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, et al. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001-2019. *BMC Pulm Med* 2022; **22**(1): 289 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902833.
79. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; **366**(9500): 1875-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310554.
80. Burney P, Patel J, Minelli C, et al. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(11): 1353-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171069.
81. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; **28**(3): 523-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16611654.
82. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; **148**(4): 971-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950276.
83. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; **5**(2): 020415 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755942.
84. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019; **25**(1): 47-57 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919925.
85. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1507-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785100.
86. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One* 2018; **13**(2): e0193143 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470502.
87. Agusti A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(12): 935-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150410.
88. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): 631-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208998.
89. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015; **148**(1): 138-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25675282.
90. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, online information available here: https://colinmathers.com/2022/05/10/projections-of-global-deaths-from-2016-to-2060/ [accessed Oct 2025].
91. World Health Organization. Evidence-Informed Policy Network: EVIPnet in Action [accessed Oct 2025]. https://www.who.int/initiatives/evidence-informed-policy-network.
92. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(8): 599-609 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461663.
93. Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. *BMC Health Serv Res* 2005; **5**(1): 11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15683548.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

94. Cooke CR, Joo MJ, Anderson SM, et al. The validity of using ICD-9 codes and pharmacy records to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Health Serv Res* 2011; **11**: 37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324188.
95. Stein BD, Bautista A, Schumock GT, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest* 2012; **141**(1): 87-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21757568.
96. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; **28**(4): 781-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16807258.
97. Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The global impact of respiratory disease. Third Edition. ERS, 2021 available at: https://firsnet.org/wp-content/uploads/2025/01/FIRS_Master_09202021.pdf [accessed Oct 2025].
98. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; **5**: 235-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818799.
99. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest* 2021; **159**(4): 1400-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011203.
100. Boers E, Allen A, Barrett M, et al. Forecasting the Global Economic and Health Burden of COPD From 2025 Through 2050. *Chest* 2025; **168**(4): 880-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40254152.
101. Gutierrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Paras-Bravo P, Madrazo Perez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev* 2021; **11**(1): 31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34403023.
102. Stolbrink M, Thomson H, Hadfield RM, et al. The availability, cost, and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2022; **10**(10): e1423- e42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113528.
103. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**(5): 704-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874818.
104. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; **349**(9064): 1498-504 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9167458.
105. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* 2022; **378**: e069679 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35896191.
106. GBD Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024; **403**(10440): 2204-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38762325.
107. Herrera Lopez AB, Torres-Duque CA, Casas Herrera A, et al. Frequency of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with the Long-Term Exposure to Air Pollution in the AIREPOC Cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2025; **20**: 425-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40012686.
108. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; **373**(2): 111-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154786.
109. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(4): 358-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765254.
110. Bertels X, Ross JC, Faner R, et al. Clinical relevance of lung function trajectory clusters in middle-aged and older adults. *ERJ Open Res* 2024; **10**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38333649.
111. Odling M, Andersson Franko M, Backman H, Vanfleteren L, Stridsman C, Konradsen JR. Gestational Age and Birthweight Predict Airflow Obstruction: A Study from the Swedish National Airway Register. *Ann Am Thorac Soc* 2025; **22**(10): 1522-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40466046.
112. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Relationship between supernormal lung function and long-term risk of hospitalisations and mortality: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2021; **57**(4): 2004055 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243848.
113. Agusti A, Fabbri LM, Baraldi E, et al. Spirometry: A practical lifespan predictor of global health and chronic respiratory and non-respiratory diseases. *Eur J Intern Med* 2021; **89**: 3-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016514.
114. Melen E, Faner R, Allinson JP, et al. Lung-function trajectories: relevance and implementation in clinical practice. *Lancet* 2024; **403**(10435): 1494-503 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490231.
115. ERS CADSET collaboration. Lungtracker website: Lung Function Tracker. 2024. https://gli-calculator.ersnet.org/lung_tracker/ [accessed Oct 2025].
116. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 758-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765525.
117. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; **175**(9): 1539-49 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098755.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

118. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; **60**(10): 851-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055617.

119. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol* 1974; **37**(1): 67-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4836570.

120. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009; **135**(1): 173-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136405.

121. Martin TR, Feldman HA, Fredberg JJ, Castile RG, Mead J, Wohl ME. Relationship between maximal expiratory flows and lung volumes in growing humans. *J Appl Physiol (1985)* 1988; **65**(2): 822-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3170432.

122. Rawlins EL, Okubo T, Xue Y, et al. The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell Stem Cell* 2009; **4**(6): 525-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19497281.

123. Smith BM, Kirby M, Hoffman EA, et al. Association of Dysanapsis With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Older Adults. *JAMA* 2020; **323**(22): 2268-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515814.

124. Dharmage SC, Bui DS, Walters EH, et al. Lifetime spirometry patterns of obstruction and restriction, and their risk factors and outcomes: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2023; **11**(3): 273-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244396.

125. Bose S, Pascoe C, McEvoy C. Lifetime lung function trajectories and COPD: when the train derails. *Lancet Respir Med* 2023; **11**(3): 221-2 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244395.

126. Lilleboe HL, Engeset MS, Clemm HH, et al. Expiratory airflow limitation in adults born extremely preterm: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Respir Rev* 2024; **50**: 2-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490917.

127. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; **1**(6077): 1645-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/871704.

128. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; **70**(5): 482-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739910.

129. Cordoba-Lanus E, Cazorla-Rivero S, Garcia-Bello MA, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respir Res* 2021; **22**(1): 56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608013.

130. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Li X, et al. Epigenetic marker of telomeric age is associated with exacerbations and hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021; **22**(1): 316 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34937547.

131. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Milne S, et al. Epigenetic blood biomarkers of ageing and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2021; **58**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34561282.

132. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; **303**(6804): 671-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1912913.

133. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; **152**(1): 55- 8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8444206.

134. Smith BM, Traboulsi H, Austin JHM, et al. Human airway branch variation and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; **115**(5): E974-E81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339516.

135. Vameghestahbanati M, Kirby M, Tanabe N, et al. Central Airway Tree Dysanapsis Extends to the Peripheral Airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(3): 378-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33137261.

136. Leary D, Bhatawadekar SA, Parraga G, Maksym GN. Modeling stochastic and spatial heterogeneity in a human airway tree to determine variation in respiratory system resistance. *J Appl Physiol (1985)* 2012; **112**(1): 167-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998266.

137. Tawhai MH, Hunter P, Tschirren J, Reinhardt J, McLennan G, Hoffman EA. CT-based geometry analysis and finite element models of the human and ovine bronchial tree. *J Appl Physiol (1985)* 2004; **97**(6): 2310-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322064.

138. Young HM, Guo F, Eddy RL, Maksym G, Parraga G. Oscillometry and pulmonary MRI measurements of ventilation heterogeneity in obstructive lung disease: relationship to quality of life and disease control. *J Appl Physiol (1985)* 2018; **125**(1): 73-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543132.

139. Agusti A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019; **381**(13): 1248-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553836.

140. Celli BR, Agusti A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res* 2018; **4**(1): 00132-2017 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707563.

141. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**(10): 923-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877027.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为"重要目的&免责声明"的段落

142. Perret JL, Bui DS, Pistenmaa C, et al. Associations between life-course FEV(1)/FVC trajectories and respiratory symptoms up to middle age: analysis of data from two prospective cohort studies. *Lancet Respir Med* 2025; **13**(2): 130- 40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39615504.
143. Vila M, Agusti A, Vestbo J, et al. Contrasting the clinical and biological characteristics of young and old COPD patients. *ERJ Open Res* 2025; **11**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40008176.
144. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of Early COPD in Young Adults for Development of Clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(10): 1245- 56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33142077.
145. Cosio BG, Pascual-Guardia S, Borras-Santos A, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case- control study. *ERJ Open Res* 2020; **6**(4): 00047-2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043045.
146. Colak Y, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG, Afzal S. Susceptible Young Adults and Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Later in Life. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **210**(5): 607-17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38364200.
147. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(4): 414-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211970.
148. Wan ES. The Clinical Spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(5): 524-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35612910.
149. Higbee DH, Granell R, Davey Smith G, Dodd JW. Prevalence, risk factors, and clinical implications of preserved ratio impaired spirometry: a UK Biobank cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(2): 149-57 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34739861.
150. Perez-Padilla R, Montes de Oca M, Thirion-Romero I, et al. Trajectories of Spirometric Patterns, Obstructive and PRISm, in a Population-Based Cohort in Latin America. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; **18**: 1277-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37366430.
151. Wan ES, Balte P, Schwartz JE, et al. Association Between Preserved Ratio Impaired Spirometry and Clinical Outcomes in US Adults. *JAMA* 2021; **326**(22): 2287-98 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34905031.
152. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study. *Eur Respir J* 2020; **55**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601717.
153. Wan ES, Hokanson JE, Regan EA, et al. Significant Spirometric Transitions and Preserved Ratio Impaired Spirometry Among Ever Smokers. *Chest* 2022; **161**(3): 651-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34592319.
154. Washio Y, Sakata S, Fukuyama S, et al. Risks of Mortality and Airflow Limitation in Japanese Individuals with Preserved Ratio Impaired Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(5): 563-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35549659.
155. Marott JL, Ingebrigtsen TS, Colak Y, Vestbo J, Lange P. Trajectory of Preserved Ratio Impaired Spirometry: Natural History and Long-Term Prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204**(8): 910-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233141.
156. Zheng J, Zhou R, Zhang Y, et al. Preserved Ratio Impaired Spirometry in Relationship to Cardiovascular Outcomes: A Large Prospective Cohort Study. *Chest* 2023; **163**(3): 610-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372304.
157. Kogo M, Sato S, Muro S, et al. Longitudinal Changes and Association of Respiratory Symptoms with Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm): The Nagahama Study. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20**(11): 1578-86 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37560979.
158. Phillips DB, James MD, Vincent SG, et al. Physiological Characterization of Preserved Ratio Impaired Spirometry in the CanCOLD Study: Implications for Exertional Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **209**(11): 1314-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38170674.
159. Han MK, Ye W, Wang D, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. *N Engl J Med* 2022; **387**(13): 1173-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066078.
160. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; **126**(1): 59-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249443.
161. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; **58**(4): 322-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12668795.
162. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; **339**(17): 1194-200 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9780339.
163. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016; **374**(19): 1842-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168434.
164. Silva J, Hipolito N, Machado P, Flora S, Cruz J. Technological features of smartphone apps for physical activity promotion in patients with CxsOPD: A systematic review. *Pulmonology* 2025; **31**(1): 2416796 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37394341.
165. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7): 891-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935112.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

166. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(3): 418-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426229.
167. To T, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(4): 429-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950751.
168. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; **136**(1): 62-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3605843.
169. Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; **356**(9238): 1313-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11073020.
170. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**(6 Pt 1): 1802-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8665038.
171. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012; **40**(1): 28-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282547.
172. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; **11**(1): 122 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20831787.
173. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011; **140**(3): 626-33 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474571.
174. Lu M, Yao W, Zhong N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology* 2010; **15**(7): 1072-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20723142.
175. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG, Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am Rev Respir Dis* 1989; **140**(3 Pt 2): S49-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2782760.
176. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **22**(3): 462-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14516136.
177. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; **60**(8): 645-51 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16061705.
178. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; **130**(4): 1129-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17035447.
179. Miravitlles M, de la Roza C, Morera J, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med* 2006; **100**(11): 1973-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16626950.
180. Ehrlich RI, White N, Norman R, et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; **8**(3): 369-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15139477.
181. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985; **145**(10): 1882-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2864025.
182. Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; **108**(4): 991-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7555175.
183. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; **291**(6504): 1235-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3933614.
184. Saetta M, Turato G, Facchini FM, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**(5): 1633-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9372687.
185. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176**(5): 454-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17556723.
186. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology* 2004; **45**(5): 477-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15500651.
187. Okajima Y, Come CE, Nardelli P, et al. Luminal Plugging on Chest CT Scan: Association With Lung Function, Quality of Life, and COPD Clinical Phenotypes. *Chest* 2020; **158**(1): 121-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017932.
188. Dunican EM, Elicker BM, Henry T, et al. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(8): 957-68 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180550.
189. Mettler SK, Nath HP, Grumley S, et al. Silent Airway Mucus Plugs in COPD and Clinical Implications. *Chest* 2024; **166**(5): 1010-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38013161.
190. Diaz AA, Orejas JL, Grumley S, et al. Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA* 2023; **329**(21): 1832-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37210745.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

191. Burgel PR, Martin C. Mucus hypersecretion in COPD: should we only rely on symptoms? *Eur Respir Rev* 2010; **19**(116): 94-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956176.

192. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; **64**(10): 894-900 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581277.

193. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(6): 662-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695373.

194. Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2021; **9**(11): 1241-54 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058148.

195. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017; **377**(10): 911-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877023.

196. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, Ferris BG, Jr., Weiss ST, Dockery DW. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**(4): 855-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1416410.

197. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(3): 329-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153965.

198. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest* 2002; **122**(4): 1247-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377849.

199. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV_1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**(5): 1530-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630597.

200. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV_1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; **51**(3): 267-71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8779129.

201. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983; **128**(3): 491-500 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6614643.

202. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall Study. *J Clin Epidemiol* 1988; **41**(3): 251-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3339378.

203. Ebi-Kryston KL. Predicting 15 year chronic bronchitis mortality in the Whitehall Study. *J Epidemiol Community Health* 1989; **43**(2): 168-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2592906.

204. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med* 1991; **85**(1): 27- 35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2014356.

205. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990; **45**(8): 579-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2402719.

206. Annesi I, Kauffmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? A 22-year mortality survey of 1,061 working men. *Am Rev Respir Dis* 1986; **134**(4): 688-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3767125.

207. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; **8**(8): 1333-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7489800.

208. Kim V, Sternberg AL, Washko G, et al. Severe chronic bronchitis in advanced emphysema increases mortality and hospitalizations. *COPD* 2013; **10**(6): 667-78 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978192.

209. Wu F, Fan H, Liu J, et al. Association Between Non-obstructive Chronic Bronchitis and Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; **8**: 805192 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145979.

210. Fortis S, Shannon ZK, Garcia CJ, et al. Association of Nonobstructive Chronic Bronchitis With All-Cause Mortality: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Chest* 2022; **162**(1): 92-100 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150657.

211. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(8): 1021-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28530117.

212. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2022; **19**(11): 1842-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666811.

213. Fan H, Wu F, Liu J, et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2021; **9**(5): 390 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842611.

COPYRIGHT MATERIAL, DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

214. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015; **32**: 138-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25809770.
215. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; **30**(6): 1180-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804445.
216. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010; **15**(4): 623-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20409028.
217. Kim BG, Shin SH, Lee SK, Kim SH, Lee H. Risk of incident chronic obstructive pulmonary disease during longitudinal follow-up in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Respir Res* 2024; **25**(1): 333 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39252048.
218. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018; **6**(2): e193-e202 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29254748.
219. Thudium RF, Ronit A, Afzal S, et al. Faster lung function decline in people living with HIV despite adequate treatment: a longitudinal matched cohort study. *Thorax* 2023; **78**(6): 535-42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36639241.
220. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Obeidat M, et al. DNA methylation is associated with airflow obstruction in patients living with HIV. *Thorax* 2021; **76**(5): 448-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443234.
221. Lee H, Kovacs C, Mattman A, et al. The impact of IgG subclass deficiency on the risk of mortality in hospitalized patients with COPD. *Respir Res* 2022; **23**(1): 141 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35641962.
222. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 597-611 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24944511.
223. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(4): 414-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562134.
224. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; **36**(5): 1034-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378599.
225. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(6): 2152-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112130.
226. Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, Jarvis DL. Female Smokers Are at Greater Risk of Airflow Obstruction Than Male Smokers. UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(9): 1226-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075609.
227. Colak Y, Nordestgaard BG, Lange P, Afzal S. Sex differences in COPD in relation to smoking exposure: a population- based cohort study. *Thorax* 2025; **80**(8): 512-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40185636.
228. Liang C, Chung HF, Dobson A, Sandin S, Weiderpass E, Mishra GD. Female reproductive histories and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2024; **79**(6): 508-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38350732.
229. Bhakta NR, Bime C, Kaminsky DA, et al. Race and Ethnicity in Pulmonary Function Test Interpretation: An Official American Thoracic Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **207**(8): 978-95 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36973004.
230. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; **49**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572124.
231. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle- income countries. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(2): 159-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680912.
232. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; **378**(9795): 991-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21907862.
233. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; **4**: 435-59 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18954287.
234. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**(1): 16-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27373322.
235. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; **35**(1): 71-86 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507838.
236. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 438-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945594.
237. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; **13**(5): 567-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17450149.
238. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; **8**(3): 183-92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274560.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

239. Global Initiative for Asthma (GINA). 2017 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) available here: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf [accessed Oct 2025].
240. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 1207-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378921.
241. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(12): 1196-207 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797762.
242. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(5 Pt 2): S49-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556170.
243. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; **71**(2): 105-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769014.
244. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008; **39**(9): 1275-94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706349.
245. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011; **364**(10): 897-906 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388308.
246. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016; **315**(7): 672-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26881370.
247. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **174**(12): 1327-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008639.
248. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; **8**(4): 368-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816994.
249. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009; **6**(8): 668-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008873.
250. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; **274**(6): L908-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9609729.
251. Song Z, Meng Y, Fricker M, et al. The role of gut-lung axis in COPD: Pathogenesis, immune response, and prospective treatment. *Heliyon* 2024; **10**(9): e30612 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38742057.
252. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2021; **147**(1): 158-67 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353489.
253. Kayongo A, Robertson NM, Siddharthan T, et al. Airway microbiome-immune crosstalk in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol* 2022; **13**: 1085551 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36741369.
254. Sulaiman I, Wu BG, Chung M, et al. Lower Airway Dysbiosis Augments Lung Inflammatory Injury in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(10): 1101-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37677136.
255. Lea S, Higham A, Beech A, Singh D. How inhaled corticosteroids target inflammation in COPD. *Eur Respir Rev* 2023; **32**(170): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37852657.
256. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2016; **47**(4): 1082- 92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917613.
257. Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(12): 1488-502 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332995.
258. Opron K, Begley LA, Erb-Downward JR, et al. Loss of Airway Phylogenetic Diversity Is Associated with Clinical and Pathobiological Markers of Disease Development in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **210**(2): 186-200 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38261629.
259. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; **365**(17): 1567-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029978.
260. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; **350**(26): 2645-53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15215480.
261. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD* 2006; **3**(4): 219-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17361503.
262. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 187-201 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24600216.
263. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(2): 542-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430726.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

264. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**(5): 1351-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239175.

265. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007; **4**(3): 225-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17729066.

266. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol (1985)* 2008; **105**(2): 753-5; discussion 5-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18678624.

267. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(5): 770-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11549531.

268. Ozgur ES, Nayci SA, Ozge C, Tasdelen B. An integrated index combined by dynamic hyperinflation and exercise capacity in the prediction of morbidity and mortality in COPD. *Respir Care* 2012; **57**(9): 1452-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348294.

269. Albuquerque AL, Nery LE, Villaca DS, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J* 2006; **28**(5): 939-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16870665.

270. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**(6): 591-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15591470.

271. Jubran A, Tobin MJ. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**(3): 906-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9117025.

272. Tantucci C, Donati P, Nicosia F, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008; **102**(4): 613-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083020.

273. Hyatt RE. Expiratory flow limitation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; **55**(1 Pt 1): 1-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6350246.

274. Gagnon P, Saey D, Provencher S, et al. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med* 2012; **106**(12): 1695-705 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999808.

275. Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD* 2010; **7**(6): 428-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21166631.

276. O'Donnell CR, Bankier AA, Stiebellehner L, Reilly JJ, Brown R, Loring SH. Comparison of plethysmographic and helium dilution lung volumes: which is best for COPD? *Chest* 2010; **137**(5): 1108-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022972.

277. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; **26**(3): 511-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135736.

278. Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998; **12**(4): 799-804 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817148.

279. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol (1985)* 2009; **106**(6): 1902-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372303.

280. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(12): 1384- 94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826478.

281. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014; **23**(133): 350-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176971.

282. Iyer KS, Newell JD, Jr., Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(6): 652-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26569033.

283. Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107**(16): 7485-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368443.

284. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; **134**(4): 808-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842913.

285. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(8): 1000-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746142.

286. Zhang L, Liu Y, Zhao S, et al. The Incidence and Prevalence of Pulmonary Hypertension in the COPD Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 1365-79 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35711174.

287. Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest* 2022; **162**(1): 202-12 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092746.

288. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; **367**(10): 913-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938715.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

289. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; **26**(3): 420-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135722.
290. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; **10**(6): 1285-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9192930.
291. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204**(11): 1251-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34570991.
292. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; **107**(9): 1376-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791463.
293. Joo H, Yoon HK, Hwang YI, et al. Application of the Lancet Commission COPD classification to COPD Cohort Population in South Korea. *Respir Med* 2024; **230**: 107679 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38797345.
294. Fabbri LM, Celli BR, Agusti A, et al. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. *Lancet Respir Med* 2023; **11**(11): 1020-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37696283.
295. Dharmage S, Agusti A. Personal communication. 2022:
296. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; **400**(10356): 921-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36075255.
297. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370**(9589): 741-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765523.
298. Group CODW, Can CI, Bhatt SP, et al. A Multidimensional Diagnostic Approach for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA* 2025; **333**(24): 2164-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40382791.
299. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, et al. COPDGene((R)) 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; **6**(5): 384-99 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710793.
300. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross- sectional study. *Eur Respir J* 2011; **37**(2): 264-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115606.
301. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23**(1): 29-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818867.
302. Miravitlles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; **15**(1): 122 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331383.
303. Laviolette L, Laveneziana P, Faculty ERSRS. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014; **43**(6): 1750-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24525437.
304. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**(4): 826-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1928956.
305. Phillips DB, Elbehairy AF, James MD, et al. Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **205**(12): 1391-402 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35333135.
306. Mullerova H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One* 2014; **9**(1): e85540 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427316.
307. Lapperre T, Bodtger U, Kjærsgaard Klein D, et al. Dysfunctional breathing impacts symptom burden in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *European Respiratory Journal* 2020; **56**(suppl 64): 124
308. Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know? *J Bras Pneumol* 2019; **45**(1): e20170347 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30758427.
309. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(10): 1306-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804188.
310. Lewthwaite H, Jensen D, Ekstrom M. How to Assess Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; **16**: 1581-98 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113091.
311. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther* 2020; **37**(1): 41-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673990.
312. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; **37**(2): 131-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802834.
313. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; **1**(7389): 775-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4165081.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

314. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; **11**(3): e0150532 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26978269.

315. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1465-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26251586.

316. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; **40**(6): 1344-53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523352.

317. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; **103**(4): 601-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19027281.

318. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; **117**(6): 1638-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10858396.

