慢性气道疾病的诊治专题

·综 述·

2017 版慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读

周丹阳，毛　山*
（南京市第一医院，南京医科大学附属南京医院呼吸科，南京 210006）

摘要：2017 版慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）综合参考近年来发表的重要文献，对慢性阻塞性肺疾病（COPD）的诊断、评估、稳定期与急性加重期的治疗做出了全面修订。该报告于 2016 年 11 月 16 日世界 COPD 日发布。本文针对 2017 版 GOLD 的临床核心内容做一解读。

关键词：慢性阻塞性肺疾病（COPD）；全球倡议；诊断；评估；治疗
中图分类号：R563；R974　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2018）01-0001-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.001

Interpretation of 2017 global updated initiative for chronic obstructive lung disease

ZHOU Dan-yang, MAO Shan*
（*Department of Respiratory, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China*）

Abstract: The 2017 global initiative for chronic obstructive pulmonary disease（GOLD） has been fully revised in the diagnosis, evaluation and management of chronic obstructive pulmonary disease（COPD） based on the updated comprehensive references. It was issued on November 16th 2016, which was world COPD day. This article interprets the key points of clinic issue in 2017 edition of GOLD reports.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease（COPD）; global initiative; diagnosis; evaluation; treatment

2016 年 11 月，慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）科学委员会对慢性阻塞性肺疾病（COPD）诊断、治疗及预防策略进行再次更新并发布（即 2017 版 GOLD）。第 1 版 GOLD 于 2001 年发布，2006 年和 2011 年分别根据已发表的研究进行了全面修订。2017 版的更新为近年来较大力度的一次更新，重点涵盖了 COPD 诊断、评估及治疗方案等核心内容[1]。2017 版 GOLD 共分为六章，去掉了附录中关于哮喘 COPD 重叠综合征部分。本文将对其重要更新内容进行简介和解读。

收稿日期：2017-09-22；**修回日期**：2017-11-27
作者简介：周丹阳，主治医师，研究方向：慢性气道炎症性疾病。
通信作者：毛　山，主任医师，研究方向：呼吸系统慢性病管理。
基金项目：南京市医学科技发展项目（编号：YKK16129）。

1　慢性阻塞性肺疾病的定义、诊断及发病机制

2017 版 GOLD 将 COPD 定义为一种可防治的常见疾病，其特征为“持续存在的呼吸道症状和气流受限，通常由有害颗粒或气体暴露引起和 /（或）肺泡异常而导致”，增加了“持续性呼吸道症状”，一方面有助于同哮喘鉴别，当患者因为呼吸道症状加重来医院就诊，临床需要判断是急性呼吸道疾病还是慢性呼吸道疾病的急性加重。另一方面，在流行病学调查中发现有一部分患者无明显呼吸道症状但存在气流受限，称之为“无症状 COPD”，对于这部分患者临床医生应仔细询问病史，以确定这些患者是真的“无症状”，还是因为活动后呼吸困难从而减少了活动强度而表现为假的“无症状”，从而有助于

COPD 的诊断、评估及制订个体化治疗方案。

肺功能检查仍然是诊断 COPD 的“金标准”，对高危人群应进行肺功能筛查，同时肺功能检查也是评估患者气流受限严重程度、随访评估的重要指标[2]。2017 版 GOLD 指出当吸入支气管扩张剂后，一秒钟用力呼气容积（FEV_1）与用力肺活量（FVC）比值＜ 70% 时，可判断患者存在气流受限。采用 FEV_1/FVC ＜ 70% 的固定比率可能导致老年患者的假阳性诊断和青年患者（＜ 45 岁）的假阴性诊断，而使用 FEV_1/FVC 的正常值下限（LLN）被认为可以避免该问题。但是 LLN 容易将处于最低端的 5% 的健康人群误判为异常患者。为了保证肺功能检查的可操作性与一致性，2017 版 GOLD 仍然推荐使用 FEV_1/FVC ＜ 70% 的固定比率，其导致的误诊和过度治疗的风险均可控制在有限的范围内。早期肺功能检查有助于早期识别 COPD 患者，并予以早期治疗，但是目前尚没有足够的证据支持在患者没有出现明显的呼吸道症状之前，肺功能筛查能显著改善患者的预后[3]。2017 版 GOLD 建议充分考虑人群的症状与危险因素去筛查甄别 COPD 患者，而不推荐对没有症状的人群进行肺功能筛查。在 COPD 诊断标准中，主要指征中增加了反复下呼吸道感染，风险因素中增加了宿主因素、先天性疾病等因素。

