

2015年更新版 GOLD 慢性阻塞性肺疾病 诊断、治疗和预防的全球策略简介

陈亚红¹ 摘译, 王辰² 点评 (1. 北京大学第三医院 呼吸与危重症医学科, 北京 100191; 2. 中日医院, 北京 100029)

1998年慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)全球倡议(GOLD)启动,其目标是根据已发表的最佳研究结果制订慢阻肺的管理推荐。第1版慢阻肺诊断、治疗和预防的全球策略于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。GOLD 2011修订版^[1]的修订于2013年1月^[2]和2014年1月^[3]发布,第3次修订于2015年1月发布。自2014年1月至12月,新检索出的312篇研究中31篇被认为对GOLD 2015更新版产生影响。基于这些最新研究,GOLD 2015更新版于2015年1月发布于GOLD网站(www.goldcopd.org)^[4]。与GOLD 2014版相比,GOLD 2015更新版仅在原基础上对部分内容进行了修改和增加,本文对其更新部分进行简介和解读。

1 慢阻肺综合病情评估方法对临床实践的指导价值

自2011年11月提出慢阻肺综合病情评估方法后,许多研究利用现有的数据库资料进行分析,开始关注GOLD分类系统的实用性/相关性。GOLD 2015更新版前言部分采用表格总结了这些研究的主要观察结果及引用的参考文献^[4],主要内容如下:

(1)目前症状评价采用两种方法,即改良版英国医学研究会呼吸问卷(mMRC)和慢阻肺患者自我评估测试(CAT)问卷。不同的症状评价方法会影响患者分组,存在不一致的情况,因此自GOLD 2014版开始指出mMRC仅反映患者呼吸困难症状,CAT则反映综合症状,临床上尽量选择CAT,但若

患者只有呼吸困难症状,则可采用mMRC进行评价。

(2)患者来源不同,病情分布不同。如美国COPD gene、西班牙Cocomics、欧美ECLIPSE研究患者来自于医院,以症状多、高风险的D组患者最多;丹麦哥本哈根研究患者来自于社区,以症状轻、低风险的A组患者最多。但不论是来自于社区,还是医院,C组患者比例均为最少。

(3)A~D分组除定义、并发症不同外,在临床、功能、影像和生物学特征方面均存在差异,进一步表明慢阻肺患者表型多样性。

(4)ECLIPSE研究表明B组患者并发症和持续全身炎症反应的比例最高。

(5)新病情评估分组与患者运动能力相关。

(6)ECLIPSE研究表明各组分布并不是一成不变,经过3年随访,A组和D组患者相对稳定,而B组和C组患者变异较大。

(7)新病情评估分组能够预测急性加重发生,A~D组依次增加。

(8)不同研究对病死率的预测结果不一致。共引用4篇研究,发现A~D分组可以同肺功能严重程度分级一样预测病死率,A组最低,D组最高;也有研究发现A~D分组预测病死率低于BODE或既往肺功能分级。

(9)B组患者病死率和住院率始终与C组相似。

(10)采用新的病情评估分组方法,全科医师对患者的处方更恰当。

(11) 一项在欧洲5个国家和美国进行的真实世界的观察性研究发现,急性加重低风险患者会经常不恰当地应用吸入糖皮质激素(ICS)和支气管扩张剂治疗。

相对于既往仅依据肺功能评价慢阻肺严重程度而言,新病情评估分组具有重要的临床意义,有助于认识慢阻肺的异质性,但仍存在一定的问题,如慢阻肺的综合评估需包括并发症,但在A~D分组的评价中未包括并发症和全身炎性水平。B组患者预后与C组相似,但其治疗方面却仅包括支气管扩张剂,是否需要加用抗炎药物?评价未来风险有两种方法,二者存在不一致的情况,仅满足肺功能下降的患者与存在急性加重频率增加的患者比较,是否应采取不同的治疗策略?这些问题均有待于进一步研究。目前我国尚缺少大样本的研究资料,希望今后通过慢阻肺注册登记研究方法对真实世界的慢阻肺患者进行研究来解决上述问题。