319. Goertz YMJ, Looijmans M, Prins JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FAntasTIGUE study. *BMJ Open* 2018; **8**(4): e021745 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643168.

320. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud* 1997; **34**(1): 44-53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9055120.

321. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Int J Nurs Stud* 2000; **37**(2): 127-33 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10684954.

322. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; **1**(1): 1-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475699.

323. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; **147**(5): 1151-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8484624.

324. Attaway AH, Welch N, Hatipoglu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology* 2021; **26**(1): 62-71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542761.

325. Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab* 2013; **63**(3): 239-47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216978.

326. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**(1): 53-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16002800.

327. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(5): 604-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20889909.

328. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1343-53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388297.

329. Agusti A, Rapsomaniki E, Beasley R, et al. Treatable traits in the NOVELTY study. *Respirology* 2022; **27**(11): 929-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861464.

330. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995; **273**(4): 313-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815660.

331. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; **104**(1): 254-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325079.

332. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; **26**(2): 319-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055882.

333. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; **26**(5): 948-68 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16264058.

334. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; **54**(3): 1900734 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248954.

335. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; **327**(7416): 653-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14500437.

336. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; **40**(6): 1324-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22743675.

337. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; **60**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34949706.

338. Walker PP, Calverley PM. The volumetric response to bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2008; **5**(3): 147-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18568838.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为"重要目的&免责声明"的段落

339. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(7): 564-73 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461617.
340. Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**(2): 235-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14604836.
341. Fortis S, Eberlein M, Georgopoulos D, Comellas AP. Predictive value of prebronchodilator and postbronchodilator spirometry for COPD features and outcomes. *BMJ Open Respir Res* 2017; **4**(1): e000213 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435342.
342. Buhr RG, Barjaktarevic IZ, Quibrera PM, et al. Reversible Airflow Obstruction Predicts Future Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development in the SPIROMICS Cohort: An Observational Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(5): 554-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35549640.
343. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; **67**(8): 701-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696176.
344. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV(1) and/or FVC >/= 12% of control and >/= 200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. *Chest* 2014; **146**(3): 538-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180718.
345. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV_1/FVC in COPD: patient- reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; **13**(1): 41-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583891.
346. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; **13**(1): 13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309369.
347. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax* 2014; **69**(5): 409-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525095.
348. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J* 2018; **51**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449425.
349. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(7): 817-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114439.
350. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(7): 727-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26540012.
351. Malinovschi A, Zhou X, Andersson A, et al. Consequences of Using Post- or Prebronchodilator Reference Values in Interpreting Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(4): 461-71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37339507.
352. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative Accuracy of FEV_1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; **321**(24): 2438-47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237643.
353. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(3): 306-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267373.
354. Schermer TR, Robberts B, Crockett AJ, et al. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; **26**: 16059 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684728.
355. Bowerman C, Bhakta NR, Brazzale D, et al. A Race-neutral Approach to the Interpretation of Lung Function Measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **207**(6): 768-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36383197.
356. Diao JA, He Y, Khazanchi R, et al. Implications of Race Adjustment in Lung-Function Equations. *N Engl J Med* 2024; **390**(22): 2083-97 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38767252.
357. Pomeroy E, Stock JT, Wells JCK. Population history and ecology, in addition to climate, influence human stature and body proportions. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 274 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431970.
358. Wang RJ. Beyond Race-Specific Spirometry Reference Equations: What Comes Next? *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **209**(1): 117-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37595271.
359. Burton RF, Nevill AM, Stewart AD, Daniell N, Olds T. Statistical approaches to relationships between sitting height and leg length in adults. *Ann Hum Biol* 2013; **40**(1): 64-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23301801.
360. Allinson JP, Afzal S, Colak Y, et al. Changes in lung function in European adults born between 1884 and 1996 and implications for the diagnosis of lung disease: a cross-sectional analysis of ten population-based studies. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(1): 83-94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34619103.
361. Schiavi E, Ryu MH, Martini L, et al. Application of the European Respiratory Society/American Thoracic Society Spirometry Standards and Race-Neutral Equations in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **210**(11): 1317-28 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38607551.
362. Backman H, Blomberg A, Lundquist A, et al. Lung Function Trajectories and Associated Mortality among Adults with and without Airway Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(10): 1063-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37460250.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

363. European Respiratory Society. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists). Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond; online document available here: https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h [accessed Oct 2025].

364. American Thoracic Society. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19; online article available here: https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function- laboratories.php [accessed Oct 2025].

365. Borg BM, Osadnik C, Adam K, et al. Pulmonary function testing during SARS-CoV-2: An ANZSRS/TSANZ position statement. *Respirology* 2022; **27**(9): 688-719 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35981737.

366. Wilson KC, Kaminsky DA, Michaud G, et al. Restoring Pulmonary and Sleep Services as the COVID-19 Pandemic Lessens. From an Association of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Division Directors and American Thoracic Society- coordinated Task Force. *Ann Am Thorac Soc* 2020; **17**(11): 1343-51 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663071.

367. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(6): 748-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783539.

368. Jithoo A, Enright PL, Burney P, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J* 2013; **41**(3): 548-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22743668.

369. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 2014; **7**: 241 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739210.

370. Perez-Padilla R, Vollmer WM, Vazquez-Garcia JC, et al. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; **13**(3): 387-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275802.

371. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. The relationship between FEV_1 and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest* 2006; **130**(5): 1454-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17099024.

372. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1213-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150713.

373. Llewellin P, Sawyer G, Lewis S, et al. The relationship between FEV_1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology* 2002; **7**(4): 333-7.

374. Carpenter DM, Jurdi R, Roberts CA, Hernandez M, Horne R, Chan A. A Review of Portable Electronic Spirometers: Implications for Asthma Self-Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; **18**(10): 53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145683.

375. Ramos Hernandez C, Nunez Fernandez M, Pallares Sanmartin A, et al. Validation of the portable Air-Smart Spirometer. *PLoS One* 2018; **13**(2): e0192789 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474502.

376. Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, et al. Undiagnosed Obstructive Lung Disease in the United States. Associated Factors and Long-term Mortality. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(12): 1788-95 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26524488.

377. Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, et al. Discriminative Accuracy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Screening Instruments in 3 Low- and Middle-Income Country Settings. *JAMA* 2022; **327**(2): 151-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015039.

378. Labonte LE, Tan WC, Li PZ, et al. Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease Contributes to the Burden of Health Care Use. Data from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(3): 285-98 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26836958.

379. Gerstein E, Bierbrier J, Whitmore GA, et al. Impact of Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma on Symptoms, Quality of Life, Healthcare Use, and Work Productivity. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(12): 1271-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37792953.

380. Webber EM, Lin JS, Thomas RG. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022; **327**(18): 1812-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536261.

381. Perret JL, Vicendese D, Simons K, et al. Ten-year prediction model for post-bronchodilator airflow obstruction and early detection of COPD: development and validation in two middle-aged population-based cohorts. *BMJ Open Respir Res* 2021; **8**(1): e001138 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857526.

382. Aaron SD, Montes de Oca M, Celli B, et al. Early Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Costs and Benefits of Case Finding. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **209**(8): 928-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38358788.

383. Pan Z, Dickens AP, Chi C, et al. Accuracy and cost-effectiveness of different screening strategies for identifying undiagnosed COPD among primary care patients (>/=40 years) in China: a cross-sectional screening test accuracy study: findings from the Breathe Well group. *BMJ Open* 2021; **11**(9): e051811 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556515.

384. Haroon S, Jordan R, Takwoingi Y, Adab P. Diagnostic accuracy of screening tests for COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; **5**(10): e008133 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450427.

385. Zhou J, Li X, Wang X, Yu N, Wang W. Accuracy of portable spirometers in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease A meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022; **32**(1): 15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440665.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

386. Aaron SD, Vandemheen KL, Whitmore GA, et al. Early Diagnosis and Treatment of COPD and Asthma - A Randomized, Controlled Trial. *N Engl J Med* 2024; **390**(22): 2061-73 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38767248.
387. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013; **22**(3): 338-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23966213.
388. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the "Frequent Exacerbator" Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest* 2018; **153**(5): 1106-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054347.
389. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; **182**(7): 673-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20371646.
390. Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(9): 720-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444687.
391. Bertens LC, Reitsma JB, van Mourik Y, et al. COPD detected with screening: impact on patient management and prognosis. *Eur Respir J* 2014; **44**(6): 1571-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925924.
392. Yawn BP, Duvall K, Peabody J, et al. The impact of screening tools on diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Am J Prev Med* 2014; **47**(5): 563-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25241196.
393. Yawn BP, Martinez FJ. POINT: Can Screening for COPD Improve Outcomes? Yes. *Chest* 2020; **157**(1): 7-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916966.
394. Campos M, Hagenlocker B, Lascano J, Riley L. Impact of a Computerized Clinical Decision Support System to Improve Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis and Testing for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20**(8): 1116-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36989247.
395. Li Y, Wen F, Ma Q, et al. Use of CAPTURE to Identify Individuals Who May or May Not Require Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(4): 435-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37315325.
396. Martinez FJ, Yawn BP, Angulo D, et al. Impact of the CAPTURE Chronic Obstructive Pulmonary Disease Screening Tool in U.S. Primary Care: A Cluster-Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; **211**(5): 789-802 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39715575.
397. Perrotta F, D'Agnano V, Scialo F, et al. Evolving concepts in COPD and lung cancer: a narrative review. *Minerva Med* 2022; **113**(3): 436-48 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35156786.
398. Ruparel M, Quaife SL, Dickson JL, et al. Prevalence, Symptom Burden, and Underdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Lung Cancer Screening Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2020; **17**(7): 869-78 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164439.
399. Young RP, Hopkins RJ. Diagnosing COPD and targeted lung cancer screening. *Eur Respir J* 2012; **40**(4): 1063-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024333.
400. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; **382**(6): 503-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995683.
401. Hopkins RJ, Duan F, Chiles C, et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial-American College of Radiology Imaging Network Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14**(3): 392-402 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076701.
402. Yu Y, Xiao W, Du LY, et al. Acupuncture for dyspnea and breathing physiology in chronic respiratory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon* 2024; **10**(10): e31176 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38813170.
403. Balata H, Harvey J, Barber PV, et al. Spirometry performed as part of the Manchester community-based lung cancer screening programme detects a high prevalence of airflow obstruction in individuals without a prior diagnosis of COPD. *Thorax* 2020; **75**(8): 655-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444437.
404. Maldonado F, Bartholmai BJ, Swensen SJ, Midthun DE, Decker PA, Jett JR. Are airflow obstruction and radiographic evidence of emphysema risk factors for lung cancer? A nested case-control study using quantitative emphysema analysis. *Chest* 2010; **138**(6): 1295-302 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20348193.
405. Carr LL, Jacobson S, Lynch DA, et al. Features of COPD as Predictors of Lung Cancer. *Chest* 2018; **153**(6): 1326-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452098.
406. Kishi K, Gurney JW, Schroeder DR, Scanlon PD, Swensen SJ, Jett JR. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study. *Eur Respir J* 2002; **19**(6): 1093-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108862.
407. Undrunas A, Kasprzyk P, Rajca A, Kuziemski K, Rzyman W, Zdrojewski T. Prevalence, symptom burden and under- diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in Polish lung cancer screening population: a cohort observational study. *BMJ Open* 2022; **12**(4): e055007 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410926.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

408. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(3): 285-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25522175.

409. Sanchez-Salcedo P, Wilson DO, de-Torres JP, et al. Improving selection criteria for lung cancer screening. The potential role of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(8): 924-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25668622.

410. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(7): 738-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565949.

411. Balkan A, Bulut Y, Fuhrman CR, et al. COPD phenotypes in a lung cancer screening population. *Clin Respir J* 2016; **10**(1): 48-53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24989058.

412. Labaki WW, Xia M, Murray S, et al. Quantitative Emphysema on Low-Dose CT Imaging of the Chest and Risk of Lung Cancer and Airflow Obstruction: An Analysis of the National Lung Screening Trial. *Chest* 2021; **159**(5): 1812-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326807.

413. Tang LYW, Coxson HO, Lam S, Leipsic J, Tam RC, Sin DD. Towards large-scale case-finding: training and validation of residual networks for detection of chronic obstructive pulmonary disease using low-dose CT. *Lancet Digit Health* 2020; **2**(5): e259-e67 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328058.

414. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; **365**(5): 395-409 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21714641.

415. Bradley C, Boland A, Clarke L, et al. Diagnosis and treatment outcomes from prebronchodilator spirometry performed alongside lung cancer screening in a Lung Health Check programme. *Thorax* 2023; **78**(6): 543-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972979.

416. Crosbie PA, Balata H, Evison M, et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2019; **74**(4): 405-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440588.

417. Tisi S, Creamer AW, Dickson J, et al. Prevalence and clinical characteristics of non-malignant CT detected incidental findings in the SUMMIT lung cancer screening cohort. *BMJ Open Respir Res* 2023; **10**(1): e001664 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37321665.

418. Koo HK, Jin KN, Kim DK, Chung HS, Lee CH. Association of incidental emphysema with annual lung function decline and future development of airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 161-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26893550.

419. Mohamed Hoesein FA, de Hoop B, Zanen P, et al. CT-quantified emphysema in male heavy smokers: association with lung function decline. *Thorax* 2011; **66**(9): 782-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474499.

420. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 2000; **55**(3): 198-204 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10679538.

421. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; **365**(13): 1184-92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991892.

422. Halpin DM. Do the 'missing millions' of COPD patients want to be found? *Thorax* 2023; **78**(6): 531-2 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972980.

423. Melen E, Faner R, Allinson JP, et al. Lung-function trajectories: relevance and implementation in clinical practice. *Lancet* 2024; **403**(10435): 1494-503 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490231.

424. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; **6**(1): 59-63 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229709.

425. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(1): 43-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321803.

426. American Thoracic Society (ATS). Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting *Am Rev Respir Dis* 1982; **126**: 952-6

427. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; **54**(7): 581-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10377201.

428. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(3): 295-301 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786813.

429. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; **121**(5): 1434-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006425.

430. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; **56**(11): 880-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11641515.

431. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; **42**(10): 773-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3321537.

432. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(6): 1321-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1595997.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

433. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; **34**(3): 648-54 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720809.
434. Jones PW, Tomaszewski EL, Belton L, et al. Validity of the Chronic Airways Assessment Test (CAAT) in asthma, asthma+COPD and COPD in NOVELTY. *ERJ Open Res* 2025; **11**(4): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40692841.
435. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest* 2016; **149**(2): 413-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26513112.
436. Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, et al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res* 2013; **14**(1): 61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725096.
437. Miravitlles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; **64**(10): 863-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553233.
438. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011; **11**: 42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835018.
439. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 647-54 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23258783.
440. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; **62**(3): 198-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329557.
441. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765528.
442. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1418-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603117.
443. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; **41**: 46s-53s https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12795331.
444. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; **60**(11): 925-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055622.
445. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1128-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843247.
446. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(8): 619-26 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668356.
447. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; **147**(4): 999-1007 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25356881.
448. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(6): 443-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25995071.
449. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): 1901874 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060069.
450. Kolsum U, Southworth T, Jackson N, Singh D. Blood eosinophil counts in COPD patients compared to controls. *Eur Respir J* 2019; **54**(4): 1900633 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221811.
451. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. *Allergy* 2020; **75**(2): 370-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506971.
452. Higham A, Beech A, Wolosianka S, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy* 2021; **76**(6): 1861-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33206402.
453. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(1): 17-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35737975.
454. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD* 2017; **14**(4): 382-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569614.
455. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(10): 1402-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28165763.
456. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; **52**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29724922.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

457. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; **50**(5): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167301.

458. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(9): 965-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641631.

459. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; **141**(6): 2037-47 e10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29709670.

460. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV(1): results from the CanCOLD study. *Eur Respir J* 2021; **57**(5): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303555.

461. Park HY, Chang Y, Kang D, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *Eur Respir J* 2021; **58**(4): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737406.

462. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(2): 117-26 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331313.

463. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(4): 523-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051430.

464. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; **391**(10125): 1076-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29429593.

465. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; **3**(6): 435-42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25878028.

466. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; **389**(10082): 1919-29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385353.

467. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; **378**(18): 1671-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352.

468. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; **32**(4): 962-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579551.

469. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; **128**(4): 2099-107 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236861.

470. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56]Published date: 21 September 2016 [accessed Oct 2025]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng56.

471. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(7): 728-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392440.

472. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; **176**(7): 573-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22986146.

473. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV_1 decline to lung cancer risk. *BMC Cancer* 2012; **12**: 498 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23101666.

474. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; **31**(3): 492-501 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310396.

475. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(9): e15-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24787074.

476. Agusti A, Bohm M, Celli B, et al. GOLD COPD DOCUMENT 2023: a brief update for practicing cardiologists. *Clin Res Cardiol* 2024; **113**(2): 195-204 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37233751.

477. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2025 Report. http://www.goldcopd.org/.

478. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; **28**(6): 1245- 57 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138679.

479. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012; **7**(5): e37483 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22624038.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

480. Hurst JR, Gale CP, Global Working Group on Cardiopulmonary R. MACE in COPD: addressing cardiopulmonary risk. *Lancet Respir Med* 2024; **12**(5): 345-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38437859.
481. Singh D, Han MK, Hawkins NM, et al. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther* 2024; **41**(6): 2151-67 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38664329.
482. Zhou L, Yang H, Zhang Y, et al. Predictive value of lung function measures for cardiovascular risk: a large prospective cohort study. *Thorax* 2024; **79**(3): 250-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38050152.
483. Vogelmeier CF, Rhodes K, Garbe E, et al. Elucidating the risk of cardiopulmonary consequences of an exacerbation of COPD: results of the EXACOS-CV study in Germany. *BMJ Open Respir Res* 2024; **11**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38555102.
484. Graul EL, Nordon C, Rhodes K, et al. Temporal Risk of Nonfatal Cardiovascular Events After Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **209**(8): 960-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38127850.
485. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(1): 51-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442524.
486. Nordon C, Simons SO, Marshall J, et al. The sustained increase of cardiovascular risk following COPD exacerbations: meta-analyses of the EXACOS-CV studies. *ERJ Open Res* 2025; **11**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40524923.
487. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. Differential Diagnosis of Suspected Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the Acute Care Setting: Best Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **207**(9): 1134-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36701677.
488. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; **14**: 163 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326750.
489. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1819-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26379432.
490. Halpin DMG, Healey H, Skinner D, Carter V, Pullen R, Price D. Exacerbation history and blood eosinophil count prior to diagnosis of COPD and risk of subsequent exacerbations. *Eur Respir J* 2024; **64**(4): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39147410.
491. Sadatsafavi M, McCormack J, Petkau J, Lynd LD, Lee TY, Sin DD. Should the number of acute exacerbations in the previous year be used to guide treatments in COPD? *Eur Respir J* 2021; **57**(2): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32855228.
492. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very- Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; **383**(1): 35-48 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579807.
493. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double- blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(10): 747-58 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232048.
494. Martinez FJ, Ferguson GT, Bourne E, et al. Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Improves Exacerbation Outcomes in Patients with COPD without a Recent Exacerbation History: A Subgroup Analysis of KRONOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; **16**: 179-89 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33542624.
495. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; **130**(1): 133-42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16840393.
496. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration* 2015; **90**(3): 206-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406442.
497. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(11): 1373-86 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26623686.
498. Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CM. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957; **36**(1 Part 1): 1-17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13398477.
499. American Thoracic Society (ATS). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**(5): 1202-18 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1952453.
500. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; **26**(4): 720-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204605.
501. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J* 2017; **50**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893868.
502. Gochicoa-Rangel L, Perez-Padilla R, Vazquez-Garcia JC, et al. Long-Term Stability of a Portable Carbon Monoxide Single- Breath Diffusing Capacity Instrument. *Respir Care* 2017; **62**(2): 231-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677305.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

503. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest* 2019; **156**(6): 1111-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31352035.
504. Elbehairy AF, O'Donnell CD, Abd Elhameed A, et al. Low resting diffusion capacity, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol (1985)* 2019; **127**(4): 1107-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369329.
505. Farkhooy A, Janson C, Arnardottir RH, Malinovschi A, Emtner M, Hedenstrom H. Impaired carbon monoxide diffusing capacity is the strongest predictor of exercise intolerance in COPD. *COPD* 2013; **10**(2): 180-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547629.
506. Collins SE, Kirby M, Smith BM, et al. Relationship of Pulmonary Vascular Structure and Function With Exercise Capacity in Health and COPD. *Chest* 2025; **167**(2): 402-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39368737.
507. Balasubramanian A, Putcha N, MacIntyre NR, et al. Diffusing Capacity and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20**(1): 38-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35969416.
508. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 616-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349449.
509. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marin JM, et al. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest* 2021; **160**(3): 872-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901498.
510. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; **138**(3): 635- 40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20382712.
511. Balasubramanian A, Gearhart AS, Putcha N, et al. Diffusing Capacity as a Predictor of Hospitalizations in a Clinical Cohort of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2024; **21**(2): 243-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870393.
512. Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **138**(6): 1297- 302 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19783010.
513. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* 2015; **46**(6): 1589-97 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541521.
514. Casanova C, Gonzalez-Davila E, Martinez-Gonzalez C, et al. Natural Course of the Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide in COPD: Importance of Sex. *Chest* 2021; **160**(2): 481-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878339.
515. Kang J, Oh YM, Lee JH, et al. Distinctive patterns of pulmonary function change according to baseline lung volume and diffusing capacity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; **24**(6): 597-605 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32553011.
516. Lacasse Y, Theriault S, St-Pierre B, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res* 2021; **7**(4): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671670.
517. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; **72**(2): 117-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586869.
518. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(3): 349-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568929.
519. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**(1): 28-33 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14738227.
520. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(4): 544-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446268.
521. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(4): 382-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23262518.
522. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(12): 1483-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27332504.
523. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; **54**(3): 213-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10325896.
524. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; **29**(3): 535-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17107991.
525. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; **47**(2): 429-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797036.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

526. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother* 2013; **59**(3): 169-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896332.
527. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; **140**(2): 331-42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21273294.
528. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; **373**(24): 2325-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650153.
529. Ezponda A, Casanova C, Divo M, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology* 2022; **27**(4): 286-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132732.
530. Gu S, Leader J, Zheng B, et al. Direct assessment of lung function in COPD using CT densitometric measures. *Physiol Meas* 2014; **35**(5): 833-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24710855.
531. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; **261**(1): 274-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788524.
532. Makimoto K, Virdee S, Koo M, et al. Upper-lobe CT imaging features improve prediction of lung function decline in COPD. *ERJ Open Res* 2025; **11**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40589906.
533. Labaki WW, Gu T, Murray S, et al. Voxel-Wise Longitudinal Parametric Response Mapping Analysis of Chest Computed Tomography in Smokers. *Acad Radiol* 2019; **26**(2): 217-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055897.
534. Martinez-Garcia MA, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Bronchial Infection and Temporal Evolution of Bronchiectasis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis* 2021; **72**(3): 403-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967312.
535. Li X, Feng S, Yang Y, et al. Association Between Airway Mucus Plugs and Risk of Moderate-to-Severe Exacerbations in Patients With COPD: Results From a Chinese Prospective Cohort Study. *Chest* 2025; **168**(3): 627-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40210091.
536. Wan E, Yen A, Elalami R, et al. Airway Mucus Plugs on Chest Computed Tomography Are Associated with Exacerbations in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **211**(5): 814-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39470402.
537. Martinez CH, Chen YH, Westgate PM, et al. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; **67**(5): 399-406 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22514236.
538. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**(2): 142-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516531.
539. Galban CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012; **18**(11): 1711-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042237.
540. Vasilescu DM, Martinez FJ, Marchetti N, et al. Noninvasive Imaging Biomarker Identifies Small Airway Damage in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200**(5): 575-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30794432.
541. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV_1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(2): 178-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808615.
542. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(7): 726-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649920.
543. Rose JA, Menon AA, Hino T, et al. Suspected Interstitial Lung Disease in COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **207**(1): 60-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35930450.
544. Ash SY, Choi B, Oh A, Lynch DA, Humphries SM. Deep Learning Assessment of Progression of Emphysema and Fibrotic Interstitial Lung Abnormality. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(6): 666-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364281.
545. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging Patterns Are Associated with Interstitial Lung Abnormality Progression and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200**(2): 175-83 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673508.
546. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; **75**(5): 397-415 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447774.
547. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; **50**(5): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191952.
548. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**(11): 1172-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306534.
549. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, et al. Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2018; **16**(1): 33 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495970.
550. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; **350**(10): 1005-12 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14999112.