在 COPD 的发病机制方面 2017 版 GOLD 对 COPD 的炎性细胞进行了阐述。COPD 以外周气道、肺实质和肺血管中巨噬细胞增加、活化的中性粒细胞增加以及淋巴细胞增加为特征。部分患者也可能出现嗜酸性粒细胞、辅助性 T 细胞（Th）2 或 2 型固有淋巴细胞（ILC2）增加，尤其是当临床上存在 COPD 与哮喘重叠时。上述炎性细胞和上皮细胞及其他结构细胞共同释放多种炎性介质参与 COPD 的发病，增加了细支气管周围和间质纤维化：COPD 患者或无症状吸烟者中存在支气管纤维化和间质改变。吸烟者或 COPD 有气道炎症的患者会产生过量的生长因子。炎症可先于纤维化发生或气道壁反复损伤本身导致肌纤维组织过度增生，从而促进小气道气流受限的发生，最终导致闭塞，继发肺气肿[4]。

2 慢性阻塞性肺疾病的评估

2011 版 GOLD 就患者临床症状、肺功能分级、急性加重风险与合并症情况将 COPD 患者分为 A、B、C、D 四组，用于 COPD 患者的综合评估。然而在实际运用中，该评估系统仍存在局限性，比如肺功能检测虽能更好地预测 COPD 患者的病死率或者其他临床结局，但根据肺功能指导不同临床特征的患者选择合适的药物治疗则不精确。在 2017 版 GOLD 中，同时考虑了肺功能检查、患者症状和急性加重风险等因素，并将肺功能检查从 A、B、C、D 分组中单独列出，综合评估仅包含症状和急性加重史。因此，在评估过程中，根据患者肺功能决定气流受限严重度分为 GOLD 1 ～ 4 级，然后进行症状和急性加重史评价，将患者分为 A ～ D 组，这两部分内容均能反映症状负担和急性加重风险，用于指导治疗。这一评估方法有助于根据患者在特定时间的症状给予精准的治疗推荐。关于 COPD 评估新分组对 COPD 患者的临床指导效果，仍需要更多的研究来证实。

COPD 急性加重是一种严重影响患者生活质量甚至危及患者生命的状态。2017 版 GOLD 将 COPD 急性加重分为轻度（需使用短效支气管扩张剂）、中度［需使用短效支气管扩张剂＋抗生素和 /（或）口服糖皮及激素］、重度（需住院治疗或急诊就诊）。有研究发现血嗜酸性粒细胞（EOS）计数有可能作为预测 COPD 急性加重的生物标记物，指导 COPD 患者稳定期吸入型糖皮质激素（ICS）的个体化治疗[5-6]。但由于上述结果的研究方法和患者选择有差异，目前关于血 EOS 计数的价值仍存在争议，未来尚需开展前瞻性临床研究，进一步验证血 EOS 计数预测 ICS 疗效的作用，确定可用于临床实践的血 EOS 计数预测急性加重风险的临界值。