2 慢阻肺稳定期的治疗

慢阻肺稳定期的治疗策略是围绕治疗目标制定的,有效的治疗策略应达到短期目标和长期目标,短期目标即缓解患者症状、改善运动耐力及健康状况;长期目标即防止疾病进展、预防和治疗急性加重、降低病死率。GOLD 2015 更新版围绕预防慢阻肺急性加重的药物提出了很多新的思考,如慢阻肺的治疗需采取个体化治疗策略。

2.1 适宜慢阻肺患者的激素阶梯治疗或可施行

目前不主张慢阻肺患者单独采用ICS治疗,多与长效支气管扩张剂,如 β 受体激动剂联合使用,依照GOLD指南,在第一秒用力呼气量(FEV_1) $< 60\%$ 预计值的慢阻肺患者中,ICS能改善患者症状,提高生活质量,降低急性加重频率(A类证据),目前推荐C级和D级患者使用。由于ICS存在一定不良反应,尤其是近年来报道ICS可导致肺炎发生风险增加。GOLD 2014版中提到,部分患者突然停用ICS,只剩一种长效支气管扩张剂保护时可能导致慢阻肺急性加重的发生。GOLD 2015更新版在第3章治疗策略——ICS中新增加引用1篇发表于2014年《新英格兰医学杂志》的文献^[5],也被称为WISDOM研究。该研究结果显示,重度

以上稳定期慢阻肺患者分别接受噻托溴铵、沙美特罗和氟替卡松(1000 $\mu\text{g}/\text{d}$)三药联合吸入治疗6周后,在12周内逐渐停用氟替卡松,以沙美特罗和噻托溴铵双重支气管扩张剂做后盾,不会增加中重度慢阻肺急性发作风险,说明慢阻肺药物治疗的基石是支气管扩张剂。但肺功能会出现一定程度的下降, FEV_1 降低(38~43 ml)对于长期治疗有无显著影响尚未明确。该研究结果为临床重度以上慢阻肺稳定期患者能否从三药联合治疗减为二药联合治疗提供证据支持。对于ICS有顾虑的患者或预计出现不良反应的患者,可考虑在3~4个月内逐步停用激素,但需同时应用两种长效支气管扩张剂,1年内预后无显著影响。然而,本研究并未根据表型分组,非重叠综合征患者停用激素的顾虑可能更小。本研究为慢阻肺稳定期患者糖皮质激素阶梯治疗策略提供依据,今后的研究将着力于发现简便实用的指标,用于鉴别哪些患者能够安全地撤除糖皮质激素(降阶梯),哪些患者更能从糖皮质激素获益(升阶梯)。因此,在慢阻肺治疗中如何均衡保留与撤除糖皮质激素的利弊,还需综合考虑,仔细斟酌。

2.2 国际舞台上的中国好声音——N-乙酰半胱氨酸(NAC)预防慢阻肺急性加重

GOLD 2014版共收录4篇中国的临床研究,GOLD 2015更新版新增加1篇,标志着中国的慢阻肺研究逐渐迈入国际舞台,这也是继羧甲司坦的PEACE研究后,我国的临床研究再次作为循证医学证据被GOLD引用。

慢阻肺发病过程中,炎症性和氧化应激水平增加,NAC具有抗炎和抗氧化作用,可作为慢阻肺的治疗药物。GOLD 2015更新版在第3章治疗策略——黏液溶解剂中新增加引用1篇广州呼吸疾病研究所郑劲平等^[6]发表于2014年《柳叶刀·呼吸医学杂志》的文献,结果表明,我国中重度慢阻肺患者长期使用NAC 600 mg,2次/天,可预防急性加重,对中度慢阻肺患者尤其明显。该研究是迄今为止NAC在慢阻肺长期应用以来最大的一项前瞻性、分层-随机化、双盲、安慰剂平行对照、多中心研究的临床试验,简称PANTHEON研究。该研究纳入我国34家医院的1297例40~80岁中重度慢阻肺患者,根据ICS的使用情况,1006例患

