

慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗的最新进展

李 惠*, 亚力坤·赛来#

新疆医科大学第一附属医院全科医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月23日; 录用日期: 2023年10月16日; 发布日期: 2023年10月23日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种异质性、多系统的疾病,受遗传因素和环境因素影响。慢性阻塞性肺疾病急性加重是慢性阻塞性肺疾病患者症状急性恶化、贯穿疾病的自然过程。它不仅导致肺功能下降、心血管事件风险以及生活质量差,而且与重大死亡率和社会经济负担有关。慢性阻塞性肺疾病急性加重是慢性阻塞性肺疾病预后不佳的主要驱动因素。因此它被列为全球死亡和残疾的主要原因。目前临床上慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗策略一直不够充分。慢性阻塞性肺疾病的急性加重代表了一种主要的、未解决的全球健康需求。其在病情恶化时,治疗失败和复发是频繁的,应该仔细评估。本文概述慢性阻塞性肺疾病急性加重患者在住院期间实施的个性化治疗方式,以期缓解慢性阻塞性肺病急性加重患者的症状。

关键词

肺疾病, 慢性阻塞性, 急性加重, 抗生素, 皮质类固醇

The Latest Progress in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Hui Li*, Yalikus Selai#

Department of General Practice Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 23rd, 2023; accepted: Oct. 16th, 2023; published: Oct. 23rd, 2023

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous, multisystemic disease that is

*第一作者。

#通讯作者。

influenced by genetic and environmental factors. Acute exacerbation of COPD is the natural course of acute worsening of symptoms in people with COPD that occurs throughout the disease. It leads not only to reduced lung function, risk of cardiovascular events and poor quality of life, but is also associated with significant mortality and socio-economic burden. Acute exacerbation of COPD is a major driver of poor prognosis in COPD. As such it is ranked as a leading cause of death and disability globally. Current clinical treatment strategies for acute exacerbations of COPD have been inadequate. Acute exacerbations of COPD represent a major, unaddressed global health need. Its treatment failures and relapses are frequent as the disease worsens and should be carefully assessed. This article outlines the individualised treatment modalities implemented throughout hospitalisation for patients with acute exacerbations of COPD with the aim of alleviating symptoms in patients with acute exacerbations of COPD.

Keywords

Pulmonary Disease, Chronic Obstructive, Acute Exacerbation, Antibiotic, Corticosteroids

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性气道炎症疾病, 主要症状为长期慢性咳嗽、咳痰以及活动后气喘, 以持续的呼吸道症状和气流受限为特征[1]。世界卫生组织预计到 2030 年其病死率将处于所有疾病身亡因素的季军地位, 致残率上升至第七位, 到 2060 年, 死于 COPD 及其并发症的病人人数平均每年将超过 540 万人次, 它带来的经济和社会负担日益增加[1] [2]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)严重影响患者的健康状况, 并导致肺功能过度下降, 若不采取积极合理的治疗措施, 可能会导致疾病迅速进展恶化, 最终发展为肺心病、呼吸衰竭等, 因此被列为全球死亡和残疾的主要原因[3] [4] [5]。据估计, 每年 22%~40% 的 COPD 患者至少经历一次中度或重度急性加重, 而 9%~16% 的人经历超过一次[3] [4] [5]。频繁的急性加重的患者生活质量较差[3], 肺功能加速下降[6], 未来心肌梗死、脑血管事件和死亡风险增加[7] [8] [9] [10]。本文通过概述关于慢性阻塞性肺疾病急性加重最新的治疗方案的研究, 以期提供个体化的治疗方法减少复发及未来风险。

2. 抗感染

2.1. AECOPD 与病毒感染

上呼吸道病毒感染是 AECOPD 的主要触发因素, 常见的病毒有鼻病毒、呼吸道合胞病毒和流感病毒。穿琥宁注射液是一种中药注射剂, 具有抗病毒、抗菌作用, 姚汉玲等研究显示, 穿琥宁注射液能够有效清除患者气道内白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)及血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性介质水平, 明显增强抗感染效果[11]。目前的研究表示不建议在疑似流感引起的 AECOPD 患者中使用经验性抗病毒药物治疗[12]。只有在 AECOPD 患者出现发热、咽痛伴全身乏力、肌肉酸痛以及咳嗽加重等典型流感症状时, 才可选择抗病毒治疗。有研究表明, 对有典型流感症状的 AECOPD 患者予以奥司他韦抗病毒治疗, 可降低病死率[12] [13] [14], 但需严

