



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.08.018

www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201408861.pdf

慢性阻塞性肺疾病急性加重的预防对策

陈珊珊, 陈平

(中南大学湘雅二医院呼吸科, 长沙 410011)

[摘要] 急性加重是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)疾病进程中的重要事件, 给患者的生活和疾病病程造成严重后果, 同时带来巨大的社会和经济负担, 急性加重的预防有着重要的临床意义。研究证实长效支气管舒张药、吸入性糖皮质激素、磷酸二酯酶4抑制药、茶碱、抗氧化药、免疫调节药、大环内酯类抗生素、疫苗等药物治疗可有效预防COPD急性加重的发生。非药物干预如肺康复、氧疗及无创机械通气等在预防COPD急性加重中也发挥一定的作用。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 预防

Prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Shanshan, CHEN Ping

(Department of Respiratory Disease, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Acute exacerbation is an important event in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It is now known that acute exacerbations can negatively affect patients' quality of life and natural course of COPD, leading to heavy burden of society and economy. Preventive measures are very important for acute exacerbations of COPD. Long-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids, phosphodiesterase 4 inhibitor, theophylline, antioxidants, immunomodulators, macrolides, and vaccine have been demonstrated to be efficient in prevention of COPD development. Non-pharmacological interventions, such as rehabilitation, long-term oxygen therapy, and non-invasive ventilation, are also useful strategies to prevent the acute exacerbations in patients with COPD.

KEY WORDS

chronic obstructive pulmonary disease; exacerbations; prevention

收稿日期(Date of reception): 2014-05-27

作者简介(Biography): 陈珊珊, 硕士研究生, 主要从事慢性阻塞性肺疾病发病方面的研究。

通信作者(Corresponding author): 陈平, Email: pingchen0731@sina.com

基金项目(Foundation item): 国家临床重点专科建设项目和国家自然科学基金(81370143, 81170036)。This work was supported by National Key Clinical Specialist Construction Projects and National Natural Science Foundation of China (81370143, 81170036).

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种严重危害人类健康的常见病、多发病,其特征为持续气流受限,且呈进行性发展,伴有气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应的增加,COPD急性加重影响整体疾病的严重程度^[1]。

COPD在全世界范围内有很高的发病率及病死率。钟南山等^[2]在中国进行了一项大型COPD人群的流行病学研究,发现COPD在中国40岁及以上人群中的患病率为8.2%,其中男性患病率12.4%,女性5.1%。世界卫生组织的资料^[3]表明,到2020年COPD将居世界疾病经济负担的第5位,全球死亡原因的第3位。

COPD急性加重是一种急性事件,特征为患者的呼吸症状加重,超过日常的波动范围,且导致药物治疗的改变^[1]。在COPD发展过程中,反复的急性加重是引起COPD疾病发展的重要因素。急性加重是COPD患者就诊及住院的主要原因,是COPD主要致死原因,也是造成庞大医疗费用的主要因素。2006年美国COPD急性加重住院病死率为4.3%,每人每年平均住院费用高达9 545美元^[4]。国内研究^[5]表明COPD急性加重住院患者每人每次平均住院费用高达11 598元人民币。COPD急性加重后果严重^[6],可使患者第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in the first second, FEV1)加速下降,患者生活质量下降,住院率与病死率增加,医疗资源成本增加等。因此,预防COPD急性加重有着重要的临床意义。以下主要探讨COPD急性加重的预防对策,包括一般措施、药物治疗和非药物干预。

1 一般措施

一般措施包括:避免引起COPD的危险因素,如戒烟、避免职业粉尘和化学品及室内与室外空气污染;避免引发COPD急性加重的诱因,如保暖防寒、预防感染、避免不适当吸氧、镇静药或利尿药、避免加重呼吸肌疲劳等^[7]。

2 药物治疗

循证医学依据^[8]证实长效支气管舒张药吸入或长效支气管舒张药和糖皮质激素联合吸入、磷酸二酯酶-4抑制剂(phosphodiesterase 4 inhibitors, PDE4I)、茶碱、抗氧化药、免疫调节药、他汀类药物、大环内酯类抗生素及疫苗接种等能有效地预防COPD急性加重。

2.1 长效支气管舒张药

COPD患者存在持续气流受限,而支气管舒张药使支气管舒张,缓解气流阻塞症状,这为支气管舒张药治疗COPD提供了理论依据。常用支气管舒张药包括 β_2 受体激动药、M受体拮抗药等。