者被随机分为 NAC 组 (600 mg, 2 次/天, 504 例) 和安慰剂组 (502 例), 治疗 1 年。NAC 组 482 例患者急性发作 497 次 (每例患者年急性加重 1 ~ 16 次), 安慰剂组 482 例患者急性发作 641 次 (每例患者年急性加重 1 ~ 49 次, $OR = 0.78$), 患者对 NAC 耐受性好。NAC 是一种兼有抗氧化和抗炎作用的黏液溶解剂, 在慢阻肺患者中安全性和耐受性良好。部分随机对照试验研究了 NAC 对慢阻肺患者的影响, 但却产生了矛盾的结果。NAC 治疗支气管炎的成本 - 利用率随机研究 (BRONCHUS) 未能证明 NAC (600 mg/d) 在改善慢阻肺患者 FEV_1 或急性加重频率等方面有益, 而该研究表明大剂量 NAC (1200 mg/d) 可降低急性加重频率, 延长下一次急性加重的发生时间。这种差异或是由于既往研究应用 NAC 剂量不足。体外和体内研究表明, 低剂量 NAC (< 600 mg) 发挥祛痰作用, 大剂量 NAC (> 1200 mg) 发挥抗炎抗氧化作用。进一步开展 NAC 对轻度慢阻肺患者、非我国慢阻肺患者的大规模多中心研究才能阐明大剂量 NAC 对慢阻肺患者的影响。

2.3 阿奇霉素预防慢阻肺急性加重的适宜人群 急性加重对慢阻肺患者具有不利影响, 大环内酯类抗生素对患有多种炎性气道疾病的患者有益。2011 年发表于《新英格兰医学杂志》的临床研究发现, 在过去 1 年中慢阻肺急性加重 (需要全身激素、急诊就诊或住院) 或需要氧疗的患者中, 在常规治疗基础上加用阿奇霉素 (1 次/天, 持续 1 年) 时, 与安慰剂相比, 阿奇霉素降低了急性加重频率并提高了患者生活质量, 但导致小比例患者听力减弱。虽然这种干预措施能够改变微生物的耐药模式, 但其效应尚未明确。由于长期应用存在安全性问题, 需要权衡风险 - 效益比, 明确哪些患者会获益。2014 年《美国呼吸与危重症监护杂志》对该研究进行亚组分析, 发现阿奇霉素预防慢阻肺急性加重的效应在老年、轻度慢阻肺、戒烟者中更明显, 但不能降低目前吸烟者的急性加重频率, 而性别、慢阻肺合并治疗、是否存在慢性支气管炎均不影响阿奇霉素的治疗效应^[7]。因此 GOLD 2015 更新版在第 3 章治疗策略——抗生素应用中增加了“在目前吸烟者治疗效果的证据还很少”, 临床上对该类人群应谨慎使用。

2.4 长效 β_2 受体激动剂预防慢阻肺急性加重 吸入长效 β_2 受体激动剂 (LABA), 如沙美特罗和福莫特罗能够改善慢阻肺患者临床症状, 作为慢阻肺的一线治疗药物, 其疗效与安全性需要关注。GOLD 2015 更新版在第 3 章治疗策略——LABA 中增加了考克兰系统综述^[8], 收集了 26 项吸入 LABA (福莫特罗 12 μg , 福莫特罗 24 μg , 沙美特罗 50 μg) 治疗中重度慢阻肺患者的随机对照研究, 入选 14 939 例患者, 观察时间为 3 ~ 36 个月, 平均 6 个月, 平均 $FEV_1\%$ 为 33% ~ 55%。发现吸入 LABA 可改善患者生活质量, 每 1000 例患者中减少需要住院的急性加重患者约 18 例, 并改善其肺功能, 但 LABA 不能降低慢阻肺死亡人数, 发生严重不良事件情况与安慰剂相同。表明 LABA 可明显降低慢阻肺急性加重频率和住院次数, 安全性较好。然而, 入选的这些研究也存在较大的异质性, 包括入选人群、观察终点, 今后的研究可能会进一步改变目前的证据强度。