密观察不良反应。奥司他韦目前有用作口服胶囊的口服给药剂以及悬浮液配方[15]。奥司他韦以磷酸奥司他韦的形式服用, 很容易转化为活性形式的奥司他韦羧酸[15]。所有流感病毒都含有神经氨酸酶, 这是从被影响个体的被感染宿主细胞中释放后代病毒所必需的。羧酸奥司他韦附着并抑制这些酶的活性位点[16]。除了最大限度地减少流感症状的强度和持续时间外, 如果在生病后 48 小时内服用, 还可以减少肺炎和支气管炎等并发症的可能性[16]。神经氨酸酶抑制剂类的第一种药物是扎那米韦, 扎那米韦是神经氨酸酶的潜在抑制剂, 由于口服生物利用度差, 扎那米韦的用药方法主要是鼻腔注射或口服吸入。扎那米韦治疗甲型或乙型流感的推荐剂量为 10 毫克, 每天口服两次, 持续 5 天。治疗应在症状出现后尽快开始, 不迟于症状首次出现后 48 小时[17]。有研究表明, 在流感临床诊断后 48 小时内开始吸入扎那米韦治疗, 在预防流感并发症风险及流感相关的住院或死亡方面, 不逊色于口服奥司他韦[18]。

2.2. AECOPD 与细菌感染

细菌感染易进一步加剧 AECOPD 患者的气道炎症反应, 导致气流阻塞加重, AECOPD 患者中有超过 50% 的病例是由细菌感染引起的[19]。国内外相关研究报道的 AECOPD 患者痰液中常见感染菌有所不同。国外研究显示, 常见的病原体为流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、绿脓杆菌、肠杆菌科细菌和金黄色葡萄球菌等[20] [21] [22] [23]。我国一项研究显示, 最常见的病原菌是铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他氏莫沙菌[24]。且在不同严重程度的患者中存在的病菌不同, 在轻度 COPD 患者中, 痰液检出菌主要为肺炎链球菌; AECOPD 患者中主要检出菌为流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌; 存在严重气流受限的 AECOPD 患者痰液检出菌主要为铜绿假单胞菌[25]。因此采取合理抗菌药物治疗方案尤为重要, 在给予患者抗菌药物治疗前, 应先判断其是否能取得良好的治疗效果。慢性阻塞性肺疾病早期给药一般采取经验性抗菌治疗, 建议根据当地细菌耐药情况以及相关危险因素选择合适的抗菌药物[26] [27]。也可根据危险分层制定抗感染治疗方案[28], 轻度慢性阻塞性肺疾病为以下 3 个主要症状只包含一项: 呼吸困难加重、痰量增加、痰液变脓, 暂不予以抗菌药物治疗, 给予增加支气管扩张剂治疗, 密切观察, 若临床状态加重或 72 小时反应不佳, 结合痰培养结果重新评估。中度或重度慢性阻塞性肺疾病为一方面包含脓痰在内的以下主要症状至少 2 项: 呼吸困难加重、痰量增加、痰液变脓, 另一方面需要有创或无创机械通气。单纯中度或重度慢性阻塞性肺疾病选用第一代头孢菌素、第二代头孢菌素、大环类脂类抗生素(阿奇霉素、克拉霉素)。复杂中度或重度慢性阻塞性肺疾病但无铜绿假单胞菌感染风险者选用阿莫西林/克拉维酸、莫西沙星或左氧氟沙星。复杂中度或重度慢性阻塞性肺疾病有铜绿假单胞菌感染风险者选用环丙沙星或左氧氟沙星、半合成青霉素(哌拉西林)、 β -内酰胺酶抑制剂合剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)、第三代头孢菌素(头孢他啶)、第四代头孢菌素(头孢吡肟)。抗菌药物给药的首选方法是口服, 但根据患者的自身情况, 若需要静脉滴注给药, 仍应在患者病情稳定后改为口服治疗, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗菌药物的治疗疗程一般为 3~7 天, 根据病情需要, 可适当延长治疗疗程。此外, 关于抗菌药物的吸入治疗也备受关注, 一项关于雾化吸入抗菌药物治疗呼吸系统感染性疾病的荟萃分析指出, 雾化吸入抗菌药物辅助治疗呼吸系统感染性疾病有效性好, 可减少耐药菌株的出现, 减少急性发作频率[29]。国外吸入抗生素的疗效和安全性在呼吸机相关肺炎、肺囊性纤维化、支气管扩张和肺结核分枝杆菌肺部疾病中已经得到证实[30] [31] [32] [33]。研究发现, 对多重耐药铜绿假单胞菌感染的重度 AECOPD 患者采用雾化吸入妥布霉素治疗后, 患者的炎性标志物明显下降, 半年内急性加重发生率下降了 42% [34]。随后的临床试验需要大量样本和较长的随访期。为了最大限度地提高治疗效果并减少抗生素的过度使用, 选择合适的患者进行治疗是有帮助的。近年来, 有研究表明, 预防性使用抗菌药物可能具有抗炎和抗感染效果, 长期低剂量使用阿奇霉素可以减少严重慢性阻塞性肺疾病患者的急性加重发作次数, 在铜绿假单胞菌定殖的患者中, 理想效果更有可能超过风险和不良事件[35] [36]