COPYRIGHT MATERIAL. DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

551. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(12): 1189-95 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797160.

552. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; **374**(9691): 704-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716962.

553. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **199**(10): 1195-204 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592902.

554. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; **47**(2): 410-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26828055.

555. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; **52**(6): 1801219 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190269.

556. Singh D, Han MK, Bhatt SP, et al. Is Disease Stability an Attainable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment Goal? *Am J Respir Crit Care Med* 2025; **211**(3): 452-63 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39680953.

557. Soler-Cataluna JJ, Villagrasa M, Catalan P, Alcazar-Navarrete B, Calle Rubio M, Miravitlles M. Risk validation of a new quantitative score for clinical control of chronic obstructive pulmonary disease: The RADAR score. *Arch Bronconeumol* 2025; 10.1016/j.arbres.2025.06.003: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40592678.

558. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med* 2020; **41**(3): 495-512 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800202.

559. Willemse BW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004; **23**(3): 464-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15065840.

560. Bauer CMT, Morissette MC, Stampfli MR. The influence of cigarette smoking on viral infections: translating bench science to impact COPD pathogenesis and acute exacerbations of COPD clinically. *Chest* 2013; **143**(1): 196-206 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276842.

561. Crowley TJ, Macdonald MJ, Walter MI. Behavioral anti-smoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; **119**(2): 193-204 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7659767.

562. Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravitlles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; **119**(5): 1365-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11348940.

563. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006; **61**(12): 1043-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17040932.

564. Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005; **26**(2): 242-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055871.

565. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **2016**(8): CD010744 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27545342.

566. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010; **65**(8): 711-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685746.

567. Wei X, Guo K, Shang X, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2022; **136**: 104362 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36206617.

568. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; **86**(9): 1119-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1932883.

569. John U, Meyer C, Schumann A, et al. A short form of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the Heaviness of Smoking Index in two adult population samples. *Addict Behav* 2004; **29**(6): 1207-12 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15236824.

570. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **2**(2): CD005992 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842828.

571. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000; **283**(24): 3244-54 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10866874.

572. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives,. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; **28**: 3244-54

573. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco U, Dependence Update Panel L, Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; **35**(2): 158-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18617085.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

574. Glynn TJ, Manley M, Smoking T, Cancer P. How to help your patients stop smoking: a National Cancer Institute manual for physicians. [Bethesda, Md.]: Smoking, Tobacco, and Cancer Program, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1990.
575. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013**(5): CD000165 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728631.
576. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; **34**(3): 634-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357145.
577. Semenza JC, Rubin CH, Falter KH, et al. Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago. *N Engl J Med* 1996; **335**(2): 84-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8649494.
578. Tan J, Zheng Y, Song G, Kalkstein LS, Kalkstein AJ, Tang X. Heat wave impacts on mortality in Shanghai, 1998 and 2003. *Int J Biometeorol* 2007; **51**(3): 193-200 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17039379.
579. Robine JM, Cheung SL, Le Roy S, et al. Death toll exceeded 70,000 in Europe during the summer of 2003. *C R Biol* 2008; **331**(2): 171-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18241810.
580. Azhar GS, Mavalankar D, Nori-Sarma A, et al. Heat-related mortality in India: excess all-cause mortality associated with the 2010 Ahmedabad heat wave. *PLoS One* 2014; **9**(3): e91831 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633076.
581. Mazdiyasni O, AghaKouchak A, Davis SJ, et al. Increasing probability of mortality during Indian heat waves. *Sci Adv* 2017; **3**(6): e1700066 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630921.
582. Yoon L, Richardson GRA, Gorman M. Reflections on a Century of Extreme Heat Event-Related Mortality Reporting in Canada. *Geohealth* 2024; **8**(2): e2023GH000895 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38371353.
583. Green H, Bailey J, Schwarz L, Vanos J, Ebi K, Benmarhnia T. Impact of heat on mortality and morbidity in low and middle income countries: A review of the epidemiological evidence and considerations for future research. *Environ Res* 2019; **171**: 80-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660921.
584. The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. The Eurowinter Group. *Lancet* 1997; **349**(9062): 1341-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149695.
585. Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *Am J Epidemiol* 2002; **155**(1): 80-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11772788.
586. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect* 2002; **110**(9): 859-63 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204818.
587. Analitis A, Katsouyanni K, Biggeri A, et al. Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE project. *Am J Epidemiol* 2008; **168**(12): 1397-408 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18952849.
588. Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002; **24**(2): 190-202 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12762092.
589. Ye X, Wolff R, Yu W, Vaneckova P, Pan X, Tong S. Ambient temperature and morbidity: a review of epidemiological evidence. *Environ Health Perspect* 2012; **120**(1): 19-28 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21824855.
590. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet* 2015; **386**(9991): 369-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003380.
591. Rocklov J, Ebi K, Forsberg B. Mortality related to temperature and persistent extreme temperatures: a study of cause- specific and age-stratified mortality. *Occup Environ Med* 2011; **68**(7): 531-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962034.
592. Fischer PH, Brunekreef B, Lebret E. Air pollution related deaths during the 2003 heat wave in the Netherlands. *Atmospheric Environment* 2004; **38**(8): 1083-5
593. Stedman JR. The predicted number of air pollution related deaths in the UK during the August 2003 heatwave. *Atmospheric Environment* 2004; **38**(8): 1087-90
594. Schwartz J. Who is sensitive to extremes of temperature?: A case-only analysis. *Epidemiology* 2005; **16**(1): 67-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613947.
595. Davie GS, Baker MG, Hales S, Carlin JB. Trends and determinants of excess winter mortality in New Zealand: 1980 to 2000. *BMC Public Health* 2007; **7**: 263 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17892590.
596. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD* 2016; **13**(3): 372-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26683097.
597. Burkart KG, Brauer M, Aravkin AY, et al. Estimating the cause-specific relative risks of non-optimal temperature on daily mortality: a two-part modelling approach applied to the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2021; **398**(10301): 685- 97 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34419204.
598. Bai J, Cui J, Yu C. Burden of chronic obstructive pulmonary disease attributable to non-optimal temperature from 1990 to 2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023; **30**(26): 68836-47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37129808.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

599. Lin S, Luo M, Walker RJ, Liu X, Hwang SA, Chinery R. Extreme high temperatures and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases. *Epidemiology* 2009; **20**(5): 738-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19593155.
600. Anderson GB, Dominici F, Wang Y, McCormack MC, Bell ML, Peng RD. Heat-related emergency hospitalizations for respiratory diseases in the Medicare population. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(10): 1098-103 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23491405.
601. Gronlund CJ, Zanobetti A, Schwartz JD, Wellenius GA, O'Neill MS. Heat, heat waves, and hospital admissions among the elderly in the United States, 1992-2006. *Environ Health Perspect* 2014; **122**(11): 1187-92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24905551.
602. Tseng CM, Chen YT, Ou SM, et al. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. *PLoS One* 2013; **8**(3): e57066 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554858.
603. Teare J, Mathee A, Naicker N, et al. Dwelling Characteristics Influence Indoor Temperature and May Pose Health Threats in LMICs. *Ann Glob Health* 2020; **86**(1): 91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32832385.
604. Tamerius J, Perzanowski M, Acosta L, et al. Socioeconomic and Outdoor Meteorological Determinants of Indoor Temperature and Humidity in New York City Dwellings. *Weather Clim Soc* 2013; **5**(2): 168-79 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24077420.
605. Wallace LA, Emmerich SJ, Howard-Reed C. Continuous measurements of air change rates in an occupied house for 1 year: the effect of temperature, wind, fans, and windows. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2002; **12**(4): 296-306 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12087436.
606. White-Newsome JL, Sanchez BN, Jolliet O, et al. Climate change and health: indoor heat exposure in vulnerable populations. *Environ Res* 2012; **112**: 20-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071034.
607. Franck U, Krüger M, Schwarz N, Grossmann K, Röder S, Schlink U. Heat stress in urban areas: Indoor and outdoor temperatures in different urban structure types and subjectively reported well?being during a heat wave in the city of Leipzig. *Meteorol Z* 2013; **22**(2): 167-77
608. Wilkinson P, Landon M, Armstrong B, Stevenson S, McKee M. Cold comfort: the social and environmental determinants of excess winter death in England, 1986-1996. York: Joseph Rowntree Foundation; 2001.
609. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; **13**(4): 844-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10362051.
610. Viggers H, Howden-Chapman P, Ingham T, et al. Warm homes for older people: aims and methods of a randomised community-based trial for people with COPD. *BMC Public Health* 2013; **13**: 176 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23442368.
611. Scheerens C, Nurhussien L, Aglan A, et al. The impact of personal and outdoor temperature exposure during cold and warm seasons on lung function and respiratory symptoms in COPD. *ERJ Open Res* 2022; **8**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295231.
612. McCormack MC, Paulin LM, Gummerson CE, Peng RD, Diette GB, Hansel NN. Colder temperature is associated with increased COPD morbidity. *Eur Respir J* 2017; **49**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28663313.
613. Mu Z, Chen PL, Geng FH, et al. Synergistic effects of temperature and humidity on the symptoms of COPD patients. *Int J Biometeorol* 2017; **61**(11): 1919-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28567499.
614. Osman LM, Ayres JG, Garden C, Reglitz K, Lyon J, Douglas JG. Home warmth and health status of COPD patients. *Eur J Public Health* 2008; **18**(4): 399-405 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367496.
615. Jacob D, Winner D. Effect of climate change on air quality. *Atmos Environ* 2009; **43**: 51-63
616. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 826-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23314896.
617. Anenberg SC, Haines S, Wang E, Nassikas N, Kinney PL. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: a systematic review of epidemiological evidence. *Environ Health* 2020; **19**(1): 130 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33287833.
618. Stafoggia M, Michelozzi P, Schneider A, et al. Joint effect of heat and air pollution on mortality in 620 cities of 36 countries. *Environ Int* 2023; **181**: 108258 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37837748.
619. Basu R, Feng WY, Ostro BD. Characterizing temperature and mortality in nine California counties. *Epidemiology* 2008; **19**(1): 138-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18091422.
620. Zanobetti A, Schwartz J. Temperature and mortality in nine US cities. *Epidemiology* 2008; **19**(4): 563-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467963.
621. Wong CM, Ma S, Hedley AJ, Lam TH. Effect of air pollution on daily mortality in Hong Kong. *Environ Health Perspect* 2001; **109**(4): 335-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11335180.
622. Zhang Y, Huang W, London SJ, et al. Ozone and daily mortality in Shanghai, China. *Environ Health Perspect* 2006; **114**(8): 1227-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882530.
623. Li G, Zhou M, Cai Y, Zhang Y, Pan X. Does temperature enhance acute mortality effects of ambient particle pollution in Tianjin City, China. *Sci Total Environ* 2011; **409**(10): 1811-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376370.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

624. Analitis A, Michelozzi P, D'Ippoliti D, et al. Effects of heat waves on mortality: effect modification and confounding by air pollutants. *Epidemiology* 2014; **25**(1): 15-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162013.
625. Qiu H, Tan K, Long F, et al. The Burden of COPD Morbidity Attributable to the Interaction between Ambient Air Pollution and Temperature in Chengdu, China. *Int J Environ Res Public Health* 2018; **15**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534476.
626. Bell ML, Ebisu K, Peng RD, et al. Seasonal and regional short-term effects of fine particles on hospital admissions in 202 US counties, 1999-2005. *Am J Epidemiol* 2008; **168**(11): 1301-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854492.
627. Ko FW, Tam W, Wong TW, et al. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong. *Thorax* 2007; **62**(9): 780-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311838.
628. Ren C, Williams GM, Tong S. Does particulate matter modify the association between temperature and cardiorespiratory diseases? *Environ Health Perspect* 2006; **114**(11): 1690-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17107854.
629. McCormack MC, Belli AJ, Waugh D, et al. Respiratory Effects of Indoor Heat and the Interaction with Air Pollution in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016; **13**(12): 2125-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684429.
630. World Health Organization (WHO). WHO Housing and Health Guidelines. Executive summary. Geneva: World Health Organization; 2018.
631. World Health Organization (WHO). Heat and Health. Geneva: World Health Organisation; 2018.
632. Grohskopf LA, Ferdinands JM, Blanton LH, Broder KR, Loehr J. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024-25 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2024; **73**(5): 1-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39197095.
633. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; **125**(6): 2011-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189916.
634. Zahhar JA, Salamatullah HK, Almutairi MB, et al. Influenza vaccine effect on risk of stroke occurrence: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2023; **14**: 1324677 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38269000.
635. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 10.1002/14651858.CD002733.pub2(1): CD002733 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437444.
636. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; **86**(6): 497-508 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12924797.
637. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; **331**(12): 778-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8065407.
638. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; **58**(RR-8): 1-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644442.
639. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; **169**(1): 68-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8277200.
640. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; **52**(2): 120-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9578860.
641. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; **111**(2): 507-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769164.
642. Anderson CS, Hua C, Wang Z, et al. Influenza vaccination to improve outcomes for patients with acute heart failure (PANDA II): a multiregional, seasonal, hospital-based, cluster-randomised, controlled trial in China. *Lancet* 2025; **406**(10507): 1020-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40897187.
643. Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, et al. Use of 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024; **73**(36): 793-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39264843.
644. Scott P, Haranaka M, Choi JH, et al. A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-Experienced Adults 50 Years of Age or Older (STRIDE-6). *Clin Infect Dis* 2024; **79**(6): 1366-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39082735.
645. Wodi AP, Issa AN, Moser CA, Cineas S. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2025. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2025; **74**(2): 30-3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39820474.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

646. Platt H, Omole T, Cardona J, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US- based trial. *Lancet Infect Dis* 2023; **23**(2): 233-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36116461.

647. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10.1002/14651858.CD001390.pub3(11): CD001390 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21069668.

648. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **1**(1): CD001390 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28116747.

649. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; **61**(3): 189-95 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16227328.

650. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012; **55**(5): e35-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652582.

651. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; **372**(12): 1114-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25785969.

652. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 15948 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34354113.

653. Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults >/=50years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine* 2017; **35**(46): 6321-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28987445.

654. Cong B, Dighero I, Zhang T, Chung A, Nair H, Li Y. Understanding the age spectrum of respiratory syncytial virus associated hospitalisation and mortality burden based on statistical modelling methods: a systematic analysis. *BMC Med* 2023; **21**(1): 224 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37365569.

655. Melgar M, Britton A, Roper LE, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; **72**(29): 793-801 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37471262.

656. Woodruff RC, Melgar M, Pham H, et al. Acute Cardiac Events in Hospitalized Older Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection. *JAMA Intern Med* 2024; **184**(6): 602-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38619857.

657. Wiseman DJ, Thwaites RS, Ritchie AI, et al. Respiratory Syncytial Virus-related Community Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Novel Diagnostics: A Binational Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **210**(8): 994-1001 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38502541.

658. Walsh EE, Perez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; **388**(16): 1465-77 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018468.

659. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; **388**(7): 595-608 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36791160.

660. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; **389**(24): 2233-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38091530.

661. Ison MG, Papi A, Athan E, et al. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis* 2024; **78**(6): 1732-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38253338.

662. Ison MG, Papi A, Athan E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the AS01(E)-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over three respiratory syncytial virus seasons (AReSVi- 006): a multicentre, randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2025; **13**(6): 517-29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40245915.

663. Surie D, Self WH, Zhu Y, et al. RSV Vaccine Effectiveness Against Hospitalization Among US Adults 60 Years and Older. *JAMA* 2024; **332**(13): 1105-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39230920.

664. Surie D, Self WH, Yuengling KA, et al. RSV Vaccine Effectiveness Against Hospitalization Among US Adults Aged 60 Years or Older During 2 Seasons. *JAMA* 2025; **334**(16): 1442-51 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40884491.

665. Hause AM, Moro PL, Baggs J, et al. Early Safety Findings Among Persons Aged >/=60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine - United States, May 3, 2023-April 14, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024; **73**(21): 489- 94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38814851.

666. Centers for Disease Control and Prevention. RSV Vaccine Guidance for Adults available at: https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/adults.html [accessed Oct 2025].

667. Naeger S, Pool V, Macina D. Increased Burden of Pertussis Among Adolescents and Adults With Asthma or COPD in the United States, 2007 to 2019. *Chest* 2024; **165**(6): 1352-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38128608.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

668. UK Health Security Agency. Guidance: A guide to the spring 2025 COVID-19 vaccination campaign. Updated 21 July 2025. Available here: https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-spring-booster-resources/a-guide-to-the-covid-19-spring-booster-2023 [accessed Oct 2025].
669. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021; **385**(15): 1355-71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34496194.
670. Blackstock FC, Webster KE, McDonald CF, Hill CJ. Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: a randomized controlled trial. *Respirology* 2014; **19**(2): 193-202 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24261584.
671. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; **48**(1): 46-54 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27076595.
672. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; **46**(2): 23-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7392019.
673. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; **16**(4): 199-202 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1852971.
674. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188**(8): e13-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127811.
675. Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, et al. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299860.
676. Singh D, Fabbri LM, Corradi M, et al. Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation. *Eur Respir J* 2019; **53**(5): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792343.
677. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019; **20**(1): 238 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31666084.
678. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(10): 975-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997207.
679. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 636-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766334.
680. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **12**(12): CD012620 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521694.
681. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 2024; **390**(24): 2274-83 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38767614.
682. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023; **389**(3): 205-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272521.
683. Fieldes M, Bourguignon C, Assou S, et al. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Res* 2021; **7**(2): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855061.
684. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)- agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **4**(4): CD008989 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513969.
685. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **365**(8): 689-98 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864166.
686. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **189**(12): 1503-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24779680.
687. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9971): 857-66 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684586.
688. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(5): 559-67
689. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; **50**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679611.
690. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**(17): 1613-29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893134.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

691. Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med* 2025; **392**(17): 1710-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40305712.
692. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(3): 329-39 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29779416.
693. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(9): 1219-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306321.
694. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very- Severe COPD. *New England Journal of Medicine* 2020; **383**(1): 35-48
695. Singh D, Bafadhel M, Arya N, et al. Step up to triple therapy versus switch to dual bronchodilator therapy in patients with COPD on an inhaled corticosteroid/long-acting β(2)-agonist: post-hoc analyses of KRONOS. *Respir Res* 2025; **26**(1): 175 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40340809.
696. Capstick T, Atack K, The Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. The Leeds Inhaler Device Guide: Inhaler Technique Instructions for Healthcare Professionals and Patients. 1st Edition. Available at https://cpe.org.uk/wp-content/uploads/2016/02/90445-Inhaler-Device-Guide.pdf [accessed Oct 2025]. 2018:
697. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; **37**(6): 1308-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310878.
698. Asthma + Lung UK. Using your inhalers. Available at https://www.asthma.org.uk/advice/inhalers-medicines-treatments/using-inhalers/ [accessed Oct 2025].
699. Janknegt R, Kooistra J, Metting E, Dekhuijzen R. Rational selection of inhalation devices in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease by means of the System of Objectified Judgement Analysis (SOJA). *Eur J Hosp Pharm* 2021; **28**(2): e4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920532.
700. Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. Handling forces for the use of different inhaler devices. *Int J Pharm* 2019; **560**: 315- 21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711617.
701. Klijn SL, Hiligsmann M, Evers S, Roman-Rodriguez M, van der Molen T, van Boven JFM. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; **27**(1): 24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408742.
702. Pernigotti D, Stonham C, Panigone S, et al. Reducing carbon footprint of inhalers: analysis of climate and clinical implications of different scenarios in five European countries. *BMJ Open Respir Res* 2021; **8**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34872967.
703. Carpenter DM, Roberts CA, Sage AJ, George J, Horne R. A Review of Electronic Devices to Assess Inhaler Technique. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; **17**(3): 17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290015.
704. Chan AH, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; **3**(3): 335-49 e1-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840665.
705. Bowler R, Allinder M, Jacobson S, et al. Real-world use of rescue inhaler sensors, electronic symptom questionnaires and physical activity monitors in COPD. *BMJ Open Respir Res* 2019; **6**(1): e000350 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956796.
706. J WHK, Wouters H, Bosnic-Anticevich S, et al. Factors associated with health status and exacerbations in COPD maintenance therapy with dry powder inhalers. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022; **32**(1): 18 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35618739.
707. Clark AR, Weers JG, Dhand R. The Confusing World of Dry Powder Inhalers: It Is All About Inspiratory Pressures, Not Inspiratory Flow Rates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2020; **33**(1): 1-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613682.
708. Mahler DA, Halpin DMG. Peak Inspiratory Flow as a Predictive Therapeutic Biomarker in COPD. *Chest* 2021; **160**(2): 491- 8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812852.
709. Leving MT, van Boven JFM, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Suboptimal Peak Inspiratory Flow and Critical Inhalation Errors are Associated with Higher COPD-Related Healthcare Costs. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 2401-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185173.
710. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. *ERJ Open Res* 2021; **7**(2): 00950-2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34109236.
711. Souza ML, Meneghini AC, Ferraz E, Vianna EO, Borges MC. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol* 2009; **35**(9): 824-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19820807.
712. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; **105**(6): 930-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367593.
713. Sanchis J, Gich I, Pedersen S, Aerosol Drug Management Improvement T. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016; **150**(2): 394-406 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27060726.
714. Cho-Reyes S, Celli BR, Dembek C, Yeh K, Navaie M. Inhalation Technique Errors with Metered-Dose Inhalers Among Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of U.S. Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; **6**(3): 267-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342732.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

715. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. *J Asthma* 1998; **35**(2): 147-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9576140.