2.5 补充维生素 D 不能减少非选择的慢阻肺患者急性加重的发生 越来越多的证据表明, 低水平的维生素 D 与 FEV_1 下降、免疫功能紊乱、气道炎症增加密切相关。很多慢阻肺患者确实存在血清 25-羟维生素 D 水平降低, 那么补充维生素 D 是否能够减少慢阻肺急性加重的发生? GOLD 2015 更新版在第 3 章治疗策略——其他药物治疗中引用 Lehouck 等^[9] 发表于 2012 年《内科学年鉴》的研究, 指出目前尚无证据显示补充维生素 D 会对非选择的慢阻肺患者急性加重产生影响。该研究入选 182 例近期有急性加重史的中度 - 极重度慢阻肺患者, 每 4 周补充维生素 D 100 000 IU, 维持 1 年, 对患者首次急性加重的发生时间、频率、首次住院时间、第 2 次急性加重时间、肺功能、生活质量、死亡率均无显著影响。但该研究中 30 例血清 25-羟维生素 D 水平严重降低 (< 10 ng/ml) 的慢阻肺患者, 补充维生素 D 后慢阻肺急性加重发生率明显下降。因此, 今后还需进一步扩大样本量, 并进行亚组分析, 明确哪些患者可以通过补充维生素 D 获益。

2.6 西地那非不能改善慢阻肺合并中度肺动脉高压患者肺康复效果 慢阻肺继发肺动脉高压目前尚无有效的治疗药物, 西地那非作为磷酸二酯酶-5

抑制剂,增加一氧化氮的血管舒张活性,能够改善肺动脉高压患者的运动能力,慢阻肺患者肺动脉一氧化氮合成受阻,西地那非是否能够改善慢阻肺继发肺动脉高压患者的运动能力? GOLD 2015 更新版在第3章治疗策略——其他药物治疗中新增1项发表于2013年《欧洲呼吸杂志》的研究^[10],指出西地那非不能改善慢阻肺合并中度肺动脉高压患者肺康复效果。该随机、双盲、安慰剂对照研究对63例重度慢阻肺合并中度肺动脉高压患者给予西地那非(20 mg, 3次/天)或安慰剂,同时联合康复治疗3个月,与安慰剂相比,西地那非对患者恒定功率踏车时间、最大功率、最大氧耗量、6分钟步行距离、生活质量等指标无显著影响。对上述患者呼吸康复将是优先选择的治疗策略,但西地那非对中度气流受限合并重度肺动脉高压患者(慢阻肺不成比例的肺动脉高压)的作用有待于进一步研究。

2.7 辛伐他汀不能预防慢阻肺急性加重 他汀类药物独立于降脂作用之外的多效性,如抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡和改善血管内皮功能等效应,近年来日益受到重视。回顾性研究表明他汀类药物能降低慢阻肺急性加重频率、严重程度、住院次数和病死率。GOLD 2015 更新版在慢阻肺急性加重的管理一章中最后一段“慢阻肺急性加重的预防”,引用了Criner等^[11]发表于2014年《新英格兰医学杂志》的研究,提出辛伐他汀不能预防中重度慢阻肺患者急性加重的发生。这是一项大规模(纳入885例)、多中心(45个)、前瞻性、随机双盲安慰剂对照研究(STATCOPE研究),入选患者平均年龄为(62.2±8.4)岁,FEV₁%为(41.6±17.70)%,吸烟(50.6±27.4)包/年,辛伐他汀(40 mg/d)口服12~36个月,虽可使慢阻肺患者低密度脂蛋白和总胆固醇水平明显下降,但不影响慢阻肺急性加重频率[(1.36次/(人·年):1.39次/(人·年), $P=0.54$)]、首次急性加重的时间(223天:231天, $P=0.34$)、病死率(28:30, $P=0.89$)。这项前瞻性研究结果与回顾性研究结果不一致的原因可能为在回顾性研究入选的人群中有心脏病危险因素的患者他汀类药物使用不足所致,也可能与他汀类药物种类和剂量有关。