[37]。然而长期大环内酯治疗可能会增加不良事件发生率和大环内酯的耐药性, 需要大规模、精心设计的 RCT 进行广泛随访, 以确定其益处大于风险的患者[38]。

2.3. AECOPD 与真菌感染

急性加重频繁的 COPD 患者下呼吸道可检出的真菌以曲霉较常见, 且入住 ICU 的重度慢阻肺患者痰标本培养出曲霉阳性意义较大[39]。因此, 需重视入住 ICU 的重症 COPD 患者的合格痰标本曲霉阳性, 需积极治疗, 常用的抗真菌药物有伏立康唑、泊沙康唑、两性霉素 B 及卡泊芬净。目前也有研究发现, 氟康唑对 COPD 急性加重期患者肺部真菌感染的预防效果理想, 可明显改善患者的免疫功能, 降低炎症因子水平, 且小剂量给药的不良反应的发生率低于大剂量, 安全性更高[40]。

3. 抗炎

3.1. 糖皮质激素(Glucocorticoids, GCs)

糖皮质激素(GCs)通过与糖皮质激素受体结合, 去除乙酰化酶-2, 使组蛋白呈现去乙酰化状态, 最终抑制严重基因扩增。因其强大的抗炎作用而广泛用于治疗急性和慢性炎症性疾病。慢性阻塞性肺病不同发展阶段均存在不同程度的炎症, 在 AECOPD 患者中更为常见, 因此应用糖皮质激素改善慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的炎症是有必要的, 但由于糖皮质激素有胰岛素抵抗、心脏代谢疾病、肌肉和皮肤萎缩、骨质疏松症和抑郁症等副作用, 医务人员和患者在选择糖皮质激素可能比较保守。尽管 2019 年全球慢性阻塞性肺病倡议(GOLD)指南表示嗜酸性粒细胞可以作为稳定吸入糖皮质激素的生物指标, 但关于糖皮质激素在住院期间的长期益处和影响因素的研究较少。有研究表明, 大剂量布地奈德雾化吸入对老年慢性阻塞性肺病急性加重期患者效果显著, 可改善患者的肺功能[41]。也有研究表示, 住院期间系统性糖皮质激素的使用可以有效降低患者慢性阻塞性肺病的严重恶化率[42]。关于住院患者使用糖皮质激素的最佳剂量, 李丽等研究者认为根据剂量表个性化给药皮质类固醇能够降低治疗失败的风险[43]。