3 慢性阻塞性肺疾病预防和维持治疗的证据

2011 版 GOLD 增加了 COPD 预防策略的内容，并进一步强调 COPD 患者需要维持治疗，强调药物治疗选择遵循个体化治疗原则：应兼顾症状严重程

度、急性加重风险、药物的不良反应、合并症及药物的可及性和治疗费用、患者对药物的治疗反应、患者对吸入装置的偏好。

2017 版 GOLD 新增了支气管扩张剂茚达特罗、格隆溴铵吸入剂。研究显示，长效 β_2 受体激动剂（LABA）和长效抗胆碱能拮抗剂（LAMA）可显著改善肺功能、呼吸困难、健康状况，并减少急性加重的发作频率（A 类证据），LAMA 较 LABA 减少急性加重更有效（A 类证据），还可降低住院率（B 类证据）。与单用 LABA（茚达特罗）、单用 LAMA（格隆溴铵）相比，联合使用茚达特罗 - 格隆溴铵能更有效地改善 COPD 患者的肺功能、生活质量及呼吸困难症状 [7]。2017 版 GOLD 仍将 ICS 列为 COPD 治疗的重要抗炎药物，依然推荐 ICS 与 LABA 联合使用，可显著改善中重度 COPD 患者肺功能、健康状况与急性加重风险。研究证据表明，在 ICS/LABA 联合治疗的基础上，加用 LAMA，可以进一步改善患者肺功能、临床预后与急性加重风险。长期口服糖皮质激素有较多不良反应（A 类证据），无受益证据（C 类证据）。

2017 版 GOLD 强调了吸入技术治疗的重要性。吸入装置包括雾化吸入装置、无储物罐的定量吸入装置（MDI）、软雾吸入装置、呼吸驱动装置如呼吸驱动的 MDI、单剂量和多剂量干粉吸入装置（DPI）。研究显示，在出院的 COPD 患者中，干粉吸入器的正确使用率仅为 23%，吸入器的正确使用与 COPD 患者症状控制水平密切相关，可显著改善患者的治疗转归 [8]。2017 版 GOLD 建议选择吸入装置应个体化，根据评估、花费、处方以及患者的能力和喜好进行选择。当处方吸入装置时，必须提供指导，演示正确的吸入方法，确保吸入方法正确，每次随访均应检查患者持续正确应用吸入装置的情况。

在 2016 版 GOLD 的基础上 [9]，2017 版 GOLD 提供了更多非药物治疗 COPD 方案：如外科肺减容术、肺大疱切除术、肺移植、经支气管镜的介入治疗（包括活瓣、镍钛记忆合金）。现有证据显示，部分 COPD 患者（如极重度肺气肿患者）可能会从上述治疗中获得提高运动耐量、改善健康状况与肺功能等临床受益，但仍需更多研究证据的支持。

4　慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的管理

COPD 稳定期的管理策略主要基于个体症状评估和未来的急性加重风险。主要治疗目标是缓解症状和降低未来急性加重的发生风险。应倡导全民戒烟，且 COPD 稳定期管理不应仅限于药物治疗，还应辅以适当的非药物干预。

2017 版 GOLD 首次提出 COPD 治疗存在升 / 降阶梯治疗策略。既往认为 COPD 治疗一旦开始就应长期维持，故仅列出了初始治疗推荐，然而某些患者治疗后仍有持续症状，某些患者症状缓解需要减少治疗，因此推荐升 / 降阶梯治疗。2017 版 GOLD 的治疗推荐是基于已有的疗效和安全性研究结果，升阶梯治疗尚未进行验证，而降阶梯治疗仅局限于 ICS 的研究。A ～ D 组的治疗策略如下：