2.8 无创机械通气的长期治疗效果不一致 对于

慢阻肺并发慢性高碳酸血症的患者,临床医师可能会推荐其应用长期家庭无创通气,长期治疗效果有待进一步验证。Struik等发表于*Thorax*的研究表明,对发生急性呼吸衰竭的慢阻肺住院患者经治疗后如果存在高碳酸血症,给予夜间无创通气治疗1年,不能延长再入院时间和生存率。作者对此进行了荟萃分析,2014年发表于*Respir Med*^[12],结果表明无创通气3个月和12个月不影响患者PaCO₂、PaO₂、6分钟步行距离、生活质量、FEV₁、用力肺活量(FVC)、最大吸气压、睡眠质量。与此不一致的研究结果则是由Kohnlein等^[13]发表于《柳叶刀-呼吸医学杂志》的前瞻性、多中心、随机对照研究,发现当无创通气的目标是降低高碳酸血症时,可以降低1年病死率。因此,GOLD 2015 更新版在第3章治疗策略——通气支持中引用这三篇文献指出:由于随机对照研究在健康状况和生存率方面得出不一致的结果,目前的证据尚不足以对该治疗制订推荐意见。

2.9 支气管镜下肺减容术的临床应用有待进一步研究 近些年来,呼吸介入治疗研究逐渐深入,尤其是对严格筛选的慢阻肺患者行支气管镜下肺减容术可以改善患者肺功能和活动能力。但GOLD 2015 更新版在慢阻肺治疗策略——其他治疗中提出:几项支气管镜肺减容术(如活瓣、胶、弹簧圈)正在研究中,然而,目前可获得的证据尚不足以决定和判断其风险-获益比和费用-效益比以及其在肺气肿为主的患者中的治疗地位。这些技术不应用于临床试验之外,直到更多的数据资料可获得。因此在实际应用中需要掌握严格的指征,有待进一步深入研究。

3 慢阻肺急性加重预后的影响因素

慢阻肺急性加重的诱因多种多样,GOLD 2015 更新版增加了空气污染也可以促进COPD急性加重,导致住院率和病死率增加^[14]。目前我国也面临严重的大气污染,对于慢阻肺的短期和长期影响值得关注。

GOLD 2015 更新版中新增了对慢阻肺急性加重的危害以及影响因素的描述:因慢阻肺急性加重导致住院患者长期预后不佳,5年内死亡率约为50%。导致患者预后差的独立危险因素包括:高龄、低体质指数、并发症(如心血管疾病或原发性肺癌)、既往因慢阻肺急性加重住院史、慢阻肺急性加重的

严重程度以及出院后仍需长期氧疗等。呼吸道症状严重、生活质量差、肺功能差、活动耐量低、CT显示肺组织密度低和支气管管壁厚,也是影响慢阻肺急性加重后患者远期生存率的危险因素^[15]。