β_2 肾上腺素能受体激动药简称 β_2 受体激动药是目前临床上应用最广、种类最多的支气管扩张药。 β_2 受体分布于支气管平滑肌及肺组织内, β_2 受体激动药选择性刺激气道内的 β_2 受体,导致支气管扩张。长效 β_2 受体激动药(long acting beta 2 receptor agonist, LABA)主要有福莫特罗、沙美特罗及茛达特罗等。Sin等^[9]对LABA预防COPD急性加重作用的临床试验进行Meta分析发现,与安慰剂相比,LABA能使COPD急性加重的发生率降低20%~25%。Kew等^[10]发现LABA能减少COPD急性加重的发生,提高患者的生活质量。

M胆碱能受体拮抗药简称M受体拮抗药,通过与乙酰胆碱或M受体激动药竞争M受体上的同一部位而发挥竞争性拮抗作用,从而松弛气道平滑肌,舒张支气管,抑制气道腺体的分泌。目前长效胆碱能受体拮抗药(long-acting antimuscarinic agent, LAMA)主要有异丙托溴铵和噻托溴铵。Tashkin等^[11]在研究中亦发现噻托溴铵能减少COPD患者急性加重的次数,并延后COPD患者第1次急性发作的时间,同时也能延后COPD患者因为急性加重第1次住院的时间。Vogelmeier等^[12]进行了一项为期1年的随机、双盲、平行对照的试验,用噻托溴铵与沙美特罗预防COPD急性加重,发现噻托溴铵(18 μg)每日1次比沙美特罗(50 μg)每日2次在预防中-重度COPD急性加重中更有效。Kerwin等^[13]研究发现:与安慰剂组相比,格隆溴铵能使COPD中-重度急性加重减少约34%。

2.2 吸入性糖皮质激素

糖皮质激素主要起抗炎作用,作用机制是糖皮质激素与靶细胞浆内的糖皮质激素受体相结合后影响参与炎症的一些基因转录而产生抗炎效应^[14]。口服激素的不良反较大,因而目前临床上主要推荐使用不良反应较小的吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)来治疗COPD。ICS能使COPD的急性加重减少^[9];然而,目前对ICS是否能降低COPD患者的病死率尚存争议。

2.3 ICS联合LABA

LABA能够增强糖皮质激素的抗炎活性,糖皮质激素能够增强支气管平滑肌对 β_2 受体激动药的敏感性。有大量的临床研究^[9,15]表明ICS联

合 LABA 能减少 COPD 急性加重的次数, 缓解症状, 改善患者肺功能, 甚至降低疾病的病死率。一项由 Barnes 等^[15]主持的多中心研究表明: 在中-重度 COPD 患者中, 用沙美特罗 / 丙酸氟替卡松 50/500 μg , 每日 2 次, 治疗 13 周后患者的炎症得到控制, COPD 的急性加重次数也显著减少。Zheng 等^[16]在我国 12 家医院进行的多中心研究表明: 与安慰剂相比, 沙美特罗 / 丙酸氟替卡松 (50/500 μg) 的联合治疗增加了支气管扩张药用前和用药后的 FEV₁, 减少了夜间憋醒次数和支气管扩张药使用情况, 改善了患者的生活质量, 降低了患者的急性加重率并且患者对联合治疗的耐受性良好, 而药物相关的不良事件发生率与安慰剂组相似。Oba 等^[17]的一项 Meta 分析发现 ICS 联合 LABA 能减少 COPD 中-重度急性加重的发生, 但不能减少严重急性加重的发生。

2.4 PDE4I

PDE4I 通过多种机制发挥抗炎作用, 目前该类药物主要有罗氟司特和西洛司特。对于存在慢性支气管炎、重度-极重度 COPD、既往有急性加重史的 COPD 患者, 罗氟司特治疗使需要糖皮质激素治疗的中-重度急性加重发生率下降约 15%~20%^[18]。Rennald 等^[19]研究发现: 西洛司特 15 mg 每日 2 次与安慰剂分别治疗 COPD 患者 6 个月后, 西洛司特治疗组有 74% 患者未发生急性加重; 而安慰剂组仅 62% 未发生急性加重, 而且在研究中安慰剂组有更多的患者由于发生急性加重而退出研究。Calverley 等^[20]进行的一项双盲、多中心研究中, 数据显示罗氟司特 500 mg/d 治疗 52 周后, 年急性加重率比安慰剂组降低 17%, 差异具有统计学意义。Bateman 等^[21]对罗氟司特联用 LABA 在减少 COPD 急性加重方面的有效性及安全性进行研究, 发现二者联用能有效减少 COPD 急性加重的发生次数, 并延后第 1 次及第 2 次急性加重发生的时间。Chong 等^[22]对罗氟司特治疗稳定期 COPD 进行安全性评估, 发现罗氟司特可能改善患者的肺功能及减少 COPD 急性加重的发生。Lipari 等^[23]亦提出罗氟司特对于预防某些特定的 COPD 急性加重来说可能是有效且安全的选择。