716. van der Palen J, van der Valk P, Goosens M, Groothuis-Oudshoorn K, Brusse-Keizer M. A randomised cross-over trial investigating the ease of use and preference of two dry powder inhalers in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; **10**(9): 1171-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23815552.

717. Van Der Palen J, Eijsvogel MM, Kuipers BF, Schipper M, Vermue NA. Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. *J Aerosol Med* 2007; **20**(1): 38-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17388751.

718. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; **50**(11): 1183-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8553275.

719. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; **10**(8): 1023-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23745954.

720. Pascual S, Feimer J, De Soyza A, et al. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; **25**: 15018 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927321.

721. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 495-502 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22888221.

722. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(10): 1333-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27409253.

723. Clark B, Wells BJ, Saha AK, et al. Low Peak Inspiratory Flow Rates are Common Among COPD Inpatients and are Associated with Increased Healthcare Resource Utilization: A Retrospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 1483-94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35791340.

724. Barbara S, Kritikos V, Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique: does age matter? A systematic review. *Eur Respir Rev* 2017; **26**(146): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212836.

725. Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, Sirgo MA, Bishop AL, Donohue JF. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med* 1996; **156**(9): 984-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8624178.

726. Maricoto T, Santos D, Carvalho C, Teles I, Correia-de-Sousa J, Taborda-Barata L. Assessment of Poor Inhaler Technique in Older Patients with Asthma or COPD: A Predictive Tool for Clinical Risk and Inhaler Performance. *Drugs Aging* 2020; **37**(8): 605-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602039.

727. Barrons R, Pegram A, Borries A. Inhaler device selection: special considerations in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm* 2011; **68**(13): 1221-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21690428.

728. Ho SF, MS OM, Steward JA, Breay P, Burr ML. Inhaler technique in older people in the community. *Age Ageing* 2004; **33**(2): 185-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14960436.

729. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet* 2004; **43**(6): 349-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15086274.

730. Mitchell JP, Nagel MW. Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurised metered-dose inhalers (pMDIs): a review of causes of inconsistent medication delivery. *Prim Care Respir J* 2007; **16**(4): 207-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17625786.

731. Dantic DE. A critical review of the effectiveness of "teach-back" technique in teaching COPD patients self-management using respiratory inhalers. *Health Educ J* 2014; **73**: 41-50

732. Jia X, Zhou S, Luo D, Zhao X, Zhou Y, Cui YM. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2020; **45**(5): 904-17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107837.

733. Willard-Grace R, Chirinos C, Wolf J, et al. Lay Health Coaching to Increase Appropriate Inhaler Use in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med* 2020; **18**(1): 5-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31937527.

734. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018; **51**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29301919.

735. Rabin AS, Seelye SM, Weinstein JB, et al. Budesonide-Formoterol Metered-Dose Inhaler vs Fluticasone-Salmeterol Dry- Powder Inhaler. *JAMA Intern Med* 2025; **185**(8): 1005-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40622686.

736. Rochester CL, Alison JA, Carlin B, et al. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(4): e7-e26 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37581410.

737. World Health Organization (WHO). Package of interventions for rehabilitation: module 4: cardiopulmonary conditions. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240071162 [accessed October 2025].

738. World Health Organization (WHO). Strengthening rehabilitation in health systems. SEVENTY-SIXTH WORLD HEALTH ASSEMBLY Agenda item 13.4. Online document available here: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA76/A76_R6-en.pdf [accessed October 2025].

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

739. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary R. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; **47**(5): 1336-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132269.

740. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; **36**(2): 75-83 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906147.

741. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of Referral to Pulmonary Rehabilitation from UK Primary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2941-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235443.

742. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; **22**(4): 800-19 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28339144.

743. Manifield J, Chaudhry Y, Singh SJ, Ward TJC, Whelan ME, Orme MW. Changes in physical activity, sedentary behaviour and sleep following pulmonary rehabilitation: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2024; **33**(172): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38599676.

744. Wootton SL, Hill K, Alison JA, et al. Effects of Ongoing Feedback During a 12-Month Maintenance Walking Program on Daily Physical Activity in People with COPD. *Lung* 2019; **197**(3): 315-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982940.

745. Loeckx M, Rodrigues FM, Blondeel A, et al. Sustaining training effects through physical activity coaching (STEP): a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2023; **20**(1): 121 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814266.

746. Souto-Miranda S, Saraiva I, Spruit MA, Marques A. Core outcome set for pulmonary rehabilitation of patients with COPD: results of a modified Delphi survey. *Thorax* 2023; **78**(12): 1240-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37758457.

747. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; **47**(12): 1019-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1494764.

748. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001; **114**(1141): 447-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11700772.

749. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008; **38**(3): 385-96 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17922939.

750. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **2005**(4): CD001744 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235285.

751. Ekstrom M, Andersson A, Papadopoulos S, et al. Long-Term Oxygen Therapy for 24 or 15 Hours per Day in Severe Hypoxemia. *N Engl J Med* 2024; **391**(11): 977-88 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39254466.

752. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; **375**(17): 1617

753. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **11**(11): CD006429 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886372.

754. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(10): e121-e41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185464.

755. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise- induced desaturation. *Eur Respir J* 2019; **53**(5): 1802429 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880289.

756. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; **66 Suppl 1**: i1-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856702.

757. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; **101**(3): 638-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1541125.

758. Edvardsen A, Akero A, Christensen CC, Ryg M, Skjonsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012; **67**(11): 964-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767877.

759. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; **15**(4): 635-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10780752.

760. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013**(6): CD002878 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766138.

761. Srivali N, Thongprayoon C, Tangpanithandee S, Cheungpasitporn W, Won C. The use of continuous positive airway pressure in COPD-OSA overlap syndrome: A systematic review. *Sleep Med* 2023; **108**: 55-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37336060.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

762. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(3): 325-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378728.

763. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **317**(21): 2177-86 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528348.

764. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; **323**(5): 455- 65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016309.

765. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; **108**(5): 722-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24702885.

766. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015; **11**(6): 663-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766720.

767. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; **20**(3): 529-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12358325.

768. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(9): 698-705 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066329.

769. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; **69**(9): 826-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24781217.

770. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; **118**(6): 1582-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11115443.

771. White DP, Criner GJ, Dreher M, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD (multimedia activity). *Chest* 2015; **147**(6): 1704-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033131.

772. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; **326**(7382): 185 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12543832.

773. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; **30**(2): 293-306 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17459893.

774. Pitre T, Abbasi S, Kachkovski GV, et al. Home Respiratory Strategies in Patients With COPD With Chronic Hypercapnic Respiratory Failure. *Respir Care* 2024; **69**(11): 1457-67 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38569922.

775. Fu C, Liu X, Zhu Q, et al. Efficiency of High-Flow Nasal Cannula on Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Meta- Analysis. *Biomed Res Int* 2020; **2020**: 7097243 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083481.

776. Whittaker H, Rothnie KJ, Quint JK. Cause-specific mortality in COPD subpopulations: a cohort study of 339 647 people in England. *Thorax* 2024; **79**(3): 202-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37328279.

777. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; **142**(4): 233-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15710956.

778. Lu HY, Chen CF, Lee DL, Tsai YJ, Lin PC. Effects of Early Pulmonary Rehabilitation on Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; **18**: 881-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37215744.

779. Ryrso CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018; **18**(1): 154 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219047.

780. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10.1002/14651858.CD005305.pub3(10): CD005305 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975749.

781. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **12**(12): CD005305 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27930803.

782. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA* 2020; **323**(18): 1813-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396181.

783. NOTT Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; **93**(3): 391-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6776858.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

784. MRC Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; **1**(8222): 681-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6110912.

785. Lacasse Y, Casaburi R, Sliwinski P, et al. Home oxygen for moderate hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(11): 1029-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817074.

786. Park SY, Yoo KH, Park YB, et al. The Long-term Efficacy of Domiciliary Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2022; **85**(1): 47-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775737.

787. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; **64**(7): 561-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19213769.

788. Vock DM, Durheim MT, Tsuang WM, et al. Survival Benefit of Lung Transplantation in the Modern Era of Lung Allocation. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14**(2): 172-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779905.

789. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348**(21): 2059-73 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12759479.

790. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**(8): 775-89 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17314337.

791. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J* 2013; **41**(5): 1017-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23018908.

792. American Academy of H, Palliative M, Center to Advance Palliative C, et al. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004; **7**(5): 611- 27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15588352.

793. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006; **166**(3): 326- 31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476873.

794. Levy MH, Adolph MD, Back A, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; **10**(10): 1284-309 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054879.

795. Morrison RS, Maroney-Galin C, Kralovec PD, Meier DE. The growth of palliative care programs in United States hospitals. *J Palliat Med* 2005; **8**(6): 1127-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16351525.

796. Han MK, Martinez CH, Au DH, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(6): 473-526 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185520.

797. Ambrosino N, Fracchia C. Strategies to relieve dyspnoea in patients with advanced chronic respiratory diseases. A narrative review. *Pulmonology* 2019; **25**(5): 289-98 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129045.

798. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(7): 1079-92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803110.

799. Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young B, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open* 2013; **1**(1): E27-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25077099.

800. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011; **18**(2): 69-78 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499589.

801. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014; **108**(4): 609-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418570.

802. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; **39**(5): 831-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20471544.

803. Marchetti N, Lammi MR, Travaline JM, Ciccolella D, Civic B, Criner GJ. Air Current Applied to the Face Improves Exercise Performance in Patients with COPD. *Lung* 2015; **193**(5): 725-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255060.

804. Altree TJ, Toson B, Loffler KA, Ekstrom M, Currow DC, Eckert DJ. Low-Dose Morphine Does Not Cause Sleepiness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **210**(9): 1113-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38477675.

805. Ekstrom M, Ferreira D, Chang S, et al. Effect of Regular, Low-Dose, Extended-release Morphine on Chronic Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The BEAMS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; **328**(20): 2022-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36413230.

806. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017; **50**(4): 1701235 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051274.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

807. Verberkt CA, van den Beuken-Everdingen MHJ, Schols J, Wouters EFM, Janssen DJA. Morphine for chronic breathlessness in COPD: improvement predictors-cross-sectional study. *BMJ Support Palliat Care* 2024; **13**(e3): e829- e32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35850961.

808. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**(9): e56-e69 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283960.

809. Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015; **70**(5): 492-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25472664.

810. von Trott P, Oei SL, Ramsenthaler C. Acupuncture for Breathlessness in Advanced Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2020; **59**(2): 327-38 e3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31539602.

811. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(12): 979-87 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465642.

812. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10.1002/14651858.CD007354.pub2(1): CD007354 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091630.

813. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 10.1002/14651858.CD005623.pub2(2): CD005623 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425927.

814. Putcha N, Anzueto AR, Calverley PMA, et al. Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Soc* 2022; **19**(2): 204-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406915.

815. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**(12): CD000998 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235577.

816. Gouzi F, Maury J, Heraud N, et al. Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2019; **2019**: 5496346 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178967.

817. van Beers M, Rutten-van Molken M, van de Bool C, et al. Clinical outcome and cost-effectiveness of a 1-year nutritional intervention programme in COPD patients with low muscle mass: The randomized controlled NUTRAIN trial. *Clin Nutr* 2020; **39**(2): 405-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954363.

818. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; **23**(133): 345-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176970.

819. Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015; **84**(1): 37-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547641.

820. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **1**: CD008427 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258985.

821. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; **330**(7498): 1007-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860828.

822. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J* 2010; **4**(4): 208-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20887343.

823. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; **124**(2): 459-67 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12907529.

824. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 571-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055707.

825. Disler RT, Green A, Luckett T, et al. Experience of advanced chronic obstructive pulmonary disease: metasynthesis of qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2014; **48**(6): 1182-99 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780181.

826. Halpin DMG, Seamark DA, Seamark CJ. Palliative and end-of-life care for patients with respiratory diseases. *Eur Respir Monograph* 2009; **43**: 327-53

827. Patel K, Janssen DJ, Curtis JR. Advance care planning in COPD. *Respirology* 2012; **17**(1): 72-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008225.

828. Pinnock H, Kendall M, Murray SA, et al. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multi- perspective longitudinal qualitative study. *BMJ* 2011; **342**: d142 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262897.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

829. Weber C, Stirnemann J, Herrmann FR, Pautex S, Janssens JP. Can early introduction of specialized palliative care limit intensive care, emergency and hospital admissions in patients with severe and very severe COPD? a randomized study. *BMC Palliat Care* 2014; **13**: 47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927907.
830. Ek K, Andershed B, Sahlberg-Blom E, Ternestedt BM. "The unpredictable death"-The last year of life for patients with advanced COPD: Relatives' stories. *Palliat Support Care* 2015; **13**(5): 1213-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315360.
831. National Hospice and Palliative Care Organization. Web Page. 2019. http://www.nhpco.org (accessed Oct 2022).
832. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; **36**(4): 592-608 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238644.
833. Travaline JM, Addonizio VP, Criner GJ. Effect of bullectomy on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**(5 Pt 1): 1697-701 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7582315.
834. Marchetti N, Criner KT, Keresztury MF, Furukawa S, Criner GJ. The acute and chronic effects of bullectomy on cardiovascular function at rest and during exercise. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **135**(1): 205-6, 6 e1 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18179944.
835. Kanoh S, Kobayashi H, Motoyoshi K. Intrabullous blood injection for lung volume reduction. *Thorax* 2008; **63**(6): 564-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511641.
836. Kemp SV, Zoumot Z, Shah PL. Three-Year Follow-Up of a Patient with a Giant Bulla Treated by Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation. *Respiration* 2016; **92**(4): 283-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27606975.
837. Zoumot Z, Kemp SV, Caneja C, Singh S, Shah PL. Bronchoscopic intrabullous autologous blood instillation: a novel approach for the treatment of giant bullae. *Ann Thorac Surg* 2013; **96**(4): 1488-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24088475.
838. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109**(1): 106-16; discussion 16-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815786.
839. Stolk J, Versteegh MI, Montenij LJ, et al. Densitometry for assessment of effect of lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 2007; **29**(6): 1138-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331971.
840. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1578-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603141.
841. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**(6): 1984-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9196106.
842. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(3 Pt 1): 715-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9517581.
843. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**(2): 164-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17962632.
844. Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; **343**(4): 239-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911005.
845. van Geffen WH, Slebos DJ, Herth FJ, Kemp SV, Weder W, Shah PL. Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(4): 313-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30744937.
846. Lim E, Sousa I, Shah PL, Diggle P, Goldstraw P. Lung Volume Reduction Surgery: Reinterpreted With Longitudinal Data Analyses Methodology. *Ann Thorac Surg* 2020; **109**(5): 1496-501 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31891694.
847. National Emphysema Treatment Trial Research G, Fishman A, Fessler H, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; **345**(15): 1075-83 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596586.
848. Greening NJ, Vaughan P, Oey I, et al. Individualised risk in patients undergoing lung volume reduction surgery: the Glenfield BFG score. *Eur Respir J* 2017; **49**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572121.
849. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 2006; **129**(4): 873-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16608932.
850. Caviezel C, Schaffter N, Schneiter D, et al. Outcome After Lung Volume Reduction Surgery in Patients With Severely Impaired Diffusion Capacity. *Ann Thorac Surg* 2018; **105**(2): 379-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223424.
851. Caviezel C, Froehlich T, Schneiter D, et al. Identification of target zones for lung volume reduction surgery using three-dimensional computed tomography rendering. *ERJ Open Res* 2020; **6**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32963992.
852. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; **348**(21): 2092-102 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12759480.
853. Ginsburg ME, Thomashow BM, Bulman WA, et al. The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **151**(3): 717-24 e1 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26670190.
854. Abdelsattar ZM, Allen M, Blackmon S, et al. Contemporary Practice Patterns of Lung Volume Reduction Surgery in the United States. *Ann Thorac Surg* 2021; **112**(3): 952-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161015.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

855. Stanifer BP, Ginsburg ME. Lung volume reduction surgery in the post-National Emphysema Treatment Trial era. *J Thorac Dis* 2018; **10**(Suppl 23): S2744-S7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30210827.

856. Buttery S, Lewis A, Oey I, et al. Patient experience of lung volume reduction procedures for emphysema: a qualitative service improvement project. *ERJ Open Res* 2017; **3**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835891.

857. McNulty W, Jordan S, Hopkinson NS. Attitudes and access to lung volume reduction surgery for COPD: a survey by the British Thoracic Society. *BMJ Open Respir Res* 2014; **1**(1): e000023 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25478175.

858. Rathinam S, Oey I, Steiner M, Spyt T, Morgan MD, Waller DA. The role of the emphysema multidisciplinary team in a successful lung volume reduction surgery programmedagger. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; **46**(6): 1021-6; discussion 6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771753.

859. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 10.1002/14651858.CD001001.pub2(4): CD001001 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054132.

860. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(8): 881-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21719757.

861. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(3): 185-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899390.

862. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(9): 1151-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787288.

863. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(12): 1535-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885054.

864. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(9): 1073-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27580428.

865. Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200**(11): 1354-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365298.

866. van Geffen WH, Klooster K, Hartman JE, et al. Pleural Adhesion Assessment as a Predictor for Pneumothorax after Endobronchial Valve Treatment. *Respiration* 2017; **94**(2): 224-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637047.

867. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; **37**(6): 1346-51 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20947683.

868. Garner J, Kemp SV, Toma TP, et al. Survival after Endobronchial Valve Placement for Emphysema: A 10-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(4): 519-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27525462.

869. Gompelmann D, Benjamin N, Bischoff E, et al. Survival after Endoscopic Valve Therapy in Patients with Severe Emphysema. *Respiration* 2019; **97**(2): 145-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227420.

870. Hartman JE, Welling JBA, Klooster K, Carpaij OA, Augustijn SWS, Slebos DJ. Survival in COPD patients treated with bronchoscopic lung volume reduction. *Respir Med* 2022; **196**: 106825 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325741.

871. Mansfield C, Sutphin J, Shriner K, Criner GJ, Celli BR. Patient Preferences for Endobronchial Valve Treatment of Severe Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2018; **6**(1): 51-63 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775424.

872. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**(2): 431-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888872.

873. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**(1): 197- 206; discussion -7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798215.

874. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; **378**(9795): 997-1005 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21907863.

875. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; **46**(3): 651-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837041.

876. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(9): e44-e5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451345.

877. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315**(2): 175-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757466.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

878. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **315**(20): 2178-89 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179849.

879. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(3): 233-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429129.

880. Slebos DJ, Cicenia J, Sciurba FC, et al. Predictors of Response to Endobronchial Coil Therapy in Patients With Advanced Emphysema. *Chest* 2019; **155**(5): 928-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797746.

881. Bavaria JE, Pochettino A, Kotloff RM, et al. Effect of volume reduction on lung transplant timing and selection for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115**(1): 9-17; discussion -8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9451040.

882. Senbaklavaci O, Wisser W, Ozpeker C, et al. Successful lung volume reduction surgery brings patients into better condition for later lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; **22**(3): 363-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204724.

883. Slama A, Taube C, Kamler M, Aigner C. Lung volume reduction followed by lung transplantation-considerations on selection criteria and outcome. *J Thorac Dis* 2018; **10**(Suppl 27): S3366-S75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450243.

884. Reece TB, Mitchell JD, Zamora MR, et al. Native lung volume reduction surgery relieves functional graft compression after single-lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **135**(4): 931- 7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374782.

885. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Perricone A, Smith CM, Jamieson SW. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997; **16**(7): 752-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9257257.

886. Crespo MM, Johnson BA, McCurry KR, Landreneau RJ, Sciurba FC. Use of endobronchial valves for native lung hyperinflation associated with respiratory failure in a single-lung transplant recipient for emphysema. *Chest* 2007; **131**(1): 214-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218578.

887. Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, et al. Thoracoscopic volume reduction of the native lung after single lung transplantation for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(1): 292-3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9445313.

888. Kemp SV, Carby M, Cetti EJ, Herth FJ, Shah PL. A potential role for endobronchial valves in patients with lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 2010; **29**(11): 1310-2 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20708411.

889. Perch M, Riise GC, Hogarth K, et al. Endoscopic treatment of native lung hyperinflation using endobronchial valves in single-lung transplant patients: a multinational experience. *Clin Respir J* 2015; **9**(1): 104-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506317.

890. Shigemura N, Gilbert S, Bhama JK, et al. Lung transplantation after lung volume reduction surgery. *Transplantation* 2013; **96**(4): 421-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23736352.

891. Slama A, Ceulemans LJ, Hedderich C, et al. Lung Volume Reduction Followed by Lung Transplantation in Emphysema-A Multicenter Matched Analysis. *Transpl Int* 2022; **35**: 10048 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35497884.

892. Fuehner T, Clajus C, Fuge J, et al. Lung transplantation after endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2015; **90**(3): 243-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138023.

893. Bhatt SP, Terry NL, Nath H, et al. Association Between Expiratory Central Airway Collapse and Respiratory Outcomes Among Smokers. *JAMA* 2016; **315**(5): 498-505 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26836732.

894. Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D, et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study. *Chest* 2007; **132**(2): 609-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699133.

895. Wright CD, Mathisen DJ. Tracheobronchoplasty for tracheomalacia. *Ann Cardiothorac Surg* 2018; **7**(2): 261-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707504.

896. Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020; **56**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586881.

897. Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos DJ. New bronchoscopic treatment modalities for patients with chronic bronchitis. *Eur Respir Rev* 2021; **30**(159): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472961.

898. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(5): 681-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407638.

899. U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. RejuvenAir® System Trial for COPD With Chronic Bronchitis (SPRAY- CB) [accessed Oct 2025]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893370.

900. U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis [accessed Oct 2025]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677465.

901. Valipour A, Asadi S, Pison C, et al. Long-term safety of bilateral targeted lung denervation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 2163-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30038492.