3.2. 其他抗炎药物

3.2.1. 乌司他丁注射液(Ulinastatin, UTI)

乌司他丁注射液是一种从人类尿液中分离和纯化的广谱丝氨酸蛋白酶抑制剂, 具有很强的抗炎和细胞保护作用[44], 其抗炎机制主要通过降低 CRP 水平及 IL-6 水平, 从而抑制机体炎症反应过程, 主要用于治疗急性胰腺炎、慢性复发性胰腺炎急性恶化期。近年来, 也有研究表明, 在 AECOPD 患者的治疗中联合使用 UTI, 可以抑制炎症介质与中性粒细胞在肺组织的浸润, 清除氧自由基, 能明显改善患者肺氧合障碍和肺功能, 减轻炎症反应[45]。钱均等[46]研究发现, 阿托伐他汀联合乌司他丁治疗 AECOPD 具有良好的临床疗效, 能有效抑制自由基, 促进患者肺功能的恢复, 值得临床推广。但目前关于该类药物用于 AECOPD 患者的研究仍较少, 其安全性仍需要更多的随机对照研究予以验证。

3.2.2. 磷酸二酯酶 4 抑制剂

磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase 4, PDE4)抑制剂能够提高细胞质中环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平, 抑制气道炎症和放松平滑肌[47]。目前已上市的 PDE4 抑制剂有 ibudilast、roflumilast、apremilast、crisaborole 和 difamilas, 其中 roflumilast 是 2010 年批准用于治疗 COPD 的第一个长效选择性 PDE4 抑制剂, 一定程度上减少了脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的人类肺巨噬细胞中 CCL2、CCL3、CCL4、CXCL10 和 TNF- α 的释放[48], 抑制中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、CD4+ 和 CD8+T 细胞、内皮细胞、上皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞的释放炎症介质和蛋白酶[49], 从而抑制 COPD 过程中的炎症, 已被证明对改善与支气管炎相关的中度至重度 COPD 患者急性加重的频率和肺功

能有效[50] [51]。但该药在治疗初始阶段易出现腹泻、恶心、头疼、失眠、腹痛、食欲不振和体重减轻等不良反应,有研究表明在较短的治疗初期减少剂量可克服治疗前几周耐受性问题,帮助患者坚持治疗[52],但降低剂量可能会导致无法完全发挥该药临床疗效,因此有待更多的研究来探索减少 Roflumilast 不良反应的方法。

4. 化痰

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者往往有咳嗽、咳痰等症状,且部分患者痰液不易排出。但若气道内的痰液不及时清除,易引发气道阻塞及导致病原体侵入,进而增加感染发生的风险。此外,痰液分泌量增加与主要症状有关,即与呼吸困难、咳嗽和呼吸道并发症的发生有关。因此,有效的黏液清除对肺部健康至关重要,促进气道内的痰液清除的方法有物理措施和药物化痰等措施。

4.1. 乙酰半胱氨酸

乙酰半胱氨酸具有较强的抗氧化应激作用,可以降低痰液的粘滞性,液化支气管分泌物,从而促进痰液排出,且具有较高安全性,能够改善 AECOPD 患者咳嗽、咳痰症状。目前有吸入制剂和口服制剂两种类型,研究显示吸入用乙酰半胱氨酸溶液经雾化吸入治疗可以让药物直接到达呼吸道及肺部,与口服给药相比,其作用更为迅速,所用药物剂量更小,能够有效减少药物副作用[53]。因此根据患者自身情况选择合适的剂型尤为重要。

4.2. 盐酸氨溴索

盐酸氨溴索是一种黏液溶解剂,从促进浆液腺的作用和抑制黏液腺的功能两方面降低痰液的黏度,其作用机制为裂解痰液中酸性糖蛋白的多糖纤维,使痰液稀薄,易于排出;另外,盐酸氨溴索还可通过促进肺泡表面活性物质的分泌,提高气道纤毛的运动频率与强度,利于痰液排出,加强气道的自净功能[54]。研究表明,盐酸氨溴索对于控制 AECOPD 患者肺部感染情况有较好的效果,可改善肺功能[55]。因此,在临床上,是 AECOPD 患者的常用治疗药物。