目前慢阻肺急性加重的定义和诊断均为临床症状的描述,缺乏量化指标,易造成漏诊和误诊。GOLD 2015 更新版未对其进行修改,有待今后进一步研究。

4 慢阻肺与并发症

4.1 胃食管反流病(GERD) GERD可诱发或加重哮喘,人们逐渐认识到慢阻肺患者同时并发GERD,但GERD与慢阻肺的关系并未受到重视。GOLD 2015更新版中在第6章“慢阻肺与并发症”的代谢综合征部分引用了发表于*Respiratory Res*的研究^[16],新增了慢阻肺与GERD的相关内容:GERD是慢阻肺急性加重的独立危险因素,可导致慢阻肺患者生活质量下降。GERD是一种全身性并发症,可能对肺部产生影响,其具体机制尚不清楚,不仅是单纯的胃内酸性物质反流所致。质子泵抑制剂(PPI)是治疗GERD的常用药物,但对合并慢阻肺的GERD还需进一步研究来确定最有效的治疗。研究结果来自于COPD gene的一项横断面和队列研究,4483例慢阻肺患者中29%合并GERD,女性占多数(50.9%)。与无GERD患者相比,合并GERD的慢阻肺患者更多伴有慢性支气管炎和既往心血管事件(心肌梗死、冠心病、脑卒中),而且呼吸困难程度更加严重(mMRC评分:2.2 : 1.8),生活质量更差(SGRQ评分:41.8 : 34.9)。多变量模型分析显示,GERD与患者较差的生活质量、既往频繁的急性加重相关。随访2年发现,即使校正了PPI的使用,GERD也与远期频繁的急性加重相关,使用PPI药物的患者表现为频发急性加重表型。今后应进一步在慢阻肺患者中研究GERD诊断和治疗对临床预后的影响。

4.2 认知功能受损(MCI) 既往横断面研究发现慢阻肺患者合并MCI,但未明确慢阻肺是否为MCI的危险因素,是否与MCI的特殊类型相关。GOLD 2015更新版中在第6章“慢阻肺与并发症”,引用2014年发表于*JAMA Neurolog*的研究^[17],新增了慢阻肺与MCI的相关内容:MCI是慢阻肺的特征之一,慢阻肺患者出现轻度MCI的风险升高。

目前对这部分患者的治疗获益尚无研究证据,但应同原发性痴呆一样给予相应的评估和治疗。该研究纳入1425例认知功能正常者,年龄70~89岁,平均随访5.1年,370例发生MCI,慢阻肺使非遗忘型MCI(NA-MCI)的发生增加了83%[(HR: 1.83 (95%CI: 1.04 ~ 3.23)],病程超过5年者任何类型MCI[(HR: 1.58 (95%CI: 1.04 ~ 2.40)]和NA-MCI[(HR: 2.58 (95%CI: 1.32 ~ 5.06)]发生风险增加。因此应早期诊断和治疗慢阻肺以预防MCI,尤其是NA-MCI的发生。

5 哮喘-慢阻肺重叠综合征(ACOS)全文发布

2014年GOLD和全球哮喘防治倡议(GINA)科学委员会共同商定并正式提出“哮喘-慢阻肺重叠综合征(ACOS)”的名称,在GOLD 2014版中只作了简要的背景摘要,GINA 2014版正式发表全文。GOLD 2015更新版专门设附录以全文形式介绍了ACOS^[4],包括定义、临床特征描述、临床上如何分步确定ACOS(五步法)等。与GINA 2014版ACOS部分相比,GOLD 2015更新版并未作任何修订和更新。

ACOS以持续性气流受限为特征,通常既有哮喘的特征,又有慢阻肺的特征。当患者所具有的支持哮喘和慢阻肺特征的条目为3条以上时,即应考虑诊断为ACOS。如果吸入支气管扩张剂后FEV₁/FVC < 0.7,同时伴有可逆性或显著可逆性气流受限时,则符合ACOS诊断,应给予ICS联合支气管扩张剂的治疗方案。ACOS的提出具有非常重要的临床实际意义,此类患者病情重,肺功能下降快,急性加重反复发生,预后差,消耗更多的医疗资源,临床应引起高度重视。