2.5 茶碱

茶碱既是一种较弱的口服支气管舒张药也是一种非选择性的磷酸二酯酶抑制药, 具有抗炎的作用^[24], 能增加对激素的应答, 避免产生激素抵抗, 协同糖皮质激素抑制 COPD 患者的气道慢性炎症^[25]。对于联合使用 ICS 无效的 COPD

患者可予以茶碱治疗, 在减少急性发作次数的同时能改善肺功能。由于茶碱的治疗窗窄, 不良反应较多, 并与其他常用药物有相互作用, 因此需要经常监测血药浓度、药物不良反应及药物的相互作用。

2.6 抗氧化药

COPD 患者氧化-抗氧化失衡, 氧化剂可通过多种途径参与 COPD 的致病过程^[26]。抗氧化药可能具有抗氧化效应, 可用于反复发生急性加重的患者。常用的抗氧化药有羧甲半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸等。Zheng 等^[27]进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究, 数据显示与安慰剂组相比, 羧甲半胱氨酸 1500 mg/d 治疗 1 年可显著减少 COPD 患者年急性加重次数。另一项前瞻性研究^[28]中发现中-重度尤其是中度 COPD 患者长期服用 N-乙酰半胱氨酸 600 mg 每日 2 次能够预防急性加重的发生, 其对于轻度 COPD 患者的疗效需要进一步的研究。Shen 等^[29]对评估高低剂量的 N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 急性加重进行的一项 Meta 分析发现: 长期大剂量 N-乙酰半胱氨酸治疗可能会减少 COPD 急性加重; 但低剂量 N-乙酰半胱氨酸治疗的效果仍不明确。这一结果及其机制还需要进一步的研究来证实和阐明。

2.7 免疫调节药

免疫调节药可能通过增强气道黏膜的免疫功能, 帮助 COPD 患者预防病原微生物感染、减轻烟草等诱发的炎症反应, 预防 COPD 急性加重。泛福舒 (OM-85) 是一种较常用的免疫调节剂。Soler 等^[30]开展了一项 OM-85 对支气管炎和轻度 COPD 急性期的随机、双盲、安慰剂对照的多中心的临床研究, 结果显示: OM-85 显著降低了 COPD 急性加重事件的发生率, 而且 OM-85 对吸烟者的疗效更加明显, 安全性好。Gazzola 等^[31]对 63 例 COPD 患者进行为期 12 个月的研究, 患者分成两组, A 组予以沙美特 / 罗氟替卡松 50/500 mg 每日 2 次, B 组同时在前 3 个月每月的前 10 d 予以免疫调节药治疗, 研究结果显示: B 组患者急性加重发生率下降, 急性加重程度减轻, 住院率下降。免疫调节药对降低 COPD 急性加重程度、减少急性加重频率可能有一定的作用, 但需要进一步的研究证实其长期效果, 因此目前尚不作为常规推荐用药。

2.8 他汀类药物

COPD 是一种慢性气道炎症性疾病, 他汀类

药物通过抗金属蛋白酶、抗氧化、抗炎症介质及细胞因子、抑制黏附分子表达等环节抗炎,在 COPD 的治疗中发挥作用。Dobler 等^[32]的系统性回顾研究显示:他汀类药物能有效降低 COPD 患者的全因死亡率、急性加重频率、延缓肺功能下降、改善其运动能力等。Janda 等^[33]的系统性研究亦显示他汀类药物能使 COPD 患者从各方面获益,如 COPD 急性加重次数减少, COPD 相关的插管次数及时间减少,肺功能改善,病死率下降以及全因死亡率下降等。Wang 等^[34]进行了一项 COPD 患者的回顾性巢式病例对照研究分析,结果显示无论长期或短期使用他汀类药物均能显著减少 COPD 急性加重风险。Horita 等^[35]还发现 COPD 患者使用他汀类药物可降低其全因死亡率。但是这些研究大都受限于回顾性研究,有必要设计前瞻性的介入研究来评估他汀类药物对 COPD 患者的影响。