4.3. 福多司坦

福多司坦是一种黏液溶解剂,能够降低痰液的黏度和痰液的弹性,促进纤毛清除黏液,有利于炎症反应的调节和改善。福多司坦是一种 L-半胱氨酸衍生物,具有一定程度的黏液活性,能够抑制呼吸道上皮杯状细胞的过度增生和下调黏蛋白 5AC 的基因表达,从而抑制呼吸道黏液的大量分泌。该药进入患者体内会产生活性巯基,促进痰液中糖蛋白的二硫键断裂,最终降低痰液的粘稠度。另一方面,福多司坦可通过调节痰液中海藻糖/唾液酸水平促进呼吸道浆液的分泌,从而利于慢阻肺急性加重患者痰液的排除。袁琪等[56]人认为对于 AECOPD 患者,与单纯使用抗生素、支气管舒张剂等标准治疗相比,在急性加重期加用福多司坦后在较短的时间内能够更快降低血清 C-反应蛋白水平,对慢性阻塞性肺病急性加重期患者的肺功能和预后存在改善作用。但慢性阻塞性肺疾病诊治指南只建议粘液溶解剂用于痰液较多的患者中,因此,仍需要大样本多中心双盲随机对照试验对此进行验证。

5. 支气管扩张剂

支气管扩张剂可使患者起到平滑肌松弛,改善慢性阻塞性肺疾病急性发作期的气流受限,防止过度充气对肺部造成损伤,发挥平喘改善肺功能作用。目前临床上较常用的支气管扩张剂有抗胆碱能药物、茶碱类药物以及肾上腺受体激动剂。硫酸镁作为一种抗惊厥药,通过阻断运动神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放,阻断神经肌肉连接处的传导,降低或解除肌肉收缩作用,从而扩张支气管。一项关于硫酸镁治

慢性阻塞性肺疾病的荟萃分析显示, 静脉滴注硫酸镁治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者能够在一定程度上改善患者肺功能及临床不适症状, 且不良反应轻微[57]。虽然该药在哮喘、COPD 等疾病的治疗中有一定应用, 但目前国内外关于硫酸镁治疗慢阻肺急性加重的疗效及安全性的研究结果存在差异, 仍需更多的 RCT 实验进行进一步验证。

6. 其他治疗

长期家庭氧疗可以提高 COPD 患者的存活率。然而, AECOPD 的氧气治疗既有益又有害[58]。Ze-Guang Zheng 等研究显示[59], 在 AECOPD 患者中, 与单独接受氧气治疗相比, 接受氢/氧混合物治疗患者的 BCSS 评分的基线改善效果更好, 说明吸入氢/氧混合物优于单独吸入氧气。在调整了主要结果的主要残留混杂变量后, 多变量分析后进一步验证了氢/氧治疗是 AECOPD 患者大幅度改善的独立因素, 表明氢/氧治疗 AECOPD 的改善具有保护作用, 氢/氧疗法可能具有更大的潜力来改善 AECOPD 的症状, 氢/氧疗法有可能成为慢性阻塞性肺病的新型有效治疗方法。此外, 国外一项随机对照试验显示, 自动氧气管理(AOA)可以优化补充氧气的治疗效果, 与传统氧气疗法相比, AOA 缓解呼吸困难不仅可能影响患者的生活质量、住院时间长短和护士资源, 还可能成为不同病因的潜在姑息干预[60]。对于 pH 值 ≥ 7.25 , PaCO₂ > 45 mmHg 的 AECOPD 患者, 采用无创正压通气(NIPVP)成为近年来的主要通气治疗方法, 其无需插管, 经鼻面罩行正压通气, 操作方法简单, 能快速改善血气分析指标, 缩短治疗时间, 降低气管插管机械通气率及病死率[61], 值得在临床推广使用。