A 组：给予支气管扩张剂治疗，短效或长效支气管扩张剂均可，如果症状改善则维持治疗。B 组：初始治疗应给予长效支气管扩张剂，吸入长效支气管扩张剂要优于按需使用的短效支气管扩张剂，因此推荐使用。如果患者使用 1 种支气管扩张剂治疗后仍有持续呼吸困难症状，推荐联合使用 2 种支气管扩张剂治疗。对于重度呼吸困难患者，初始治疗建议联合使用 2 种支气管扩张剂。如果联合第 2 种支气管扩张剂后症状仍未改善，则推荐降阶梯治疗至 1 种支气管扩张剂。C 组：初始治疗为 1 种长效支气管扩张剂。有研究证实，LAMA 在预防急性加重方面优于 LABA，因此 C 组初始治疗推荐应用 LAMA。D 组：初始治疗推荐 LABA/LAMA 联合治疗，D 组患者 LABA/LAMA 联合治疗在预防急性加重和预后方面优于 LABA/ICS，且 D 组患者 ICS 治疗发生肺炎的风险增加。对于存在哮喘 COPD 重叠综合征及外周血 EOS 增多等患者，初始治疗以 LABA/ICS 作为首选。若 LAMA/LABA/ICS 仍无法控制急性加重，可考虑：①加用罗氟司特：针对

FEV_1 占预计值百分比＜ 50%、有慢性支气管炎，尤其是近 1 年至少有 1 次因急性加重住院的患者；②加用大环内酯类抗生素：应用阿奇霉素的证据最充足，在决策层面应考虑耐药菌发生的可能；③停用 ICS：研究表明在治疗无效且不良反应（包括肺炎）发生风险增加时撤除 ICS 不会带来额外风险 [10]。

同时 2017 版 GOLD 针对不同临床特征的 COPD 患者推荐了手术或者介入治疗方案，比如对于巨大肺大疱患者，推荐肺泡切除术；无叶间侧枝通气的不均匀肺气肿患者，推荐肺减容手术或者经支气管肺减容术。

5 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的管理

2017 版 GOLD 将 COPD 急性加重的定义修订为患者呼吸道症状急性恶化，需要额外治疗。急性加重可由多种因素诱发，最常见的原因为呼吸道感染。其治疗目标为最小化本次急性加重的影响，预防再次急性加重的发生。2017 版 GOLD 明确了 COPD 急性加重严重程度分类标准及治疗场所。并根据 COPD 急性加重的严重程度和基础疾病的严重程度，将患者分为门诊治疗和住院治疗。80% 的 COPD 急性加重患者可在门诊给予支气管扩张剂、糖皮质激素及抗生素治疗。对于需要住院的患者其严重程度分为 3 类：无呼吸衰竭、无意识改变；急性呼吸衰竭，但尚未危及生命；急性呼吸衰竭危及生命。

部分 COPD 急性加重患者表现为 EOS 增加，痰 EOS 与病毒感染易感性相关，痰 / 血 EOS 增加相关的急性加重对全身糖皮质激素更为敏感，如果血 EOS 水平较低，全身糖皮质激素对于急性加重的疗效欠佳。但目前对于 EOS 的研究仍存在争议，需要更多的前瞻性研究来验证这一假说以及相关阈值。对于细菌感染导致的 COPD 急性加重，推荐使用抗生素 5 ～ 7 d[11]。

2017 版 GOLD 明确提出在 COPD 急性加重患者出院前应尽早开始维持药物治疗。对于出院患者，2017 版 GOLD 细化了出院标准，对于患者的随访时间及随访评估内容做出了具体的安排。出院后应尽可能早期随访（1 个月内），可以降低急性加重相关的再住院率。进一步随访应在出院后 3 个月，确保患者恢复至稳定期，并评估患者的症状、肺功能。对反复发生的急性加重、住院需要经 CT 判断是否存在支气管扩张或肺气肿，同时评价患者是否存在合并症，并给予相应的治疗。