2.9 大环内酯类抗生素

各种感染和非感染因素均可引起 COPD 急性加重,而 COPD 急性加重可引起全身炎症^[36]。大环内酯类抗生素是由链霉菌产生的一类弱碱性抗生素,具有减轻气道炎症的作用。近年来,大环内酯类的抗炎和免疫调节作用已开始被大家重视,用于慢性炎症性肺部疾病(包括弥漫性泛细支气管炎、肺纤维化、哮喘等)的治疗也取得良好的临床疗效^[37]。目前,大环内酯类抗生素被用于预防 COPD 的急性加重。Albert 等^[38]通过对 1 557 例患者进行阿奇霉素能否预防 COPD 急性加重的实验发现,在 COPD 患者常规治疗中加入阿奇霉素治疗 1 年能减少 COPD 急性加重的发生并提高患者的生活质量,但是少数患者出现听力减退的不良反应。何杰等^[39]对 COPD 患者长期服用大环内酯类抗生素的药物安全性进行 Meta 分析,发现服用大环内酯类抗生素的 COPD 患者产生不良反应的概率是服用安慰剂患者的 2 倍。Uzun 等^[40]进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的单中心研究,结果显示阿奇霉素维持治疗能显著降低 COPD 急性加重的发作频率,因此可以考虑将阿奇霉素用于具有急性加重频繁发作表型及常规治疗疗效差的 COPD 患者。考虑抗生素长期应用的不良影响,目前暂不推荐使用大环内酯类抗生素预防 COPD 急性加重。

2.10 疫苗

COPD 常在秋冬季因感染流感病毒并发肺炎球菌感染而导致急性发作,应用疫苗接种能在一定程度上减少呼吸道感染的发生。Gorse 等^[41]

在一项多中心、随机、双盲的研究中对 2 215 例 COPD 患者进行了随访观察,结果显示接种流感疫苗能减少 COPD 患者急性呼吸道感染的发生率。Alfageme 等^[42]研究发现接种肺炎球菌疫苗可减少 65 岁以下或严重气道阻塞的 COPD 人群发生社区获得性肺炎的概率。Kostinov 等^[43]研究肺炎链球菌疫苗对 COPD 患者的临床作用,发现接种肺炎链球菌疫苗联合抗复发常规治疗可能缓解 COPD 的发病。Montserrat-Capdevila 等^[44]进行的回顾性队列研究发现接种流感疫苗能有效预防 COPD 患者因急性加重导致的住院。

3 非药物干预

急性加重严重影响 COPD 患者的短期及长期生活质量,导致患者的活动减少。而活动减少是 COPD 患者住院和死亡的危险因素^[45]。在药物治疗的基础上进行肺康复训练能有效减少 COPD 的急性加重及减轻急性加重对 COPD 自然病程的影响^[46-47]。此外,长期氧疗、无创通气也在预防 COPD 急性加重方面有一定的作用。

3.1 肺康复

肺康复是一种综合干预,是基于对患者的全面评估而制定的个体化治疗方案,它包括但不限于运动训练、教育和行为干预,目的是改善慢性呼吸道疾病患者的身体及心理状态,同时促进长期健康行为^[48]。全面的肺康复计划包括:运动训练、呼吸肌训练、健康教育、心理和行为干预及其效果评价,其中运动训练是肺康复的核心^[49]。肺康复是稳定期 COPD 患者自我管理的基石,大量研究^[50-51]表明肺康复为治疗 COPD 有效和安全的干预措施。各阶段 COPD 患者均可从康复治疗中获益,肺康复可改善患者活动耐量,减轻其呼吸困难的程度,提高其生活质量,降低住院率及缩短住院时间,减少 COPD 所致的焦虑和抑郁,提高生存率。循证医学证据^[52]显示:有效的肺康复锻炼至少需 4 周,肺康复锻炼不仅能够显著改善 COPD 患者的生活质量,而且能够显著提高患者的功能性运动耐量。