902. Valipour A, Shah PL, Pison C, et al. Safety and Dose Study of Targeted Lung Denervation in Moderate/Severe COPD Patients. *Respiration* 2019; **98**(4): 329-39 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220851.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

903. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015; **70**(5): 411-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739911.
904. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, et al. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **200**(12): 1477-86 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404499.
905. Valipour A, Shah PL, Herth FJ, et al. Two-Year Outcomes for the Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study of Targeted Lung Denervation in Patients with Moderate to Severe COPD: AIRFLOW-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2807-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177818.
906. Shah PL, Slebos DJ, Sue R, et al. Randomized Sham Controlled Trial of Targeted Lung Denervation in Patients with COPD (AIRFLOW-3). *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 10.1164/rccm.202502-0404OC: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40920914.
907. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; **37**(10): 1169-83 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293613.
908. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; **34**(1): 1-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25085497.
909. Arjuna A, Olson MT, Walia R. Current trends in candidate selection, contraindications, and indications for lung transplantation. *J Thorac Dis* 2021; **13**(11): 6514-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992831.
910. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; **31**(10): 1073-86 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975097.
911. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**(1): 75-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399534.
912. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe alpha1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30**(12): 1342-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21821433.
913. Tanash HA, Riise GC, Ekstrom MP, Hansson L, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Ann Thorac Surg* 2014; **98**(6): 1930-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443001.
914. Eskander A, Waddell TK, Faughnan ME, Chowdhury N, Singer LG. BODE index and quality of life in advanced chronic obstructive pulmonary disease before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; **30**(12): 1334-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782467.
915. Lahzami S, Bridevaux PO, Soccal PM, et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur Respir J* 2010; **36**(1): 74- 80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996194.
916. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**(10): 1156-63 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310481.
917. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: https://ishltregistries.org/registries/slides.asp (accessed October 2025).
918. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; **371**(9614): 744-51 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313503.
919. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2000; **70**(6): 1813-8; discussion 8-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156077.
920. Ramos KJ, Harhay MO, Mulligan MS. Which Shall I Choose? Lung Transplantation Listing Preference for Individuals with Interstitial Lung Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2019; **16**(2): 193-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707065.
921. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; **322**(11): 772-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2308605.
922. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; **57**(10): 847-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12324669.
923. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 653-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055714.
924. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; **67**(11): 957-63 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22684094.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

925. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; **131**(1): 37-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218554.
926. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**(2): 196-204 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3492164.
927. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**(12): 1298-303 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14990395.
928. Vijayasaratha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; **133**(1): 34-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17989153.
929. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, online document available here: https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care [accessed Oct 2025].
930. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; **117**(5 Suppl 2): 398S-401S https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10843984.
931. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**(15): 1543-54 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18836213.
932. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; **29**(6): 1224-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17540785.
933. Reumkens C, Endres A, Simons SO, Savelkoul PHM, Sprooten RTM, Franssen FME. Application of the Rome severity classification of COPD exacerbations in a real-world cohort of hospitalised patients. *ERJ Open Res* 2023; **9**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37228266.
934. Cometa M, Ursitti A, Lombardo LP, et al. Can the Rome classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation severity be applied in the hospital setting? *Respir Med* 2024; **222**: 107509 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38145723.
935. Crisafulli E, Sartori G, Huerta A, et al. Association Between Rome Classification Among Hospitalized Patients With COPD Exacerbations and Short-Term and Intermediate-Term Outcomes. *Chest* 2023; **164**(6): 1422-33 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37516272.
936. Zeng J, Zhou C, Yi Q, et al. Validation of the Rome Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Multicenter Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024; **19**: 193-204 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38249828.
937. Lee HJ, Lee JK, Park TY, Heo EY, Kim DK, Lee HW. Validation of the Rome proposal for severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2023; **17**: 17534666231172917 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37338152.
938. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; **381**(2): 111-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291514.
939. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**(10): 1114-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484677.
940. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(6): 662-71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680942.
941. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176**(4): 356-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17478618.
942. Crisafulli E, Manco A, Ferrer M, et al. Pneumonic versus Nonpneumonic Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; **41**(6): 817-29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726837.
943. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015; **70**(10): 984-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219979.
944. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; **28**(2): 346-51 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16611653.
945. Braeken DC, Rohde GG, Franssen FM, et al. Risk of community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease stratified by smoking status: a population-based cohort study in the United Kingdom. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 2425-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860737.
946. Rello J, Rodriguez A, Torres A, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; **27**(6): 1210-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510452.
947. Beghe B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013; **41**(4): 993-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543648.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

948. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; **133**(5): 1088-94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18339792.
949. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; **137**(5): 1091-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022970.
950. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021; **325**(1): 59-68 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33399840.
951. Jimenez D, Agusti A, Tabernero E, et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; **326**(13): 1277-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34609451.
952. Wallstrom O, Stridsman C, Lindberg A, Nyberg F, Vanfleteren L. Exacerbation History and Risk of Myocardial Infarction and Pulmonary Embolism in COPD. *Chest* 2024; **166**(6): 1347-59 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39094732.
953. Davis MD, Walsh BK, Sittig SE, Restrepo RD. AARC clinical practice guideline: blood gas analysis and hemoximetry: 2013. *Respir Care* 2013; **58**(10): 1694-703 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23901131.
954. Hess DR. Respiratory Care Management of COPD Exacerbations. *Respir Care* 2023; **68**(6): 821-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37225653.
955. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; **71**(3): 210-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26628461.
956. Perkhofer L, Strobel A, Gagiannis D, et al. Transcutaneous carbon dioxide monitoring as a valid complementary method in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2020; **56**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616592.
957. Lermuzeaux M, Meric H, Sauneuf B, et al. Superiority of transcutaneous CO2 over end-tidal CO2 measurement for monitoring respiratory failure in nonintubated patients: A pilot study. *J Crit Care* 2016; **31**(1): 150-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26463320.
958. Hao S, Dempsey K, Matos J, et al. Utility of Skin Tone on Pulse Oximetry in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study. *Crit Care Explor* 2024; **6**(9): e1133 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39268149.
959. Reid CE, Considine EM, Watson GL, Telesca D, Pfister GG, Jerrett M. Associations between respiratory health and ozone and fine particulate matter during a wildfire event. *Environ Int* 2019; **129**: 291-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146163.
960. Stowell JD, Geng G, Saikawa E, et al. Associations of wildfire smoke PM(2.5) exposure with cardiorespiratory events in Colorado 2011-2014. *Environ Int* 2019; **133**(Pt A): 105151 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520956.
961. Chan CC, Chuang KJ, Chen WJ, Chang WT, Lee CT, Peng CM. Increasing cardiopulmonary emergency visits by long-range transported Asian dust storms in Taiwan. *Environ Res* 2008; **106**(3): 393-400 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17959168.
962. Gutierrez MP, Zuidema P, Mirsaeidi M, Campos M, Kumar N. Association between African Dust Transport and Acute Exacerbations of COPD in Miami. *J Clin Med* 2020; **9**(8): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756441.
963. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; **58**(1): 73-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12511727.
964. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; **26**(6): 1138-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16319346.
965. Li N, Ma J, Ji K, Wang L. Association of PM2.5 and PM10 with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at lag0 to lag7: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2022; **19**(1): 243-54 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35616887.
966. Konstantinoudis G, Minelli C, Vicedo-Cabrera AM, Ballester J, Gasparrini A, Blangiardo M. Ambient heat exposure and COPD hospitalisations in England: a nationwide case-crossover study during 2007-2018. *Thorax* 2022; **77**(11): 1098-104 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35459745.
967. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; **72**(9): 788-95 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941160.
968. Liang L, Cai Y, Barratt B, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis. *Lancet Planet Health* 2019; **3**(6): e270- e9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229002.
969. Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, et al. Aspergillus fumigatus during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014; **43**(1): 64-71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23598955.
970. Huerta A, Soler N, Esperatti M, et al. Importance of Aspergillus spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res* 2014; **15**(1): 17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24517318.
971. Mir T, Uddin M, Khalil A, et al. Mortality outcomes associated with invasive aspergillosis among acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patient population. *Respir Med* 2022; **191**: 106720 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34959147.
972. Hammond EE, McDonald CS, Vestbo J, Denning DW. The global impact of Aspergillus infection on COPD. *BMC Pulm Med* 2020; **20**(1): 241 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912168.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

973. Gu Y, Ye X, Liu Y, et al. A risk-predictive model for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021; **22**(1): 176 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107968.
974. Bulpa P, Duplaquet F, Dimopoulos G, Vogelaers D, Blot S. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; **41**(6): 851-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599634.
975. Tiew PY, Narayana JK, Quek MSL, et al. Sensitisation to recombinant Aspergillus fumigatus allergens and clinical outcomes in COPD. *Eur Respir J* 2023; **61**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926878.
976. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). RSV for healthcare professionals. Available online at: https://www.cdc.gov/rsv/hcp/clinical-overview/ [accessed Oct 2025].
977. Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ* 2019; **366**: l5021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506273.
978. Juhn YJ, Wi CI, Takahashi PY, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2023; **6**(1): e2250634 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36662530.
979. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**(5): 1608-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806163.
980. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ Open Res* 2018; **4**(2): 00119-2017 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750142.
981. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(8): 943-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26151174.
982. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **179**(5): 369-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074596.
983. Sansores RH, Paulin-Prado P, Robles-Hernandez R, et al. Clinical and microbiological characteristics and inflammatory profile during an exacerbation of COPD due to biomass exposure. A comparison with COPD due to tobacco exposure. *Respir Med* 2022; **204**: 107010 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36272858.
984. Ding B, Zaha R, Makita N, et al. History of Respiratory Events Prior to a First COPD Diagnosis and Future Exacerbations: A Longitudinal Observational Cohort Database Study in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; **18**: 247-58 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36915637.
985. Vanfleteren L, Lindberg A, Zhou C, Nyberg F, Stridsman C. Exacerbation Risk and Mortality in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Group A and B Patients with and without Exacerbation History. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(2): 163-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37040482.
986. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; **14**(1): 79 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899210.
987. Lorenzana I, Galera R, Casitas R, et al. Dynamic hyperinflation is a risk factor for mortality and severe exacerbations in COPD patients. *Respir Med* 2024; **225**: 107597 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38499274.
988. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; **135**(4): 975-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19017866.
989. Ferrera MC, Lopez CL, Murray S, et al. Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations among Individuals without a History of Recent Exacerbations: A COPDGene Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2024; **21**(3): 421-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37796613.
990. Chow R, So OW, Im JHB, et al. Predictors of Readmission, for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - A Systematic Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; **18**: 2581-617 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38022828.
991. Waeijen-Smit K, Crutsen M, Keene S, et al. Global mortality and readmission rates following COPD exacerbation-related hospitalisation: a meta-analysis of 65 945 individual patients. *ERJ Open Res* 2024; **10**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38410700.
992. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2020; **29**(156): epub 30 Jun https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499306.
993. Lindenauer PK, Dharmarajan K, Qin L, Lin Z, Gershon AS, Krumholz HM. Risk Trajectories of Readmission and Death in the First Year after Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(8): 1009-17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206052.
994. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. *ERJ Open Res* 2020; **6**(2): 00325-2019 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420313.
995. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; **47**(1): 113-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493806.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

996. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta- analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; **74**(4): 337-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630893.

997. Rafiq R, Aleva FE, Schrumpf JA, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022; **116**(2): 491-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383823.

998. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(1): 48-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22447964.

999. Burnim M, Putcha N, LaFon D, et al. Serum Immunoglobulin G Levels Are Associated with Risk for Exacerbations: An Analysis of SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; **211**(2): 215-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39441116.

1000. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; **37**(3): 508-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595157.

1001. Piquet J, Chavaillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**(4): 946-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349446.

1002. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; **10**(2): 81-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23607835.

1003. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose- response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(28): e4225 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428228.

1004. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; **66**(7): 585-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21515553.

1005. Daniels K, Lanes S, Tave A, et al. Risk of Death and Cardiovascular Events Following an Exacerbation of COPD: The EXACOS-CV US Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024; **19**: 225-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38259591.

1006. Chen J, Yang J, Zhou M, et al. Cold spell and mortality in 31 Chinese capital cities: Definitions, vulnerability and implications. *Environ Int* 2019; **128**: 271-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31071590.

1007. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **12**(12): CD005074 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27990628.

1008. Make BJ, Eriksson G, Calverley PM, et al. A score to predict short-term risk of COPD exacerbations (SCOPEX). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 201-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25670896.

1009. Lapi F, Marconi E, Lombardo FP, et al. Development and validation of a prediction score to assess the risk of incurring in COPD-related exacerbations: a population-based study in primary care. *Respir Med* 2024; **227**: 107634 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38621547.

1010. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; **67**(11): 970-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895999.

1011. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; **4**(1): 101-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16441213.

1012. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(4): 332-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511702.

1013. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/NG115.

1014. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 932-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15219010.

1015. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **2016**(8): CD011826 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569680.

1016. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2018; **18**(1): 157 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285695.

1017. Bollu V, Ernst FR, Karafilidis J, Rajagopalan K, Robinson SB, Braman SS. Hospital readmissions following initiation of nebulized arformoterol tartrate or nebulized short-acting beta-agonists among inpatients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; **8**: 631-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24353413.

1018. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta- analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; **327**(7416): 643 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14500434.

1019. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60**(9): 713-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939732.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1020. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **354**(9177): 456-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10465169.

1021. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **165**(5): 698-703 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874817.

1022. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; **340**(25): 1941-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379017.

1023. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**(2 Pt 1): 407-12 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8756814.

1024. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; **171**(21): 1939-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22123804.

1025. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; **348**(26): 2618-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826636.

1026. 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. *JAMA* 2013; **309**(21): 2223-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695200.

1027. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10.1002/14651858.CD006897.pub3(12): CD006897 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491891.

1028. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res* 2019; **6**(1): e000407 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31179005.

1029. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; **132**(6): 1741-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17646228.

1030. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; **29**(4): 660-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251232.

1031. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD: A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel- group, multicentre study. *Respir Res* 2009; **10**(1): 11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228428.

1032. Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016; **121**: 39-47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888990.

1033. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta(2)-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(9): 1136-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266965.

1034. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; **357**: j1415 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404617.

1035. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2019; **7**(8): 699-709 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122894.

1036. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2024; **12**(1): 67-77 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37924830.

1037. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(9): 1618-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11719299.

1038. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **10**(10): CD010257 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371937.

1039. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; **303**(20): 2035-42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20501925.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1040. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(6): 492-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483402.

1041. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; **133**(3): 756-66 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18321904.

1042. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 10.1002/14651858.CD004403.pub2(2): CD004403 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625602.

1043. Wilson R, Anzueto A, Miravitlles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; **40**(1): 17-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22135277.

1044. Miravitlles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; **39**(6): 1354-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034649.

1045. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; **45**(1): 76-86 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186260.

1046. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2013; **345**(3): 190-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221507.

1047. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J* 2019; **53**(5): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880285.

1048. Miravitlles M, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest* 2013; **144**(5): 1571-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23807094.

1049. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; **363**(9409): 600-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987884.

1050. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **302**(10): 1059-66 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19738090.

1051. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012**(9): CD007498 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972110.

1052. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016; **48**: 40-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155210.

1053. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Pulm Ther* 2020; **6**(2): 201-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676981.

1054. Daubin C, Valette X, Thiolliere F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; **44**(4): 428-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663044.

1055. Sheng W, Huang L, Gu X, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotic in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2025; **31**(5): 785-92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39662822.

1056. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; **117**: 1345-52

1057. Miravitlles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; **116**(1): 40-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10424501.

1058. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1498-505 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603129.

1059. Llor C, Moragas A, Miravitlles M, Mesquita P, Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2022; **72**: 102111 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35032637.

1060. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; **18**(6): 503-12 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11738336.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1061. Black PN, Morgan-Day A, McMillan TE, Poole PJ, Young RP. Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [ISRCTN21676344]. *BMC Pulm Med* 2004; **4**: 13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15581425.

1062. Zuin R, Palamidese A, Negrin R, Catozzo L, Scarda A, Balbinot M. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Investig* 2005; **25**(6): 401-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17532680.

1063. Papadopoulou E, Hansel J, Lazar Z, et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2023; **32**(167): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36697209.

1064. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; **135**(3): 786-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812453.

1065. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; **35**(6): 1243-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19926740.

1066. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013; **14**(1): 75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23865769.

1067. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**((2 Suppl)): e195S-226S

1068. Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, et al. High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Rev Recent Clin Trials* 2019; **14**(4): 247-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291880.

1069. Renda T, Corrado A, Iskandar G, Pelaia G, Abdalla K, Navalesi P. High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2018; **120**(1): 18-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397127.

1070. Pisani L, Vega ML. Use of Nasal High Flow in Stable COPD: Rationale and Physiology. *COPD* 2017; **14**(3): 346-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459282.

1071. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care* 2016; **20**(1): 109 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121707.

1072. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; **71**(8): 759-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27015801.

1073. Papazian L, Corley A, Hess D, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2016; **42**(9): 1336-49 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969671.

1074. Li XY, Tang X, Wang R, et al. High-Flow Nasal Cannula for Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Acute Compensated Hypercapnic Respiratory Failure: A Randomized, Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 3051-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33262584.

1075. Xia J, Gu S, Lei W, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in acute COPD exacerbation with mild hypercapnia: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care* 2022; **26**(1): 109 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35428349.

1076. Xia J, Yang H, Zhan Q, Fan Y, Wang C. High-flow nasal cannula may prolong the length of hospital stay in patients with hypercapnic acute COPD exacerbation. *Respir Med* 2023; **220**: 107465 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37956934.

1077. Cortegiani A, Longhini F, Carlucci A, et al. High-flow nasal therapy versus noninvasive ventilation in COPD patients with mild-to-moderate hypercapnic acute respiratory failure: study protocol for a noninferiority randomized clinical trial. *Trials* 2019; **20**(1): 450 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331372.

1078. Tan D, Walline JH, Ling B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease patients after extubation: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care* 2020; **24**(1): 489 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762701.

1079. Investigators R, the BA, Maia IS, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure: The RENOVATE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2025; **333**(10): 875-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39657981.

1080. Pantazopoulos I, Boutlas S, Mavrovounis G, et al. Nasal high flow or noninvasive ventilation? navigating hypercapnic COPD exacerbation treatment: A randomized noninferiority clinical trial. *Respir Med* 2024; **232**: 107762 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39111544.

1081. Haciosman O, Ergenc H, Az A, Dogan Y, Sogut O. A high-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Emerg Med* 2025; **87**: 38-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39481328.

1082. Hernandez G, Vaquero C, Colinas L, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **316**(15): 1565-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27706464.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1083. Thille AW, Muller G, Gacouin A, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen With Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation Among Patients at High Risk of Extubation Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **322**(15): 1465-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577036.

1084. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022; **59**(4): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34649974.

1085. Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, Weinreich UM. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1195- 205 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713153.

1086. Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, et al. Home High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Stable Hypercapnic COPD: A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(11): 1326-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35771533.

1087. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**(4): 432-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283682.

1088. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **7**(7): CD004104 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702957.

1089. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; **333**(13): 817-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7651472.

1090. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 152-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22016446.

1091. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; **120**(9): 760-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8147550.

1092. Consensus Development Conference Committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999; **116**(2): 521-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10453883.

1093. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; **341**(8860): 1555-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8099639.

1094. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**(6): 1799-806 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7767523.

1095. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; **355**(9219): 1931-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859037.

1096. Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; **50**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679605.

1097. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; **28**(12): 1701-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12447511.

1098. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; **287**(3): 345-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790214.

1099. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007; **335**(7630): 1132 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17975254.

1100. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; **26**(2): 234-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055870.

1101. Whittaker H, Rubino A, Mullerova H, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 427-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35264849.

1102. Echevarria C, Brewin K, Horobin H, et al. Early Supported Discharge/Hospital At Home For Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review and Meta-Analysis. *COPD* 2016; **13**(4): 523-33 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26854816.

1103. Mannino D, Bogart M, Germain G, et al. Benefit of Prompt versus Delayed Use of Single-Inhaler Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 491-504 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35281476.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1104. Strange C, Tkacz J, Schinkel J, et al. Exacerbations and Real-World Outcomes After Single-Inhaler Triple Therapy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate, Among Patients with COPD: Results from the EROS (US) Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; **18**: 2245-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37849918.

1105. Ismaila AS, Rothnie KJ, Wood RP, et al. Benefit of prompt initiation of single-inhaler fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol (FF/UMEC/VI) in patients with COPD in England following an exacerbation: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2023; **24**(1): 229 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37749551.

1106. Bhutani M, Müllerová H, Patel D, et al. Disease burden and health-related outcomes of patients discharged from hospital following a COPD exacerbation in the United States. *Respir Med* 2025; **248**: 108337 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40907834.

1107. Park Y, Kim WJ, Han SS, et al. Effect of Hospital-to-Home Transitional Care for COPD on Patient-Centered Outcomes. *Respir Care* 2025; **70**(1): 81-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39964858.

1108. Stergiopoulos GM, Elayadi AN, Chen ES, Galiatsatos P. The effect of telemedicine employing telemonitoring instruments on readmissions of patients with heart failure and/or COPD: a systematic review. *Front Digit Health* 2024; **6**: 1441334 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39386390.

1109. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess* 2015; **19**(36): 1-516 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980984.

1110. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; **148**(2): 375-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25611698.

1111. Roche N, Caron A, Emery C, et al. [Medico-economic evaluation of the PRADO-BPCO post-exacerbation support program]. *Rev Mal Respir* 2024; **41**(6): 409-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38824115.

1112. Spece LJ, Epler EM, Duan K, et al. Reassessment of Home Oxygen Prescription after Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Potential Target for Deimplementation. *Ann Am Thorac Soc* 2021; **18**(3): 426-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075243.

1113. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **187**(8): 823-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392438.

1114. Au DH, Bryson CL, Chien JW, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009; **24**(4): 457-63 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19194768.

1115. Decramer M, Nici L, Nardini S, et al. Targeting the COPD exacerbation. *Respir Med* 2008; **102 Suppl 1**: S3-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18582795.

1116. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; **300**(20): 2407-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19033591.

1117. Noorduyn SG ea. Poster presented at: ATS Annual Meeting; May 17-21, 2024; San Diego, CA. Abstract 11212.

1118. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; **33**(5): 1165-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407051.

1119. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; **12**(7): 685-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395261.

1120. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014; **145**(5): 972-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24077342.

1121. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; **167**(1): 296-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084113.

1122. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J* 2015; **46**(3): 640-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160874.

1123. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; **370**(9589): 797-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765529.

1124. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(2): 155-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561964.

1125. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; **31**(1): 204-12 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166598.

1126. Franssen FM, Soriano JB, Roche N, et al. Lung Function Abnormalities in Smokers with Ischemic Heart Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(5): 568-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442601.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1127. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; **21**(3): 240-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541376.

1128. Yeoh SE, Dewan P, Serenelli M, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction patients with chronic obstructive pulmonary disease in EMPHASIS-HF and RALES. *Eur J Heart Fail* 2022; **24**(3): 529-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536265.

1129. Schattner A. The clinical encounter revisited. *Am J Med* 2014; **127**(4): 268-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333201.

1130. Institute for Healthcare Improvement (IHI). website www.ihi.org [accessed Oct 2025].

1131. Manning JM. The 4M Model. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2023; **35**(4): 367-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37838412.

1132. Mate K, Fulmer T, Pelton L, et al. Evidence for the 4Ms: Interactions and Outcomes across the Care Continuum. *J Aging Health* 2021; **33**(7-8): 469-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555233.

1133. Celli BR, Fabbri LM, Yohannes AM, et al. A person-centred clinical approach to the multimorbid patient with COPD. *Eur J Intern Med* 2025; **140**: 106424 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40803921.