然而,ACOS仍然存在很多问题有待解决。①在西班牙慢阻肺指南中,将慢阻肺分为不同的表型,其中一种为慢阻肺哮喘重叠综合征,应该称为ACOS还是慢阻肺哮喘重叠综合征(CAOS),它们之间是否存在发病机制、临床特征及预后方面的差别目前尚未明确;②既往关于哮喘和慢阻肺的临床试验,ACOS患者都是尽量被排除在外的,目前对ACOS的诊断标准尚未完全统一;③一直以来提出的英国假说和荷兰假说即存在关于哮喘和慢阻肺的

争论,二者是不同疾病还是同种疾病的不同表现形式?而ACOS是哮喘和慢阻肺的合并存在,还是慢性气流受限疾病中的一种特殊亚型?指南并未提及;④有关病情评估和治疗策略方面,ACOS患者的病情评估是按照慢阻肺的病情评估体系(A~D分组)还是按照哮喘病程监测体系?治疗策略是按照A~D分组结果选择治疗方案还是按照哮喘的3个环节5个阶段进行治疗?目前均尚未清楚。2014年1月GOLD正式提出ACOS至今,已过去1年,GOLD 2015新版对上述问题未作任何修订和更新,有待进一步深入研究。

6 小结

总之,GOLD 2015新版的主要更新内容如上所述,仍然存在一些尚未阐明的问题。随着国内外学者对慢阻肺的深入研究以及我们所面临的大数据时代和新的技术手段,如基因组学、蛋白质组学、代谢组学等的发展,将会有更多循证医学证据和来自真实世界的研究被写入GOLD,指导临床实践的应用。

参考文献

- [1] 陈建,王广发.慢性阻塞性肺疾病全球倡议2011修订版解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2012,4(1):42-44.
- [2] 黄俊,王广发.慢性阻塞性肺病全球倡议慢性阻塞性肺病指南(2013新版)解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(3):58-60.
- [3] 金哲,王广发.慢性阻塞性肺疾病全球倡议(2014新版)解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):94-97.
- [4] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2015)[EB/OL]. [2015-01]. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
- [5] Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD[J]. N

- Engl J Med, 2014, 371(14):1285-1294.
- [6] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(3):187-194.
- [7] Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(12):1503-1508.
- [8] Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 10:CD010177.
- [9] Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(2):105-114.
- [10] Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial[J]. Eur Respir J, 2013, 42(4):982-992.
- [11] Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD[J]. N Engl J Med, 2014, 370(23):2201-2210.
- [12] Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, et al. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. Respir Med, 2014, 108(2):329-337.
- [13] Köhlein T, Windisch W, Köhler 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[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(9):698-705.
- [14] Faustini A, Stafoggia M, Colais P, et al. EpiAir Collaborative Group. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes[J]. Eur Respir J, 2013, 42(2):304-313.
- [15] Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10(2):81-89.
- [16] Martinez CH, Okajima Y, Murray S, et al. COPD Gene Investigators. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort[J]. Respir Res, 2014, 15:62.
- [17] Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(5):581-588.

中日医院 王辰院士点评

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)全球倡议(GOLD)自2001年第1版发布以来不断更新,已经成为对慢阻肺诊断、治疗和预防的全球导向性指南。GOLD 2015新版增加了关于慢阻肺综合病情评估对于临床实践的指导价值、预防慢阻肺急性加重的药物临床研究、慢阻肺急性加重的影响因素以及慢阻肺并发症等方面内容。很高兴地看到有多篇源

于我国的关于慢阻肺病因和药物治疗的研究进入GOLD,标志着中国的慢阻肺研究步入国际舞台。北京大学第三医院陈亚红教授对GOLD 2015新版进行了全面介绍,并对重点内容进行了详细的解读,有助于我们及时、准确地了解慢阻肺的研究进展,指导规范化诊断和治疗。

收稿日期:2015-02-01