3.2 长期氧疗

COPD 患者往往存在不同程度的低氧血症,对躯体功能和心理情绪产生较大的影响。患者常伴有营养不良和细胞免疫功能异常,多有运动耐力下降、睡眠障碍、焦虑和抑郁等心理情绪障碍以及反复急性加重等,这些因素均会直接影响 COPD

患者的预后。COPD 稳定期患者进行长期氧疗可以减少 COPD 急性加重住院次数, 减少并发症, 提高生活质量及运动耐量, 改善生存率^[53-54]。Gulbas 等^[55]进行了一项长期家庭氧疗能否改善严重低氧血症患者生存率的随访研究, 按长期家庭氧疗的使用率将患者分为 3 组: I 组无家庭氧疗, II 组间歇家庭氧疗 (<15 h/d), III 组长期家庭氧疗 (>15 h/d), 结果显示在随访的前两年 II 和 III 组患者的生存率高于 I 组, 但 II 组与 III 组之间无明显差异。

3.3 无创通气

无创通气在稳定期 COPD 中的应用存在争议, 缺乏足够证据。McEvoy 等^[56]进行的一项大型随机前瞻对照研究结果显示: 短期应用家庭无创通气治疗后可改善 COPD 患者的睡眠质量和睡眠性 CO₂ 潴留, 2 年随访病死率有一定的降低, 但动脉血气和肺功能与对照组没有差异; 问卷调查的结果显示家庭无创通气治疗降低了患者的生活质量。Heinemann 等^[57]对 117 例需要延长脱机的患者进行了随访研究, 结果显示 82 例患者成功脱机, 成功脱机的患者出院后累积生存率比脱机失败者高。然后他们将 82 例脱机成功的患者随机分成两组, 一组予以家庭无创机械通气, 另一组则不予机械通气支持, 结果显示予以无创家庭机械通气的患者累积生存率较高。

4 结 语

预防 COPD 急性加重对延缓 COPD 患者肺功能下降, 提高 COPD 患者生活质量, 降低其住院率及病死率以及减少医疗资源成本十分重要。使用药物及综合干预能在一定程度上使 COPD 患者急性加重的频率下降。然而, 因为 COPD 和急性加重的原因十分复杂, 应根据病理特点结合 COPD 急性加重的原因, 对不同类型 COPD 急性加重的患者制定不同的预防策略。

参考文献

1. GOLD Executive Committee. Guidelines: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011)[EB/OL](2011-01-21)[2014-05-01]. <http://www.Goldcopd.org>.
2. Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8): 753-760.
3. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 1997, 349(9064): 1498-1504.
4. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, et al. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality[J]. *COPD*, 2012, 9(2): 131-141.
5. Chen YH, Yao WZ, Cai BQ, et al. Economic analysis in admitted patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(7): 587-591.
6. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(116): 113-118.
7. Borglykke A, Pisinger C, Jorgensen T, et al. The effectiveness of smoking cessation groups offered to hospitalised patients with symptoms of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *Clin Respir J*, 2008, 2(3): 158-165.
8. 孙永昌. 慢性阻塞性肺病诊疗指南更新药物治疗评述[J]. *临床药物治疗杂志*, 2011, 9(6): 1-6.
SUN Yongchang. Commentary of updated drug therapy of chronic obstructive pulmonary disease guideline[J]. *Clinical Medication Journal*, 2011, 9(6): 1-6
9. Sin DD, McAlister FA, Man SF, et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review[J]. *JAMA*, 2003, 290(17): 2301-2312.
10. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 10: D10177.
11. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1543-1554.
12. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(12): 1093-1103.
13. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(5): 1106-1114.
14. Pujols L, Mullol J, Torrego A, et al. Glucocorticoid receptors in human airways[J]. *Allergy*, 2004, 59(10): 1042-1052.
15. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(7): 736-743.
16. Zheng JP, Yang L, Wu YM, et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 microg)/fluticasone propionate (500 microg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD[J]. *Chest*, 2007, 132(6): 1756-1763.
17. Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD

- exacerbations: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 469-479.
18. 柳涛, 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(1): 1-12.
LIU Tao, CAI Baiqiang. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease(Revised 2011)[J]. *Chinese Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 2012, 11(1): 1-12.
 19. Rennard SI, Schachter N, Strek M, et al. Cilomilast for COPD: results of a 6-month, placebo-controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4[J]. *Chest*, 2006, 129(1): 56-66.
 20. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2009, 374(9691): 685-694.
 21. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, et al. Roflumilast with long-acting beta2-agonists for COPD: influence of exacerbation history[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(3): 553-560.
 22. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11: D2309.
 23. Lipari M, Benipal H, Kale-Pradhan P. Roflumilast in the management of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(23): 2087-2095.
 24. Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Indian J Med Res*, 2013, 137(2): 251-269.
 25. Wu JP, Wu Q, Sun X, et al. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: new uses of theophylline[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(5): 965-970.
 26. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32(5): 367-372.
 27. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9629): 2013-2018.
 28. 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.
 29. Shen Y, Cai W, Lei S, et al. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *COPD*, 2014, 11(3): 351-358.
 30. Soler M, Mutterlein R, Cozma G. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiration*, 2007, 74(1): 26-32.
 31. Cazzola M, Noschese P, Di Perna F. Value of adding a polyvalent mechanical bacterial lysate to therapy of COPD patients under regular treatment with salmeterol/fluticasone[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2009, 3(2): 59-63.
 32. Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review[J]. *BMC Pulm Med*, 2009, 9: 32.
 33. Janda S, Park K, FitzGerald JM, et al. Statins in COPD: a systematic review[J]. *Chest*, 2009, 136(3): 734-743.
 34. Wang MT, Lo YW, Tsai CL, et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization[J]. *Am J Med*, 2013, 126(7): 598-606.
 35. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, et al. Statins reduce all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 80.
 36. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention[J]. *COPD*, 2008, 5(4): 235-256.
 37. Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31(1): 12-20.
 38. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 689-698.
 39. 何杰, 杨济桥, 童翔, 等. 大环内酯类抗生素对COPD患者急性加重频率影响的系统评价[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(11): 12-18.
HE Jie, YANG Jiqiao, TONG Xiang, et al. Effectiveness and safety of macrolides in prevention of COPD exacerbation: A Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 2013, 12(1): 12-18
 40. 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[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(5): 361-368.
 41. Gorse GJ, O'Connor TZ, Young SL, et al. Impact of a winter respiratory virus season on patients with COPD and association with influenza vaccination[J]. *Chest*, 2006, 130(4): 1109-1116.
 42. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD[J]. *Thorax*, 2006, 61(3): 189-195.
 43. Kostinov MP, Ryzhov AA, Magarshak OO, et al. The clinical aspects of efficiency of the prevention of pneumococcal infection with vaccines in chronic obstructive pulmonary disease patients living in the West Siberian Region[J]. *Ter Arkh*, 2014, 86(3): 28-33.
 44. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, et al. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospital admission due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Enferm*

- Infect Microbiol Clin, 2014, 32(2): 70-75.
45. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study[J]. Thorax, 2006, 61(9): 772-778.
 46. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(5): 585-591.
 47. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention[J]. Lancet, 2007, 370(9589): 786-796.
 48. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(8): e13-e64.
 49. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2007, 131(5 Suppl): 4S-42S.
 50. Ergun P, Kaymaz D, Gunay E, et al. Comprehensive out-patient pulmonary rehabilitation: Treatment outcomes in early and late stages of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Thorac Med, 2011, 6(2): 70-76.
 51. Scott S, Walker P, Calverley PM. COPD exacerbations. 4: Prevention[J]. Thorax, 2006, 61(5): 440-447.
 52. COPD Working Group. Pulmonary rehabilitation for patients with chronic pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis[J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2012, 12(6): 1-75.
 53. Sant'Anna CA, Stelmach R, Zanetti FM, et al. Evaluation of health-related quality of life in low-income patients with COPD receiving long-term oxygen therapy[J]. Chest, 2003, 123(1): 136-141.
 54. Kim V, Benditt JO, Wise RA, et al. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(4): 513-518.
 55. Gulbas G, Gunen H, In E, et al. Long-term follow-up of chronic obstructive pulmonary disease patients on long-term oxygen treatment[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(2): 152-157.
 56. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial[J]. Thorax, 2009, 64(7): 561-566.
 57. Heinemann F, Budweiser S, Jorres RA, et al. The role of non-invasive home mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring prolonged weaning[J]. Respirology, 2011, 16(8): 1273-1280.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 陈珊珊, 陈平. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的预防对策[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(8): 861-867. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.08.018

Cite this article as: CHEN Shanshan, CHEN Ping. Prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2014, 39(8): 861-867. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.08.018