1134. Yohannes AM. Palliative care provision for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes* 2007; **5**: 17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17407591.

1135. Jung HW, Kim S, Jang IY, Shin DW, Lee JE, Won CW. Screening Value of Timed Up and Go Test for Frailty and Low Physical Performance in Korean Older Population: The Korean Frailty and Aging Cohort Study (KFACS). *Ann Geriatr Med Res* 2020; **24**(4): 259-66 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33296961.

1136. Moll M, Qiao D, Regan EA, et al. Machine Learning and Prediction of All-Cause Mortality in COPD. *Chest* 2020; **158**(3): 952-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353417.

1137. Fralick M, Bartsch E, Ritchie CS, Sacks CA. Estimating the Use of Potentially Inappropriate Medications Among Older Adults in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2020; **68**(12): 2927-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841366.

1138. Fabbri LM. Smoking, Not COPD, as the Disease. *N Engl J Med* 2016; **374**(19): 1885-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168438.

1139. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**(3): M146-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156.

1140. Azhimamatova R, Salieva RS, Zalova TB, et al. Frailty in COPD: Clinical Impact, Diagnosis, Biomarkers, and Management Strategies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2025; **20**: 2445-58 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40688238.

1141. Roberts MH, Mapel DW, Ganvir N, Dodd MA. Frailty Among Older Individuals with and without COPD: A Cohort Study of Prevalence and Association with Adverse Outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 701-17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411140.

1142. Xu J, Xu W, Qiu Y, Gong D, Man C, Fan Y. Association of Prefrailty and Frailty With All-Cause Mortality, Acute Exacerbation, and Hospitalization in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2023; **24**(7): 937-44 e3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37150209.

1143. Cherian M, Masoudian P, Thavorn K, Sandoz J, Shorr R, Mulpuru S. The impact of frailty on clinical outcomes among individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2025; **25**(1): 146 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40165150.

1144. Osadnik CR, Brighton LJ, Burtin C, et al. European Respiratory Society statement on frailty in adults with chronic lung disease. *Eur Respir J* 2023; **62**(2): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414420.

1145. Cho EE, Maclagan LC, Chu A, et al. Impact of COPD on cardiovascular risk factors and outcomes in people with established cardiovascular disease. *Thorax* 2025; **80**(5): 291-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40032508.

1146. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; **42**(34): 3227-337 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905.

1147. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024; **45**(38): 3912-4018 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39210715.

1148. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; **34**(10): 1887-920 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27467768.

1149. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2025; **86**(18): 1567-678 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40815242.

1150. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; **162**(4): 237-51 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727296.

1151. Sa-Sousa A, Rodrigues C, Jacome C, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Clin Med* 2024; **13**(17): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39274386.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1152. Matamis D, Tsagourias M, Papathanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014; **29**(2): 315 e7-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369757.

1153. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(2): 138-48 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781000.

1154. Axson EL, Ragutheeswaran K, Sundaram V, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020; **21**(1): 54 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32059680.

1155. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; **42**(36): 3599-726 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992.

1156. Hawkins NM, Khosla A, Virani SA, McMurray JJ, FitzGerald JM. B-type natriuretic peptides in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2017; **17**(1): 11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073350.

1157. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; **381**(24): 2304-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31633896.

1158. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units : Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016; **16**(1): 97 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387544.

1159. Kibbler J, Wade C, Mussell G, Ripley DP, Bourke SC, Steer J. Systematic review and meta-analysis of prevalence of undiagnosed major cardiac comorbidities in COPD. *ERJ Open Res* 2023; **9**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38020568.

1160. Giezeman M, Sundh J, Athlin A, et al. Comorbid Heart Disease in Patients with COPD is Associated with Increased Hospitalization and Mortality - A 15-Year Follow-Up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; **18**: 11-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36644219.

1161. National Heart Lung & Blood Institute. Assessing Cardiovascular Risk: Systematic Evidence Review from the Risk Assessment Work Group. 2013. https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/assessing-cardiovascular-risk (accessed Oct 2021).

1162. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**(10): 1126-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165984.

1163. Nilsson U, Mills NL, McAllister DA, et al. Cardiac biomarkers of prognostic importance in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020; **21**(1): 162 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32590988.

1164. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, et al. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events Following an Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis From the IMPACT Trial. *J Am Heart Assoc* 2022; **11**(18): e024350 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102236.

1165. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest* 2020; **158**(3): 973-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184108.

1166. Liu X, Chen Z, Li S, Xu S. Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Arrhythmia Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; **8**: 732349 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660734.

1167. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; **21**(6): 1012-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12797497.

1168. Romiti GF, Corica B, Pipitone E, et al. Prevalence, management and impact of chronic obstructive pulmonary disease in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 4,200,000 patients. *Eur Heart J* 2021; **42**(35): 3541-54 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34333599.

1169. Graul EL, Nordon C, Rhodes K, et al. Factors associated with non-fatal heart failure and atrial fibrillation or flutter within the first 30 days post COPD exacerbation: a nested case-control study. *BMC Pulm Med* 2024; **24**(1): 221 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38704538.

1170. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; **18**(19): 2908-17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339486.

1171. Writing Committee Members, Joglar JA, Chung MK, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2024; **83**(1): 109-279 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043043.

1172. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013; **68**(1): 114-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764216.

1173. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; **142**(2): 305-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22871756.

1174. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; **125**(6): 2309-21 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189956.

1175. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; **369**(16): 1491-501 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992515.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1176. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; **11**(1): 149 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034447.

1177. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**(9356): 449-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583942.

1178. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **21**(1): 74-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12570112.

1179. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; **22**(6): 912-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14680078.

1180. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; **65**(8): 719-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685748.

1181. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**(10030): 1817-26 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27203508.

1182. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012; **142**(2): 298-304 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22871755.

1183. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; **130**(23): e199-267 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682347.

1184. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; **98**(10): 1016-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15481279.

1185. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990; **98**(3): 672-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2394145.

1186. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; **43**(38): 3618-731 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017548.

1187. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; **61**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36028254.

1188. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(4): 306- 22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975810.

1189. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; **124**(18): 1973-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969018.

1190. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; **127**(5): 1531-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888824.

1191. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021; **58**(2): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33986032.

1192. Rastoder E, Sivapalan P, Hedsund C, et al. Pulmonary pressure increases during acute exacerbation in COPD and clinical outcome. *Eur Respir J* 2025; **66**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40774812.

1193. Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results. *Eur Respir J* 2024; **63**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38811045.

1194. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(2): 189-97 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532739.

1195. Conte MS, Aulivola B, Barshes NR, et al. Society for Vascular Surgery Clinical Practice Guideline on the management of intermittent claudication: Focused update. *J Vasc Surg* 2025; **82**(2): 303-26 e11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40316185.

1196. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**(5): E359-86 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842.

1197. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(1): 19-33 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369325.

1198. Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**(1): 8-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15736303.

1199. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; **163**(12): 1475-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824098.

1200. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(8): 913-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799072.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1201. Metwally EM, Lund JL, Drummond MB, Peacock Hinton S, Poole C, Thompson CA. COPD With Lung Cancer Among Older United States Adults: Prevalence, Diagnostic Timeliness, and Association With Earlier Stage Tumors. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2024; **11**(4): 382-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38838253.

1202. Caramori G, Casolari P, Cavallesco GN, Giuffre S, Adcock I, Papi A. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; **43**(7): 1030-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20951226.

1203. Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2012; **9**(2): 74-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550249.

1204. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; **13**(4): 233-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23467302.

1205. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; **4**(4): 552-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411501.

1206. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007; **132**(6): 1932-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18079226.

1207. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Sciurba FC, Weissfeld JL. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011; **6**(7): 1200-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610523.

1208. Dhariwal J, Tennant RC, Hansell DM, et al. Smoking cessation in COPD causes a transient improvement in spirometry and decreases micronodules on high-resolution CT imaging. *Chest* 2014; **145**(5): 1006-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24522562.

1209. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low- dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; **365**(5): 395-409 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21714641.

1210. International Early Lung Cancer Action Program I, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; **355**(17): 1763-71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17065637.

1211. Force USPST, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; **325**(10): 962-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687470.

1212. Aldrich MC, Mercaldo SF, Sandler KL, Blot WJ, Grogan EL, Blume JD. Evaluation of USPSTF Lung Cancer Screening Guidelines Among African American Adult Smokers. *JAMA Oncol* 2019; **5**(9): 1318-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31246249.

1213. Bandiera FC, Assari S, Livaudais-Toman J, Perez-Stable EJ. Latino and Black smokers in the Health and Retirement Study are more likely to quit: the role of light smoking. *Tob Induc Dis* 2016; **14**: 23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436994.

1214. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006; **354**(4): 333-42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16436765.

1215. Kaplan RC, Bangdiwala SI, Barnhart JM, et al. Smoking among U.S. Hispanic/Latino adults: the Hispanic community health study/study of Latinos. *Am J Prev Med* 2014; **46**(5): 496-506 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745640.

1216. Lin HH, Murray M, Cohen T, Colijn C, Ezzati M. Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. *Lancet* 2008; **372**(9648): 1473-83 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18835640.

1217. Park HY, Kang D, Shin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020; **75**(6): 506-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241883.

1218. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Cancer Among People Who Never Smoked, November 2020, https://www.cdc.gov/lung-cancer/nonsmokers/ [accessed Oct 2025].

1219. de-Torres JP, Casanova C, Marin JM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respir Med* 2013; **107**(5): 702-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465176.

1220. Lam VK, Miller M, Dowling L, Singhal S, Young RP, Cabebe EC. Community low-dose CT lung cancer screening: a prospective cohort study. *Lung* 2015; **193**(1): 135-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503535.

1221. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014; **69**(6): 574-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443174.

1222. Ge F, Feng Y, Huo Z, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among chronic obstructive pulmonary disease patients: a comprehensive analysis of nine prospective cohorts. *Transl Lung Cancer Res* 2021; **10**(3): 1266-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33889508.

1223. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, FitzGerald JM, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2019; **53**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956205.

1224. Seijo LM, Soriano JB, Peces-Barba G. New evidence on the chemoprevention of inhaled steroids and the risk of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2019; **53**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167885.

1225. Menezes AMB, Montes de Oca M, Perez-Padilla R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014; **145**(2): 297-304 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24114498.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1226. Miravitlles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013; **107**(7): 1053-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597591.
1227. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, et al. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology* 2020; **25**(8): 836-49 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064708.
1228. de Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013; **8**(5): e62985 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23675448.
1229. Kurashima K, Takaku Y, Ohta C, Takayanagi N, Yanagisawa T, Sugita Y. COPD assessment test and severity of airflow limitation in patients with asthma, COPD, and asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 479-87 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27019598.
1230. Lange P, Colak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(6): 454-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061878.
1231. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Available from: https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/ [accessed Oct 2025]. 2025:
1232. Goto T, Camargo CA, Jr., Hasegawa K. Fractional exhaled nitric oxide levels in asthma-COPD overlap syndrome: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 2149-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660432.
1233. Reddel HK, Vestbo J, Agusti A, et al. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur Respir J* 2021; **58**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632799.
1234. Tamura K, Shirai T, Hirai K, et al. Mucus Plugs and Small Airway Dysfunction in Asthma, COPD, and Asthma-COPD Overlap. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022; **14**(2): 196-209 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35255537.
1235. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2025; **13**(3): 234-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39900091.
1236. Amaral AF, Coton S, Kato B, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J* 2015; **46**(4): 1104-12 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113680.
1237. Hamada Y, Fong CJ, Copas A, Hurst JR, Rangaka MX. Risk for development of active tuberculosis in patients with chronic airway disease-a systematic review of evidence. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2022; **116**(5): 390-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383072.
1238. Jin J, Li S, Yu W, Liu X, Sun Y. Emphysema and bronchiectasis in COPD patients with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 375-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29416328.
1239. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; **68**(12): 1105-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749841.
1240. You Y, Ni Y, Shi G. Inhaled Corticosteroids and Mycobacterial Infection in Patients with Chronic Airway Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration* 2022; **101**(10): 970-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998604.
1241. Castellana G, Castellana M, Castellana C, et al. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 2219-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576118.
1242. Huang TM, Kuo KC, Wang YH, et al. Risk of active tuberculosis among COPD patients treated with fixed combinations of long-acting beta2 agonists and inhaled corticosteroids. *BMC Infect Dis* 2020; **20**(1): 706 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977747.
1243. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; **55**(8): 635-42 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899238.
1244. Polverino E, De Soyza A, Dimakou K, et al. The Association between Bronchiectasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **210**(1): 119-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38271696.
1245. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**(22): 2355-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19038881.
1246. Metersky ML, Dransfield MT. The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Bronchiectasis Overlap Syndrome: Does My COPD Patient Have Bronchiectasis on Computed Tomography? "Frankly, My Dear, I Don't Give a Damn!". *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(12): 1265-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37796579.
1247. Chalmers JD. Bronchiectasis and COPD Overlap: A Case of Mistaken Identity? *Chest* 2017; **151**(6): 1204-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599926.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1248. Ritchie AI, Singayagam A, Mitchell S, Wedzicha JA, Shah A, Bloom CI. The Effect of Inhaled Corticosteroids on Pneumonia Risk in Patients With COPD-Bronchiectasis Overlap: A UK Population-Based Case-Control Study. *Chest* 2023; **164**(4): 875-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419145.

1249. Loebinger MR, Quint JK, van der Laan R, et al. Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Chest* 2023; **164**(5): 1115-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37429481.

1250. Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2024; **63**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38782469.

1251. Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, et al. Phase 3 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2025; **392**(16): 1569-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40267423.

1252. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive- fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; **27**(150): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578335.

1253. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **205**(9): e18-e47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486072.

1254. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188**(6): 733-48 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24032382.

1255. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(3): 299-309 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407036.

1256. Huie TJ, Solomon JJ. Emphysema and pulmonary fibrosis: coincidence or conspiracy? *Respirology* 2013; **18**(8): 1163-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24033462.

1257. Zantah M, Dotan Y, Dass C, Zhao H, Marchetti N, Criner GJ. Acute exacerbations of COPD versus IPF in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Res* 2020; **21**(1): 164 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605574.

1258. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; **26**(4): 586-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204587.

1259. Cottin V, Azuma A, Raghu G, et al. Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials. *Eur Respir J* 2019; **53**(4): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655282.

1260. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle- aged adults. *N Engl J Med* 1993; **328**(17): 1230-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8464434.

1261. Povitz M, James MT, Pendharkar SR, Raneri J, Hanly PJ, Tsai WH. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Obese Patients with Chronic Hypoxemia. A Cross-Sectional Study. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(6): 921-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822569.

1262. Schiza S, Schwarz EI, Bonsignore MR, McNicholas WT, Pataka A, Bouloukaki I. Co-existence of OSA and respiratory diseases and the influence of gender. *Expert Rev Respir Med* 2023; **17**(12): 1221-35 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38198636.

1263. Sodhi A, Pisani M, Glassberg MK, Bourjeily G, D'Ambrosio C. Sex and Gender in Lung Disease and Sleep Disorders: A State-of-the-Art Review. *Chest* 2022; **162**(3): 647-58 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35300976.

1264. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; **6**(4): 651-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2935359.

1265. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**(1): 82-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7812577.

1266. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985; **78**(1): 28-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2578248.

1267. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; **131**(6): 835-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4003933.

1268. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(2): 345-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3143285.

1269. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; **103**(1): 30-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8417909.

1270. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth* 2010; **57**(5): 423-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20143278.

1271. Sterling KL, Pepin JL, Linde-Zwirble W, et al. Impact of Positive Airway Pressure Therapy Adherence on Outcomes in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(2): 197-205 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35436176.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1272. Le KDR, Le K, Foo F. The Impact of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists on Obstructive Sleep Apnoea: A Scoping Review. *Pharmacy (Basel)* 2024; **12**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38251405.

1273. Ellberg CC, Schwartz H, Witt A, McCowen KC, Fuentes AL, Malhotra A. The Potential Role of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) Receptor Agonists in Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *Curr Pulmonol Rep* 2025; **14**(1): 19 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40727552.

1274. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; **127**(4): 1205-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821196.

1275. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; **167**(1): 60-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210879.

1276. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; **134**(4 Suppl): 43S-56S https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842932.

1277. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010; **65**(3): 229-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20335292.

1278. Yohannes AM, Casaburi R, Dryden S, Hanania NA. The effectiveness of pulmonary rehabilitation on chronic obstructive pulmonary disease patients with concurrent presence of comorbid depression and anxiety. *Respir Med* 2022; **197**: 106850 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427843.

1279. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, Dixon L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004; **161**(12): 2317-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15569908.

1280. Jones DR, Macias C, Barreira PJ, Fisher WH, Hargreaves WA, Harding CM. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004; **55**(11): 1250-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15534013.

1281. Ratcliffe S, Halpin DMG. COPD and Schizophrenia. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2025; **12**(4): 328-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40504939.

1282. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino IM, Herval AM, Flores-Mir C, Paranhos LR. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2019; **151**: 11-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047105.

1283. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016; **149**(4): 905-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26204260.

1284. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; **144**(3): 766-77 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429910.

1285. Divo MJ, Marin JM, Casanova C, et al. Comorbidities and mortality risk in adults younger than 50 years of age with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2022; **23**(1): 267 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36167533.

1286. Ruan H, Zhang H, Wang J, Zhao H, Han W, Li J. Readmission rate for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2023; **206**: 107090 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528962.

1287. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003; **41**(11): 1284-92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583691.

1288. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Lowe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med* 2007; **146**(5): 317-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17339617.

1289. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; **68 Suppl 2**: ii1-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23880483.

1290. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8**(4): e60532 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23585837.

1291. Paz-Diaz H, Montes de Oca M, Lopez JM, Celli BR. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; **86**(1): 30-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304686.

1292. Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavalera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019; **156**(1): 80-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034818.

1293. van Beers M, Janssen DJA, Gosker HR, Schols A. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions. *Expert Rev Respir Med* 2018; **12**(12): 1061-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296384.

1294. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017; **18**(5): 451 e1- e11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28292570.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1295. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. *PLoS One* 2018; **13**(8): e0199736 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067787.
1296. Cleutjens FA, Franssen FM, Spruit MA, et al. Domain-specific cognitive impairment in patients with COPD and control subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 1-11 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031706.
1297. Cleutjens F, Spruit MA, Ponds R, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2018; **15**(2): 91-102 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28553720.
1298. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013; **10**(5): 549-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23566344.
1299. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 403-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30863040.
1300. Wang J, Li X, Lei S, et al. Risk of dementia or cognitive impairment in COPD patients: A meta-analysis of cohort studies. *Front Aging Neurosci* 2022; **14**: 962562 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36158542.
1301. Baird C, Lovell J, Johnson M, Shiell K, Ibrahim JE. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med* 2017; **129**: 130-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732820.
1302. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, Cigolle CT. Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11**(9): 1362-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285360.
1303. von Siemens SM, Perneczky R, Vogelmeier CF, et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. *Respir Res* 2019; **20**(1): 257 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727165.
1304. Schure MB, Borson S, Nguyen HQ, et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir Med* 2016; **114**: 46-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27109810.
1305. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**(10): 1839-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035917.
1306. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013; **144**(1): 119-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349026.
1307. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**(3): 189-98 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1202204.
1308. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**(4): 695-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817019.
1309. Andrianopoulos V, Gloeckl R, Boensch M, et al. Improvements in functional and cognitive status following short-term pulmonary rehabilitation in COPD lung transplant recipients: a pilot study. *ERJ Open Res* 2019; **5**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31544112.
1310. Noh E, Jeong H, Cho IS, et al. Risk of Cardiovascular Events Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and/or Metabolic Syndrome: A Large-Scale Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024; **19**: 1447-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38948908.
1311. Glaser S, Kruger S, Merkel M, Bramlage P, Herth FJ. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration* 2015; **89**(3): 253-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677307.
1312. James A. Diabetes and lung function: Linked, but how? *Respirology* 2024; **29**(5): 361-2 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38379119.
1313. Kinney GL, Black-Shinn JL, Wan ES, et al. Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Care* 2014; **37**(2): 389-95 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026562.
1314. Zaigham S, Tanash H, Nilsson PM, Muhammad IF. Triglyceride-Glucose Index is a Risk Marker of Incident COPD Events in Women. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 1393-401 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35746923.
1315. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; **123**(11): 1001-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870201.
1316. Pradhan R, Lu S, Yin H, et al. Novel antihyperglycaemic drugs and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2022; **379**: e071380 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36318979.
1317. Yen FS, Wei JC, Ko FS, et al. Association of DPP-4 inhibitors with respiratory and cardiovascular complications in patients with COPD: a nationwide cohort study. *ERJ Open Res* 2025; **11**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40470155.
1318. Divo MJ, Cabrera C, Casanova C, et al. Comorbidity Distribution, Clinical Expression and Survival in COPD Patients with Different Body Mass Index. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014; **1**(2): 229-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848824.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1319. McDonald MN, Wouters EFM, Rutten E, et al. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res* 2019; **20**(1): 100 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118043.

1320. Zhang J, Moll M, Hobbs BD, et al. Genetically Predicted Body Mass Index and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **210**(7): 890-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38471013.

1321. Bhide P, Bapaye J, Mohan G, et al. Impact of Obesity on In-Hospital Morbidity and Mortality Among Patients Admitted for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Cureus* 2023; **15**(2): e35138 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949996.

1322. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; **389**(24): 2221-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37952131.

1323. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res* 2014; **15**(1): 62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894541.

1324. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; **20**(1): 101-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25297724.

1325. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; **57**(8): 1453-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515110.

1326. Chen JW, Vela MF, Peterson KA, Carlson DA. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; **21**(6): 1414-21 e3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37061897.

1327. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**(3): 308-28; quiz 29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23419381.

1328. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2017; **49**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596431.

1329. de Mattos JN, Santiago Escovar CE, Zereu M, et al. Computed tomography on lung cancer screening is useful for adjuvant comorbidity diagnosis in developing countries. *ERJ Open Res* 2022; **8**(2): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747230.

1330. Fernando DH, Forbes JM, Angus PW, Herath CB. Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Advanced Glycation End Products. *Int J Mol Sci* 2019; **20**(20): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31614491.

1331. Viglino D, Plazanet A, Bailly S, et al. Impact of Non-alcoholic Fatty Liver Disease on long-term cardiovascular events and death in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sci Rep* 2018; **8**(1): 16559 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30410123.

1332. Fang L, Li J, Zeng H, Liu J. Effects of GLP-1 receptor agonists on the degree of liver fibrosis and CRP in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2024; **18**(3): 268-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38555202.

1333. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; **390**(6): 497-509 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38324483.

1334. Celli BR, Locantore N, Tal-Singer R, et al. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. *Eur Respir J* 2018; **51**(2): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437944.

1335. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010; **4**(1): 22-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298414.

1336. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2019; **156**(6): 1092-110 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31352034.