6 慢性阻塞性肺疾病的合并症

COPD 常合并其他疾病（合并症），对预后有显著影响。在前期基础上新描述如下并发症：①外周血管疾病 (PAD)，PAD 是下肢动脉粥样硬化过程导致动脉闭塞，通常伴有动脉粥样硬化性心脏病，在不同严重程度的 COPD 患者中有 8.8% 存在 PAD，对照组仅为 1.8%。PAD 对 COPD 患者功能活动和生活质量有显著影响，应注意这些患者血管事件的发生风险并全面认识其功能损害 [12]。②增加了 COPD 合并睡眠呼吸暂停综合征（重叠综合征）。通常是指 2 种疾病发生于同一患者，这些患者较 COPD 和睡眠呼吸暂停患者预后更差，在睡眠时出现更频繁的血氧下降，并且睡眠中出现低氧血症和高碳酸血症的时间更长，会出现更严重的低氧血症和更频繁的心律失常，更易进展为日间肺动脉高压。

越来越多的老年人存在多种合并症，而这些患者多数存在 COPD，表现的症状和体征比较复杂，往往因其在稳定期和急性期的多种病因所致。治疗方面，COPD 应按照常规治疗，但目前的临床研究所纳入的患者均是除外其他合并症的患者，而且由于存在合并症的患者服用的药物种类很多，因此药物治疗尽量越简单越好 [13]。

7 小结

2017 版 GOLD 较既往版本在不同章节中均进行了较全面的阐述，对于 COPD 的诊断、评估及治疗做出了新的更新，系近年来更新幅度较大的一次修订。这有助于规范 COPD 的诊断和治疗。2017 版 GOLD 新列出了供参考的治疗方案线路图，但目前中国没有双重长效支气管扩张剂药物可供临床使用，未来这类药物在中国患者中的临床治疗效果值得期

待和验证。其次，此次指南提出的升 / 降阶梯治疗策略与临床实践相一致，但与哮喘的升 / 降阶梯策略存在哪些区别以及其应用的时间长度仍需进行评价。最后应重新认识肺功能检查在 COPD 诊断、评估、在药物治疗中的指导意义及随访中的意义，这些问题尚不明确，均需进一步思考。未来如何精准地进行 COPD 个体化治疗仍需进一步研究。随着我国开展慢性病管理，在 COPD 的危险因素、发病机制、早期诊断、早期干预、社区筛查、戒烟、急性加重、感染、合并症等方面进行更为深入的研究，相信未来会有更多的研究证据写入 GOLD 中。

参考文献：

[1] The global initiative for chronic obstructive lung disease. GOLD 2017 global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report[EB/OL]. (2016-11-16)[2017-01-03]. http://www.goldcopd.org.

[2] 郑劲平. 慢性阻塞性肺疾病的肺功能检查中 FEV_1 与 IC 的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(S1): 1-4.

[3] Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, *et al*. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US preventive services task force recommendation statement[J]. J Am Med Assoc, 2016, 315(13): 1372-1377.

[4] Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16-27.

[5] Han MK, Muellerova H, Curran-Everet D, *et al*. GOLD 2011 disease severity classifcation in COPD gene: a prospective cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1(1): 43-50.

[6] 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[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(5): 390-398.

[7] Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, *et al*. Indacaterol glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD[J]. N Engl J Med, 2016, 374(23): 2222-2234.

[8] Sulaiman I, Cushen B, Greene G, *et al*. Objective assessment of adherence to inhalers by patients chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(10): 1333-1343.

[9] 宋琳, 韩锋锋. 2016 年版 GOLD 慢性阻塞性肺疾病全球倡议解读[J]. 世界临床药物, 2016, 37(7): 437-440.

[10] Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, *et al*. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting β_2-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND). A randomized clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(5): 559-567.

[11] 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[J]. Int J Antimicrob Agents, 2001, 18(6): 503-512.

[12] Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, *et al*. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with COPD in the COSYCONET study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(2): 189-197.

[13] National institute for health and care excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management, in press [EB/OL]. (2016-08-01)[2016-12-09]. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0704/documents.

（责任编辑：王　佳）

《世界临床药物》公众微博、微信号

公众微博
weibo.com/sjlcyw

公众微信
微信号:wcd-wcd