1337. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco- exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7): 885-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935108.

1338. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008; **102**(5): 651-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308533.

1339. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**(12): 1286-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15374843.

1340. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(5): 648-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25719895.

1341. Jaramillo J, Wilson C, Stinson D, et al. Erratum: reduced bone density and vertebral fractures in smokers. men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(7): 1112 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26203620.

1342. Janson C, Lisspers K, Stallberg B, et al. Osteoporosis and fracture risk associated with inhaled corticosteroid use among Swedish COPD patients: the ARCTIC study. *Eur Respir J* 2021; **57**(2): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972982.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1343. Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2023; **176**(2): 224-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36592456.

1344. Gjerde B, Bakke PS, Ueland T, Hardie JA, Eagan TM. The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in western Norway. *Respir Med* 2012; **106**(3): 361-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22129490.

1345. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest* 2010; **137**(4): 831-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19903974.

1346. Fedeli U, De Giorgi A, Gennaro N, et al. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 443-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28184156.

1347. Casanova C, de Torres JP, Navarro J, et al. Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**(8): 1004-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558625.

1348. Polverino F, Laucho-Contreras ME, Petersen H, et al. A Pilot Study Linking Endothelial Injury in Lungs and Kidneys in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(11): 1464-76 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28085500.

1349. Madero M, Levin A, Ahmed SB, et al. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2024 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2025; **178**(5): 705-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40063957.

1350. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care* 2011; **56**(5): 644-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21276321.

1351. Balasubramanian A, Henderson RJ, Putcha N, et al. Haemoglobin as a biomarker for clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Res* 2021; **7**(3): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322549.

1352. Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS, Polkey MI. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. *Respiration* 2013; **85**(2): 126-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759351.

1353. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, Group AO. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; **128**(3): 1201-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16162707.

1354. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; **29**(5): 923-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251227.

1355. Martinez-Rivera C, Portillo K, Munoz-Ferrer A, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD* 2012; **9**(3): 243-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22360381.

1356. Xu Y, Hu T, Ding H, Chen R. Effects of anemia on the survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2020; **14**(12): 1267-77 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869670.

1357. Schneckenpointner R, Jorres RA, Meidenbauer N, Kollert F, Pfeifer M, Budweiser S. The clinical significance of anaemia and disturbed iron homeostasis in chronic respiratory failure. *Int J Clin Pract* 2014; **68**(1): 130-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24341307.

1358. Vasquez A, Logomarsino JV. Anemia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Potential Role of Iron Deficiency. *COPD* 2016; **13**(1): 100-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418826.

1359. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2006; **27**(5): 972-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16446313.

1360. Bakris GL, Sauter ER, Hussey JL, Fisher JW, Gaber AO, Winsett R. Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 1990; **323**(2): 86-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2163024.

1361. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006; **166**(13): 1380-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16832003.

1362. Ilan Y, Dranitzki-Elhallel M, Rubinger D, Silver J, Popovtzer MM. Erythrocytosis after renal transplantation. The response to theophylline treatment. *Transplantation* 1994; **57**(5): 661-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8140628.

1363. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest* 2010; **137**(4): 831-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19903974.

1364. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; **100**(9): 2310-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9410909.

1365. Oren R, Beeri M, Hubert A, Kramer MR, Matzner Y. Effect of theophylline on erythrocytosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1997; **157**(13): 1474-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224226.

1366. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; **27**(2): 390-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452598.

1367. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010; **56**(3): 558-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400218.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1368. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; **125**(5): 507-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7081807.

1369. Chambellan A, Coulon S, Cavailles A, Hermine O, Similowski T. [COPD and erythropoiesis: interactions and consequences]. *Rev Mal Respir* 2012; **29**(2): 213-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405115.

1370. Ferrari M, Manea L, Anton K, et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2015; **15**: 58 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25952923.

1371. Zhang J, DeMeo DL, Silverman EK, et al. Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *BMC Pulm Med* 2021; **21**(1): 235 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261472.

1372. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; **6**: 199-208 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660297.

1373. Zeng Z, Song Y, He X, et al. Obstructive Sleep Apnea is Associated with an Increased Prevalence of Polycythemia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 195-204 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35068930.

1374. Nakamura A, Kasamatsu N, Hashizume I, et al. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000; **67**(5): 502-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11070452.

1375. Samareh Fekri M, Torabi M, Azizi Shoul S, Mirzaee M. Prevalence and predictors associated with severe pulmonary hypertension in COPD. *Am J Emerg Med* 2018; **36**(2): 277-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797558.

1376. Guo L, Chughtai AR, Jiang H, et al. Relationship between polycythemia and in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with low-risk pulmonary embolism. *J Thorac Dis* 2016; **8**(11): 3119-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28066591.

1377. Xu L, Chen Y, Xie Z, et al. High hemoglobin is associated with increased in-hospital death in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease: a retrospective multicenter population-based study. *BMC Pulm Med* 2019; **19**(1): 174 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533673.

1378. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010; **4**(1): 97-113 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20387296.

1379. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002; **23**(1): 159- 72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11901909.

1380. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; **340**(12): 937-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10089188.

1381. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; **34**(1): 17-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567600.

1382. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest P. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**(3 Suppl): 161S-77S https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873167.

1383. Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 1339-49 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496317.

1384. Sapey E, Yonel Z, Edgar R, et al. The clinical and inflammatory relationships between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol* 2020; **47**(9): 1040-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567697.

1385. Shen TC, Chang PY, Lin CL, et al. Risk of Periodontal Diseases in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94**(46): e2047 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579813.

1386. Takahashi T, Muro S, Tanabe N, et al. Relationship between periodontitis-related antibody and frequent exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012; **7**(7): e40570 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22792372.

1387. Apessos I, Voulgaris A, Agrafiotis M, Andreadis D, Steiropoulos P. Effect of periodontal therapy on COPD outcomes: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2021; **21**(1): 92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33736634.

1388. Calle Rubio M, Alvarez-Sala JL, Vargas Centanaro G, Navarro AMH, Hermosa JLR. Testing for Vitamin D in High-Risk COPD in Outpatient Clinics in Spain: A Cross-Sectional Analysis of the VITADEPOC Study. *J Clin Med* 2022; **11**(5): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268438.

1389. Lin S. A Clinician's Guide to Artificial Intelligence (AI): Why and How Primary Care Should Lead the Health Care AI Revolution. *J Am Board Fam Med* 2022; **35**(1): 175-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35039425.

1390. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019; **25**(1): 44-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617339.

1391. Howell MD, Corrado GS, DeSalvo KB. Three Epochs of Artificial Intelligence in Health Care. *JAMA* 2024; **331**(3): 242-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38227029.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1392. Futoma J, Simons M, Panch T, Doshi-Velez F, Celi LA. The myth of generalisability in clinical research and machine learning in health care. *Lancet Digit Health* 2020; **2**(9): e489-e92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32864600.

1393. Agusti A, Vila M, Faner R, et al. Artificial Intelligence in COPD: a view from the GOLD science committee (submitted). 2025:

1394. Diab N, Gershon AS, Sin DD, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(9): 1130-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29979608.

1395. Vila M, Siso-Almirall A, Ocana A, et al. Prevalence, diagnostic accuracy, and healthcare utilization patterns in patients with COPD in primary healthcare: a population-based study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2025; **35**(1): 17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40118910.

1396. Spetrini R, Pikman P, Kang V, et al. Prospective COPD Case Finding in a Lung Cancer Screening Program: A Pilot Study. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2025; **12**(5): 411-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40893032.

1397. Doe G, Banya W, Edwards G, et al. AI-Assisted Spirometry Interpretation in Primary Care: A Randomized Controlled Trial. *Nejm Ai* 2025; **2**(8):

1398. Mei S, Li X, Zhou Y, et al. Deep learning for detecting and early predicting chronic obstructive pulmonary disease from spirogram time series. *NPJ Syst Biol Appl* 2025; **11**(1): 18 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39955293.

1399. Saad T, Pandey R, Padarya S, Singh P, Singh S, Mishra N. Application of Artificial Intelligence in the Interpretation of Pulmonary Function Tests. *Cureus* 2025; **17**(4): e82056 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40351950.

1400. Wang Z, Liang L, Huang F, et al. The Characteristics of the Concavity of Descending Limb of Maximal Expiratory Flow- Volume Curves Generated by Spirometry. *Lung* 2025; **203**(1): 18 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39751890.

1401. Agusti A, Alcazar B, Cosio B, et al. Time for a change: anticipating the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J* 2020; **56**(1): 2002104 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732302.

1402. Bush A, Greenough A, Agusti A, Bianco F, Baraldi E, Group P-T. Falling through the cracks: what happens to survivors of preterm birth? *ERJ Open Res* 2025; **11**(1): 00643-2024 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39931667.

1403. DeBoer EM, Morgan WJ, Quiros-Alcala L, et al. Defining and Promoting Pediatric Pulmonary Health: Assessing Lung Function and Structure. *Pediatrics* 2023; **152**(Suppl 2): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37656029.

1404. Chen W, Sin DD, FitzGerald JM, Safari A, Adibi A, Sadatsafavi M. An Individualized Prediction Model for Long-term Lung Function Trajectory and Risk of COPD in the General Population. *Chest* 2020; **157**(3): 547-57 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542453.

1405. Nikolaou V, Massaro S, Garn W, Fakhimi M, Stergioulas L, Price DB. Fast decliner phenotype of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): applying machine learning for predicting lung function loss. *BMJ Open Respir Res* 2021; **8**(1): e000980 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716217.

1406. Das N, Topalovic M, Janssens W. Artificial intelligence in diagnosis of obstructive lung disease: current status and future potential. *Curr Opin Pulm Med* 2018; **24**(2): 117-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251699.

1407. Han TT, Le Trung K, Nguyen Anh P, Nguyen Huu P. High performance method for COPD features extraction using complex network. *Biomed Phys Eng Express* 2024; **10**(6): 065045 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39332437.

1408. Idrisoglu A, Dallora AL, Cheddad A, Anderberg P, Jakobsson A, Sanmartin Berglund J. COPDVD: Automated classification of chronic obstructive pulmonary disease on a new collected and evaluated voice dataset. *Artif Intell Med* 2024; **156**: 102953 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39222579.

1409. Abdo M, Watz H, Trinkmann F, et al. Oscillometry-defined Small Airway Dysfunction in Tobacco-exposed Adults with Impaired or Preserved Airflow. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; **211**(9): 1652-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40173271.

1410. Cheng Q, Juen J, Bellam S, et al. Predicting Pulmonary Function from Phone Sensors. *Telemed J E Health* 2017; **23**(11): 913-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28300524.

1411. Avian C, Mahali MI, Putro NAS, Prakosa SW, Leu JS. Fx-Net and PureNet: Convolutional Neural Network architecture for discrimination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease from smokers and healthy subjects through electronic nose signals. *Comput Biol Med* 2022; **148**: 105913 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940164.

1412. Phillips CO, Syed Y, Parthalain NM, Zwiggelaar R, Claypole TC, Lewis KE. Machine learning methods on exhaled volatile organic compounds for distinguishing COPD patients from healthy controls. *J Breath Res* 2012; **6**(3): 036003 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759349.

1413. Melekoglu E, Kocabicak U, Ucar MK, Bilgin C, Bozkurt MR, Cunkas M. A new diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease using the photoplethysmography signal and hybrid artificial intelligence. *PeerJ Comput Sci* 2022; **8**: e1188 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37346306.

1414. Qu S, Feng E, Dong D, et al. Early screening of lung function by electrical impedance tomography in people with normal spirometry reveals unrecognized pathological features. *Nat Commun* 2025; **16**(1): 622 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39805822.

1415. Sun J, Liao X, Yan Y, et al. Detection and staging of chronic obstructive pulmonary disease using a computed tomography-based weakly supervised deep learning approach. *Eur Radiol* 2022; **32**(8): 5319-29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201409.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1416. Wu Q, Guo H, Li R, Han J. Deep learning and machine learning in CT-based COPD diagnosis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Med Inform* 2025; **196**: 105812 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39891985.

1417. Castro M, Papi A, Porsbjerg C, et al. Effect of dupilumab on exhaled nitric oxide, mucus plugs, and functional respiratory imaging in patients with type 2 asthma (VESTIGE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med* 2025; **13**(3): 208-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39947221.

1418. Luo Y, Hooshangnejad H, Ngwa W, Ding K. Opportunities and challenges in lung cancer care in the era of large language models and vision language models. *Transl Lung Cancer Res* 2025; **14**(5): 1830-47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40535072.

1419. Carrasco-Zanini J, Pietzner M, Davitte J, et al. Proteomic signatures improve risk prediction for common and rare diseases. *Nat Med* 2024; **30**(9): 2489-98 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39039249.

1420. Olvera N, Sanchez-Valle J, Nunez-Carpintero I, et al. Lung Tissue Multilayer Network Analysis Uncovers the Molecular Heterogeneity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; **210**(10): 1219-29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38626356.

1421. Zhu Y, Wang M, Gu XN, Wang C, Deng SM. Development and validation of the machine learning model for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease prediction based on inflammatory biomarkers. *Front Med (Lausanne)* 2025; **12**: 1616712 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40823588.

1422. Castaldi PJ, Boueiz A, Yun J, et al. Machine Learning Characterization of COPD Subtypes: Insights From the COPDGene Study. *Chest* 2020; **157**(5): 1147-57 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887283.

1423. Blankemeier L, Cohen JP, Kumar A, et al. Merlin: A Vision Language Foundation Model for 3D Computed Tomography. Springer Science and Business Media LLC; 2024.

1424. Evidence-Based Medicine Working G. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; **268**(17): 2420-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1404801.

1425. Khor YH, Poberezhets V, Buhr RG, et al. Assessment of Home-based Monitoring in Adults with Chronic Lung Disease: An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; **211**(2): 174-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39585746.

1426. Chen Z, Hao J, Sun H, Li M, Zhang Y, Qian Q. Applications of digital health technologies and artificial intelligence algorithms in COPD: systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak* 2025; **25**(1): 77 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39948530.

1427. Chamaon D, Sportel E, Elferink ECM, van der Palen J. Validation of an AI-Powered Smart Dry Powder Inhaler (RS01X) for Asthma and COPD in a Clinical Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2025; **20**: 811-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40161395.

1428. Glyde HMG, Morgan C, Wilkinson TMA, Nabney IT, Dodd JW. Remote Patient Monitoring and Machine Learning in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Dual Systematic Literature Review and Narrative Synthesis. *J Med Internet Res* 2024; **26**: e52143 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39250789.

1429. Spielmanns M, Gloeckl R, Jarosch I, et al. Using a smartphone application maintains physical activity following pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2023; **78**(5): 442-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35450945.

1430. Rubio O, Vila M, Escobar M, Agusti A, en representacion del grupo J. How could artificial intelligence improve patient experience in the ambulatory setting? Reflections from the JANUS group. *Med Clin (Barc)* 2025; **164**(4): 190-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39581803.

1431. Ayers JW, Poliak A, Dredze M, et al. Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med* 2023; **183**(6): 589-96 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37115527.

1432. Smith LA, Oakden-Rayner L, Bird A, et al. Machine learning and deep learning predictive models for long-term prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health* 2023; **5**(12): e872-e81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38000872.

1433. Singh D, Hurst JR, Martinez FJ, et al. Predictive modeling of COPD exacerbation rates using baseline risk factors. *Ther Adv Respir Dis* 2022; **16**: 17534666221107314 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35815359.

1434. Bourbeau J, Nault D, Sedeno M. Action Plan from the Living Well with COPD series 2005. Available at https://www.livingwellwithcopd.com/en/copd-treatment.html [accessed Oct 2025].

1435. Janjua S, Pike KC, Carr R, Coles A, Fortescue R, Batavia M. Interventions to improve adherence to pharmacological therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **9**(9): CD013381 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34496032.

1436. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **1**(1): CD013040 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33511633.

1437. Schrijver J, Lenferink A, Brusse-Keizer M, et al. Self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **1**(1): CD002990 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35001366.

1438. Kermelly SB, Bourbeau J. eHealth in Self-Managing at a Distance Patients with COPD. *Life (Basel)* 2022; **12**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35743804.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1439. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **2003**(2): CD002999 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804448.

1440. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **3**(3): CD008286 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009521.

1441. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician* 2006; **74**(2): 262- 71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16883923.

1442. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking Cessation: information for specialists. Rockville, MD; 1996.

1443. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017; **91**(4): 1565-94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699443.

1444. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **382**(9905): 1629-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24029165.

1445. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT. *Health Technol Assess* 2019; **23**(43): 1-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434605.

1446. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, Unger JB, Galimov A. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev* 2022; **31**(163): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35321930.

1447. Morphett K, Fraser D, Borland R, et al. A Pragmatic Randomized Comparative Trial of e-Cigarettes and Other Nicotine Products for Quitting or Long-Term Substitution in Smokers. *Nicotine Tob Res* 2022; **24**(7): 1079-88 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34929031.

1448. Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(1): 54-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515173.

1449. Malvi A, Khatib MN, Ganesan S, et al. Assessing the impact of electronic nicotine delivery systems on chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2025; **241**: 108059 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40157397.

1450. Shabil M, Malvi A, Khatib MN, et al. Association of electronic cigarette use and risk of COPD: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2025; **35**(1): 31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40624045.

1451. He T, Oks M, Esposito M, Steinberg H, Makaryus M. "Tree-in-Bloom": Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14**(3): 468-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248584.

1452. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; **381**(15): 1486-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491070.

1453. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med* 2020; **382**(10): 903-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491072.

1454. Centers for Disease Control and Prevention; U.S. Department of Health & Human Services. Outbreak of Lung Injury Associated with E-Cigarette Use, or Vaping https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung- disease.html [accessed Oct 2025].

1455. Allbright K, Villandre J, Crotty Alexander LE, et al. The paradox of the safer cigarette: understanding the pulmonary effects of electronic cigarettes. *Eur Respir J* 2024; **63**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38609098.

1456. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; **382**(8): 697-705 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860793.

1457. Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax* 2016; **71**(12): 1119-29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558745.

1458. Higham A, Bostock D, Booth G, Dungwa JV, Singh D. The effect of electronic cigarette and tobacco smoke exposure on COPD bronchial epithelial cell inflammatory responses. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 989-1000 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615835.

1459. Higham A, Rattray NJ, Dewhurst JA, et al. Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses. *Respir Res* 2016; **17**(1): 56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184092.

1460. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015; **10**(2): e0116732 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25658421.

1461. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, et al. E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(4): 492-501 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053025.

1462. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; **366**: l5275 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570493.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1463. Xie W, Kathuria H, Galiatsatos P, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Incident Respiratory Conditions Among US Adults From 2013 to 2018. *JAMA Netw Open* 2020; **3**(11): e2020816 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180127.

1464. Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, et al. Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *J Gen Intern Med* 2017; **32**(12): 1315-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884423.

1465. Li J, Hui X, Fu J, Ahmed MM, Yao L, Yang K. Electronic cigarettes versus nicotine-replacement therapy for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Tob Induc Dis* 2022; **20**: 90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36339933.

1466. Glantz SA, Nguyen N, Oliveira da Silva AL. Population-Based Disease Odds for E-Cigarettes and Dual Use versus Cigarettes. *NEJM Evid* 2024; **3**(3): EVIDoa2300229 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38411454.

1467. Jimenez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Cicero Guerrero A, Mayayo Ulibarri M, Cristobal Fernandez M, Lopez Gonzalez G. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine Tob Res* 2012; **14**(9): 1035-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22345320.

1468. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; **320**(7245): 1297-303 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10807619.

1469. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV_1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; **272**(19): 1497-505 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966841.

1470. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; **340**(25): 1948-53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379018.

1471. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**(9167): 1819-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359405.

1472. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **203**(6): 689-98 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966751.

1473. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 832-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15218994.

1474. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; **130**(3): 647-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963658.

1475. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(3): 624-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3202416.

1476. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; **5**(6): 659-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1628722.

1477. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; **297**(6662): 1506-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3147048.

1478. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; **139**(5): 1188-91 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2523681.

1479. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; **4**(4): 415-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1830277.

1480. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; **138**(4): 850-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2462383.

1481. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med* 2012; **106**(7): 970-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22498110.

1482. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol* 2014; **54**(11): 1214-20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24895108.

1483. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol-- the FDA's review. *N Engl J Med* 2011; **365**(24): 2247-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22168640.

1484. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; **86**(4): 317-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448587.

1485. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; **91**(6): 804-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3556051.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1486. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 10.1002/14651858.CD001495(4): CD001495 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519559.

1487. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; **107**(6): 848-53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490225.

1488. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013**(10): CD010177 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127118.

1489. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; **13**: 26 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617268.

1490. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **1**(1): CD010139 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575340.

1491. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; **9**: 697-714 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25045258.

1492. Kempsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenatate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; **26**(2): 256-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23232038.

1493. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; **98**(4): 811-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2209135.

1494. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; **14**(6): 744-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325299.

1495. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(3): 1028-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471636.

1496. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; **12**(5): 484-93 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25692310.

1497. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; **65**(6): 473-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20522841.

1498. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; **8**(4): 479-501 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109098.

1499. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.

1500. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2006**(3): CD006101 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856113.

1501. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012; **40**(4): 830-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441743.

1502. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2014**(7): CD009285 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046211.

1503. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2022; **31**(164): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508331.

1504. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; **3**(1): 127-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18488436.

1505. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; **127**(3): 809-17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15764761.

1506. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **364**(12): 1093-103 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428765.

1507. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(7): 524-33 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461613.

1508. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; **16**(2): 97-105 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20019615.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1509. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; **64**(6-7): 457-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069510.

1510. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; **130**(6): 1695-703 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17166984.

1511. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(3): 333-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153966.

1512. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1097-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843240.

1513. Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**(3): 606-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520322.

1514. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet* 1984; **2**(8404): 691 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6147708.

1515. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgrad Med J* 1992; **68**(796): 132-3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1533281.

1516. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; **23**(4): 884-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8161065.

1517. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; **9**(2): 311-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3292130.

1518. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; **48**(3): 227-32 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8497820.

1519. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; **9**(2): 325-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3292131.

1520. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2002**(4): CD003902 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519617.

1521. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; **119**(6): 1661-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11399688.

1522. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2- agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; **33**(2): 152-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17724534.

1523. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; **150**(1): 123-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107490.

1524. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; **11**(5): 603-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916334.

1525. Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; **320**(15): 1548-59 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326124.

1526. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCS randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; **57**(6): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334939.

1527. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; **23**(4): 257-67 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381630.

1528. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; **57**: 101802 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31096036.

1529. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; **65**(5): 354-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9782217.

1530. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; **6**(1): 17-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229704.

1531. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2- agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015**(10): CD008989 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490945.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1532. Halpin DMG, Rothnie KJ, Banks V, et al. Comparative Adherence and Persistence of Single- and Multiple-Inhaler Triple Therapies Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an English Real-World Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 2417-29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185170.

1533. Beeh KM, Claussen J, Shah D, et al. Cost-Effectiveness of Single-Inhaler Versus Multiple-Inhaler Triple Therapy in COPD: A German Healthcare Perspective. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2025; **20**: 2011-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40551758.

1534. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; **21**(1): 101-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22222945.

1535. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; **43**(6): 1599-609 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176997.

1536. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; **109**(10): 1312-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320402.

1537. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; **16**(1): 92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233481.

1538. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; **152**(6): 1169-78 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720336.

1539. Vogelmeier CF, Kerwin EM, Bjermer LH, et al. Impact of baseline COPD symptom severity on the benefit from dual versus mono-bronchodilators: an analysis of the EMAX randomised controlled trial. *Ther Adv Respir Dis* 2020; **14**: 1753466620968500 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167780.

1540. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(9): 1068-79 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177074.

1541. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 3329-39 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29200840.

1542. 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. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(3): 199-209 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429126.

1543. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; **6**(5): 337-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605624.

1544. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; **374**(23): 2222-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181606.

1545. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest* 2019; **155**(6): 1158-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922950.

1546. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; **12**(7): 543-59 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23977698.

1547. Boardman C, Chachi L, Gavrila A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; **29**(2): 129-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218650.

1548. Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ Open* 2020; **10**(4): e037509 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300001.

1549. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012**(7): CD002991 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786484.

1550. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(1): 47-55 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737971.

1551. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2020; **55**(2): 1901720 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31744837.

1552. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long- acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012**(9): CD006829 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972099.

1553. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2013**(8): CD006826 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990350.

1554. Beech AS, Lea S, Kolsum U, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. *Respir Res* 2020; **21**(1): 289 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131502.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1555. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**(9): 1078-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31922913.

1556. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(9): 1189-97 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28278391.

1557. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(5): 390-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27066739.

1558. Leitao Filho FS, Takiguchi H, Akata K, et al. Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta(2)-Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM). *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204**(10): 1143-52 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464242.

1559. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; **1**(3): 210-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429127.

1560. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; **12**(1): 27-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25490706.

1561. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; **131**: 27-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947039.

1562 Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(9): 731-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460163.

1563 Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; **19**(6): 1058-63 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108857.

1564 Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; **136**(6): 1456-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581353.

1565 Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; **66**(8): 699-708 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21602540.

1566 Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; **116**(4): 652-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243828.

1567 Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; **68**(3): 256-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22781123.

1568 Dong YH, Chang CH, Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; **145**(6): 1286-97 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504044.

1569 Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; **22**(1): 92-100 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23135217.

1570 Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 2207-17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527869.

1571 Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**(8): 741-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644045.

1572 Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; **63**(7): 592-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18245142.

1573 Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; **106**(3): 382-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975275.

1574 Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; **106**(1): 91-101 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22040533.

1575 Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; **70**(6): 519-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841237.

1576 Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(4): 438-46 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375647.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1577 Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; **13**(1): 1- 10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451734.

1578 Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2- agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **388**(10048): 963-73 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27598678.

1579 Bardsley S, Criner GJ, Halpin DMG, et al. Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus dual therapy in current and former smokers with COPD: IMPACT trial post hoc analysis. *Respir Med* 2022; **205**: 107040 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36470149.

1580 Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2018; **52**(6): 1801230 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209195.

1581 Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**(12): 1508-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162970.

1582 Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; **103**(7): 975-94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372037.

1583 Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2014**(9): CD001288 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178099.

1584. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; **109**(5): 1156-62 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625660.

1585 Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(1): 174-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10903238.

1586 Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; **163**(1): 53-67 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21232047.

1587 Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374**(9691): 685-94 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716960.

1588 Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; **374**(9691): 695-703 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716961.

1589 Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **11**(11): CD002309 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190161.

1590 Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; **2**(5258): 979-85 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13894512.

1591 Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; **1**(5169): 297-303 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13824401.

1592 Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969; **4**(5678): 265-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4899454.

1593 Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10.1002/14651858.CD009764.pub2(11): CD009764 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24288145.

1594 Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; **10**(3): e0121257 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812085.

1595 Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(11): 1139-47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18723437.

1596 Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(5): 361-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24746000.

1597 Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; **11**(1): 10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20109213.

1598 Allinson JP, Vlies BH, Brill SE, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Long-Term Doxycycline Therapy on Exacerbation Rate in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(5): 549-58 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37450935.

1599 Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta- analysis. *Eur Respir Rev* 2015; **24**(137): 451-61 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324807.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1600 Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10.1002/14651858.CD001287.pub5(7): CD001287 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222376.

1601 Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; **50**(4): PA675 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025888.

1602 Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N- acetylcysteine. *Respir Res* 2019; **20**(1): 104 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133026.

1603 Zhou Y, Wu F, Shi Z, et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on exacerbations and lung function in patients with mild-to-moderate COPD: a double-blind, parallel group, multicentre randomised clinical trial. *Nat Commun* 2024; **15**(1): 8468 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39349461.

1604 Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **5**(5): CD001287 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107966.

1605 Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(4): 406-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364283.

1606 Singh D, Lea S, Mathioudakis AG. Inhaled Phosphodiesterase Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs* 2021; **81**(16): 1821-30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34731461.

1607 Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; **381**(11): 1023-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112385.

1608 Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; **193**(4): 477-86 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972156.

1609. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; **22**(3): 829-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461616.

1610 Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**(9): 926-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17290043.

1611 Fraser A, Poole P. Immunostimulants versus placebo for preventing exacerbations in adults with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **11**(11): CD013343 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36373977.

1612 Devereux G, Cotton S, Nath M, et al. Bisoprolol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at High Risk of Exacerbation: The BICS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024; **332**(6): 462-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38762800.

1613 Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; **370**(23): 2201-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836125.

1614 Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; **70**(1): 33-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349333.

1615 Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; **156**(2): 105-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250141.

1616 World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action (2003) [edited by Eduardo Sabaté]. Online document available at https://iris.who.int/items/bf8058c0-03b2-4b47-838f-5534849927fb [accessed Oct 2025].

1617 Chen R, Gao Y, Wang H, Shang H, Xuan J. Association Between Adherence to Maintenance Medication in Patients with COPD and Acute Exacerbation Occurrence and Cost in China: A Retrospective Cohort Database Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 963-71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440108.

1618 Chrystyn H, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med* 2014; **108**(2): 358-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24209768.

1619 Ierodiakonou D, Sifaki-Pistolla D, Kampouraki M, et al. Adherence to inhalers and comorbidities in COPD patients. A cross-sectional primary care study from Greece. *BMC Pulm Med* 2020; **20**(1): 253 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977779.

1620 Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, et al. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *J Gen Intern Med* 2015; **30**(1): 51-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245885.

1621 Moreira ATA, Pinto CR, Lemos ACM, Assuncao-Costa L, Souza GS, Martins Netto E. Evidence of the association between adherence to treatment and mortality among patients with COPD monitored at a public disease management program in Brazil. *J Bras Pneumol* 2021; **48**(1): e20210120 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909924.

1622 van Boven JF, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med* 2014; **108**(1): 103-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24070566.

1623 van Boven JF, Tommelein E, Boussery K, et al. Improving inhaler adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-effectiveness analysis. *Respir Res* 2014; **15**(1): 66 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929799.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1624 Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; **64**(11): 939-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703830.

1625 Wisniewski D, Porzezinska M, Gruchala-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Slominski JM, Jassem E. Factors influencing adherence to treatment in COPD patients and its relationship with disease exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; **82**(2): 96-104 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615193.

1626 Kim JA, Lim MK, Kim K, Park J, Rhee CK. Adherence to Inhaled Medications and its Effect on Healthcare Utilization and Costs Among High-Grade Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Drug Investig* 2018; **38**(4): 333-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209982.

1627 Moradkhani B, Mollazadeh S, Niloofar P, Bashiri A, Oghazian MB. Association between medication adherence and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharm Health Care Sci* 2021; **7**(1): 40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775992.

1628 Bhattarai B, Walpola R, Mey A, Anoopkumar-Dukie S, Khan S. Barriers and Strategies for Improving Medication Adherence Among People Living With COPD: A Systematic Review. *Respir Care* 2020; **65**(11): 1738-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576706.

1629 Unni EJ, Gupta S, Sternbach N. Using the Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale) in asthma and chronic obstructive pulmonary disease to determine the extent and identify the reasons for non-adherence. *Respir Med* 2021; **179**: 106337 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33639405.

1630 Jarab AS, Mukattash TL. Exploring variables associated with medication non-adherence in patients with COPD. *Int J Clin Pharm* 2019; **41**(5): 1202-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31468254.

1631. Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. *PLoS One* 2017; **12**(11): e0186777 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140978.

1632 Ngo CQ, Phan DM, Vu GV, et al. Inhaler Technique and Adherence to Inhaled Medications among Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health* 2019; **16**(2): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634631.

1633 Shrestha R, Pant A, Shakya Shrestha S, Shrestha B, Gurung RB, Karmacharya BM. A Cross-Sectional Study of Medication Adherence Pattern and Factors Affecting the Adherence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2015; **13**(49): 64-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620752.

1634 Rand CS. I took the medicine like you told me, doctor: Self-report of adherence with medical regimens. In: Stone A, ed. The science of self-report: implications for research and practice. Mahway, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2000: 257-76.

1635 DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; **42**(3): 200-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076819.

1636 Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008; **63**(9): 831-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728206.

1637 Swiatoniowska N, Chabowski M, Polanski J, Mazur G, Jankowska-Polanska B. Adherence to Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol* 2020; **1271**: 37-47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016912.

1638 Le TT, Bjarnadottir M, Qato DM, Magder L, Zafari Z, Simoni-Wastila L. Prediction of treatment nonadherence among older adults with chronic obstructive pulmonary disease using Medicare real-world data. *J Manag Care Spec Pharm* 2022; **28**(6): 631-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35621722.

1639 Tottenborg SS, Lange P, Johnsen SP, Nielsen H, Ingebrigtsen TS, Thomsen RW. Socioeconomic inequalities in adherence to inhaled maintenance medications and clinical prognosis of COPD. *Respir Med* 2016; **119**: 160-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692139.

1640 Tabyshova A, Sooronbaev T, Akylbekov A, et al. Medication availability and economic barriers to adherence in asthma and COPD patients in low-resource settings. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022; **32**(1): 20 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35637220.

1641 Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Costello RW, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; **12**: 59-71 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053517.

1642 Ammous O, Kampo R, Wollsching-Strobel M, et al. Adherence-enhancing interventions for pharmacological and oxygen therapy in patients with COPD: a systematic review and component network meta-analyses. *Eur Respir Rev* 2024; **33**(173): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39231596.

1643 Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; **94**(3): 279-87 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10783940.

1644 Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; **6**(3): 177-84 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19811373.

1645 The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV_1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**(1): 49-59 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655706.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1646 Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(5 Pt 1): 1468-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556107.

1647 Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; **33**(6): 1345-53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196813.

1648 McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med* 2017; **5**(1): 51-60 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916480.

1649 Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 1745-56 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536086.

1650 Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(3): 246-59 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960536.

1651 Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016; **3**(3): 668-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848891.

1652 Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline-A Multinational Registry Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208**(9): 964-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37624745.

1653 Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease--a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; **25**(3): 209-18 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21806417.

1654. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; **347**(8999): 436-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618485.

1655 Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; **42**(4): 982-92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429918.

1656 Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(4): 293-300 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24717626.

1657 Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987; **42**(11): 843-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3424265.

1658 Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; **59**(11): 992-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516478.

1659 Alghamdi SM, Alsulayyim AS, Alasmari AM, et al. Oscillatory positive expiratory pressure therapy in COPD (O-COPD): a randomised controlled trial. *Thorax* 2023; **78**(2): 136-43 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948418.

1660 Coppolo DP, Schloss J, Suggett JA, Mitchell JP. Non-Pharmaceutical Techniques for Obstructive Airway Clearance Focusing on the Role of Oscillating Positive Expiratory Pressure (OPEP): A Narrative Review. *Pulm Ther* 2022; **8**(1): 1-41 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34860355.

1661 Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med* 2005; **99**(1): 27-31 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15672845.

1662 Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2011; **105**(12): 1831-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018993.

1663 Clarke SW, Lopez-Vidriero MT, Pavia D, Thomson ML. The effect of sodium 2-mercapto-ethane sulphonate and hypertonic saline aerosols on bronchial clearance in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol* 1979; **7**(1): 39-44 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/104724.

1664 Valderramas SR, Atallah AN. Effectiveness and safety of hypertonic saline inhalation combined with exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Care* 2009; **54**(3): 327-33 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245725.

1665 Zhang Y, Song A, Liu J, Dai J, Lin J. Therapeutic effect of nebulized hypertonic saline for muco-obstructive lung diseases: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Investig Med* 2021; **69**(3): 742-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272932.

1666 Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest* 2016; **149**(5): 1181-96 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923629.

1667 McGarvey L, Morice AH, Smith JA, et al. Effect of aclidinium bromide on cough and sputum symptoms in moderate-to- severe COPD in three phase III trials. *BMJ Open Respir Res* 2016; **3**(1): e000148 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28074135.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1668 Hasani A, Toms N, Agnew JE, Sarno M, Harrison AJ, Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. *Chest* 2004; **125**(5): 1726-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136383.

1669 Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2007; **30**(3): 472-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17504798.

1670 O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998; **113**(5): 1329-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9596315.

1671 Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2014**(5): CD001289 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789119.

1672 Ehre C, Rushton ZL, Wang B, et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Muco-obstructive Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; **199**(2): 171-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212240.

1673 Rowe SM, Jones I, Dransfield MT, et al. Efficacy and Safety of the CFTR Potentiator Icenticaftor (QBW251) in COPD: Results from a Phase 2 Randomized Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2399-409 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116455.

1674 Slebos DJ, Breen D, Coad J, et al. Safety and Histological Effect of Liquid Nitrogen Metered Spray Cryotherapy in the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **196**(10): 1351-2 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358989.

1675 Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012; **156**(10): 673-83 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22586006.

1676 Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhan MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax* 2014; **69**(9): 865-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718640.

1677 Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018; **51**(1): 1701612 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326333.

1678. Rose L, Istanboulian L, Carriere L, et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PIC COPD(+)): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018; **51**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326330.

1679 Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al. Effect of a Hospital-Initiated Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Patients Hospitalized With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **322**(14): 1371-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593271.

1680 Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(6): 672-80 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953637.

1681 Benzo R, McEvoy C. Effect of Health Coaching Delivered by a Respiratory Therapist or Nurse on Self-Management Abilities in Severe COPD: Analysis of a Large Randomized Study. *Respir Care* 2019; **64**(9): 1065-72 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30914491.

1682 Poot CC, Meijer E, Kruis AL, Smidt N, Chavannes NH, Honkoop PJ. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **9**(9): CD009437 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34495549.

1683 Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014; **349**: g5392 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25209620.

1684 Licskai C, Hussey A, Rowley V, et al. Quantifying sustained health system benefits of primary care -based integrated disease management for COPD: a 6-year interrupted time series study. *Thorax* 2024; **79**(8): 725-34 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38889973.

1685 Gregersen TL, Green A, Frausing E, Ringbaek T, Brondum E, Suppli Ulrik C. Do telemedical interventions improve quality of life in patients with COPD? A systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 809-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143872.

1686 Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, et al. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; **346**: f653 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23444424.

1687 Sarwar MR, McDonald VM, Abramson MJ, et al. Credentialed pharmacist-led home medicines reviews targeting treatable traits and their impact on health outcomes in people with chronic obstructive pulmonary disease: a pre- and post-intervention study. *Int J Clin Pharm* 2025; **47**(1): 157-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39466489.

1688 Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **171**(9): 972-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665324.

1689 Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; **44**(6): 1521-37 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359358.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1690 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; **61**(9): 772-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738033.

1691 Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002; **31**(2): 137-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11937477.

1692 Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016; **48**(1): 69-81 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103381.

1693 Robinson SA, Shimada SL, Quigley KS, Moy ML. A web-based physical activity intervention benefits persons with low self-efficacy in COPD: results from a randomized controlled trial. *J Behav Med* 2019; **42**(6): 1082-90 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980223.

1694 Nguyen HQ, Moy ML, Liu IA, et al. Effect of Physical Activity Coaching on Acute Care and Survival Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019; **2**(8): e199657 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418811.

1695 Wan ES, Kantorowski A, Polak M, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations. *Respir Med* 2020; **162**: 105878 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056676.

1696 Yang Y, Wei L, Wang S, et al. The effects of pursed lip breathing combined with diaphragmatic breathing on pulmonary function and exercise capacity in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Physiother Theory Pract* 2022; **38**(7): 847-57 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32808571.

1697 Song F, Ding K, Qi W, et al. Effects of Baduanjin Exercise on lung function and 6 min walk in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2024; **14**(1): 17788 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39090183.

1698 Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 3121-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27994451.

1699 Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(5): 669-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204863.

1700. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; **43**(7): 1334-59 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694556.

1701 Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest* 1996; **109**(5): 1169-75 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625662.

1702 Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; **145**(11): 816-25 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17146066.

1703 Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; **20**(1): 12-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12166558.

1704 Liu X, Fu C, Hu W, et al. The effect of Tai Chi on the pulmonary rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021; **10**(4): 3763-82 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894710.

1705 Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; **112**(2): 336-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9266866.

1706 Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**(3): 896-901 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10051269.

1707 Velloso M, do Nascimento NH, Gazzotti MR, Jardim JR. Evaluation of effects of shoulder girdle training on strength and performance of activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; **8**: 187-92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589685.

1708 Cardim AB, Marinho PE, Nascimento JF, Jr., Fuzari HK, Dornelas de Andrade A. Does Whole-Body Vibration Improve the Functional Exercise Capacity of Subjects With COPD? A Meta-Analysis. *Respir Care* 2016; **61**(11): 1552-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27651524.

1709 Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reychler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; **12**(7): 2178-88 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665262.

1710 Charususin N, Gosselink R, Decramer M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax* 2018; **73**(10): 942-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914940.

1711 Chuang HY, Chang HY, Fang YY, Guo SE. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised experimental study. *J Clin Nurs* 2017; **26**(23-24): 4830-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382660.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

1712 Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnoea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J* 2018; **51**(1): 1701107 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371379.

1713 McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015**(2): CD003793 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25705944.

1714 Dai S, Kwok CS. The impact of pulmonary rehabilitation on sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2025; **20**(6): e0318424 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40465766.

1715 Moecke DP, Zhu K, Gill J, et al. Safety and Efficacy of Inpatient Pulmonary Rehabilitation for Patients Hospitalized with an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analyses. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20**(2): 307-19 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36191273.

1716 Sahin H, Naz I, Varol Y, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? *Expert Rev Respir Med* 2016; **10**(5): 593-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954769.

1717 Stolz D, Boersma W, Blasi F, et al. Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin. *Chest* 2014; **146**(2): 328-38 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722847.

1718 Long-Term Oxygen Treatment Trial Research G, Albert RK, Au DH, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016; **375**(17): 1617-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783918.

1719 Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **2007**(2): CD005372 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443585.

1720 Pisani L, Fasano L, Corcione N, et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax* 2017; **72**(4): 373-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104830.

1721 Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, et al. High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2020; **100**(8): 1249-59 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329780.

1722 Carlucci A, Rossi V, Cirio S, et al. Portable High-Flow Nasal Oxygen during Walking in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Respiration* 2021; **100**(12): 1158-64 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261072.

1723. Jenkins AR, Burtin C, Camp PG, et al. Do pulmonary rehabilitation programmes improve outcomes in patients with COPD posthospital discharge for exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2024; **79**(5): 438-47 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38350731.

1724 Stefan MS, Pekow PS, Priya A, et al. Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **204**(9): 1015-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283694.

1725 Chen TA, Mao ST, Chen TT, Yeh YK, Chen KY, Tseng CH. Optimal Pulmonary Rehabilitation Program and Timing of Program Initiation for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Network Meta - Analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2025; **45**(5): 318-26 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40455963.

1726 Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; **349**: g4315 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25004917.

1727 Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, et al. Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 117-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021150.

1728 Coultas DB, Jackson BE, Russo R, et al. Home-based Physical Activity Coaching, Physical Activity, and Health Care Utilization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Self-Management Activation Research Trial Secondary Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**(4): 470-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283670.

1729 Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of pulmonary rehabilitation completion in the UK. *ERJ Open Res* 2021; **7**(1): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585658.

1730 Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017; **72**(1): 57-65 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27672116.

1731 Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; **149**(12): 869-78 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075206.

1732 Bourne S, DeVos R, North M, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; **7**(7): e014580 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716786.

1733 Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018; **73**(1): 29-36 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756402.

1734 Nolan CM, Kaliaraju D, Jones SE, et al. Home versus outpatient pulmonary rehabilitation in COPD: a propensity-matched cohort study. *Thorax* 2019; **74**(10): 996-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278173.

COPYRIGHT MATERIAL-DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

1735 Guell MR, Cejudo P, Ortega F, et al. Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(5): 622-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611807.

1736 Houchen-Wolloff L, Steiner MC. Pulmonary rehabilitation at a time of social distancing: prime time for tele- rehabilitation? *Thorax* 2020; **75**(6): 446-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398319.

1737 Holland AE, Malaguti C, Hoffman M, et al. Home-based or remote exercise testing in chronic respiratory disease, during the COVID-19 pandemic and beyond: A rapid review. *Chron Respir Dis* 2020; **17**: 1479973120952418 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840385.

1738 Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2018; **37**(1): 144-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866758.

1739 Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of deprivation on health care use, health care costs, and mortality in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1289-96 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719384.

1740 Gunay E, Kaymaz D, Selcuk NT, Ergun P, Sengul F, Demir N. Effect of nutritional status in individuals with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Respirology* 2013; **18**(8): 1217-22 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714353.

1741 Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2017; **36**(4): 1105-9 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496063.

1742 Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health- related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 215-26 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666102.

1743 Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013; **18**(4): 616-29 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432923.

1744 King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; **5**(4): 519-23 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453365.

1745. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**(4 Pt 1): 1239-45 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11029324.

1746 Schols A. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest* 2013; **144**(4): 1340-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081345.

1747 Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; **139**(6): 1435-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2658702.

1748 Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM, Jr., Criner GJ, National Emphysema Treatment Trial Research G. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(11): 1109-16 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22878279.

1749 Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001; **33**(7 Suppl): S662-70 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11462075.

1750 Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; **7**(10): 1793-7 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7828687.

1751 Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr* 2002; **21**(1): 1-14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11884007.

1752 Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**(4 Pt 1): 1268-74 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7551381.

1753 Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; **58**(9): 745-51 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12947128.

1754 Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr* 2004; **23**(5): 1184-92 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380912.

1755 van Wetering CR, Hoogendoorn M, Broekhuizen R, et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle - wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc* 2010; **11**(3): 179-87 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20188315.

1756 Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. *Clin Nutr* 2021; **40**(3): 1388-95 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921503.

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE



©2025、2026 全球慢性阻塞性肺疾病创议组织

请访问 GOLD 网站 **www.goldcopd.org**