7. 总结与展望

AECOPD 是以气促、呼吸困难等为主要表现的呼吸系统疾病, 并伴有不同程度的炎症反应、免疫功能下降、肺功能损伤等, 严重影响患者的生活质量, 对 AECOPD 患者采取积极的治疗措施及正确的治疗方案尤为重要。上述治疗方案可以改善患者肺功能、缓解临床症状、稳定病情、减缓疾病发展速度、提高生活质量。部分治疗方法仍需更多的临床研究证实其有效性及安全性。因 AECOPD 患者的病因复杂, 在临床实际情况中, 需根据患者的自身情况采取个性化的治疗方案。

参考文献

- [1] 王凤燕, 张冬莹, 梁振宇, 等. 面向全科医生的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》解读[J]. 中国全科医学, 2021, 24(29): 3660-3663, 3677.
- [2] GOLD Executive Committee (2020) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.1wms.pdf>
- [3] Vogelmeier, C.F., Criner, G.J., Martinez, F.J., et al. (2017) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *European Respiratory Journal*, **49**, Article ID: 1700214. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>
- [4] (2019) Chronic Obstructive Pulmonary Disease in over 16 s: Diagnosis and Management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London.
- [5] Wedzicha, J.A. and Wilkinson, T. (2006) Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations on Patients and Payers. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **3**, 218-221. <https://doi.org/10.1513/pats.200510-114SF>
- [6] Donaldson, G.C., Seemungal, T.A., Bhowmik, A. and Wedzicha, J.A. (2002) Relationship between Exacerbation Frequency and Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*, **57**, 847-852. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
- [7] Hurst, J.R., Vestbo, J., Anzueto, A., et al. (2010) Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 1128-1138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
- [8] Donaldson, G.C., Hurst, J.R., Smith, C.J., et al. (2010) Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke following Exacerbation of COPD. *Chest*, **137**, 1091-1097. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2029>
- [9] Corlățeanu, A., Covantev, S., Mathioudakis, A.G., et al. (2016) Prevalence and Burden of Comorbidities in Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Investigation*, **54**, 387-396. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2016.07.001>
- [10] Kunisaki, K.M., Dransfield, M.T., Anderson, J.A., *et al.* (2018) Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, 51-57. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>
- [11] 姚汉玲, 陈德明, 李青林, 等. 穿琥宁注射液治疗慢性阻塞性肺病急性加重期效果及对 IL-8、hs-CRP、TNF- α 水平的影响[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(3): 268-271.
- [12] Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., *et al.* (2011) Guidelines for the Management of Adult Lower Respiratory Tract Infections—Full Version. *Clinical Microbiology and Infection*, **17**, E1-E59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>
- [13] 陈闰江, 柳涛, 蔡柏蓄. 解读 2011 年成人下呼吸道感染的诊治指南(概述) [J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(16): 1201-1206.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会儿科学分会. 流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(2): 85-90.
- [15] He, G., Massarella, J. and Ward, P. (1999) Clinical Pharmacokinetics of the Prodrug Oseltamivir and Its Active Metabolite Ro 64-0802. *Clinical Pharmacokinetics*, **37**, 471-484. <https://doi.org/10.2165/00003088-199937060-00003>
- [16] Moscona, A. (2005) Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *The New England Journal of Medicine*, **353**, 1363-1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMr050740>
- [17] Oxford, J.S. (2000) Zanamivir (Glaxo Wellcome). *IDrugs*, **3**, 447-459.
- [18] Su, C.P., Chan, K.A., Huang, C.T. and Fang, C.T. (2022) Inhaled Zanamivir vs Oral Oseltamivir to Prevent Influenza-Related Hospitalization or Death: A Nationwide Population-Based Quasi-Experimental Study. *Clinical Infectious Diseases*, **75**, 1273-1279. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac217>
- [19] Venkatesan, P. (2022) GOLD Report: 2022 Update. *The Lancet Respiratory Medicine*, **10**, E20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00561-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00561-0)
- [20] Salama, K.S.M., Moazen, E.M., Elsayy, S.B., *et al.* (2023) Bacterial Species and Inflammatory Cell Variability in Respiratory Tracts of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Multicentric Study. *Infection and Drug Resistance*, **16**, 2107-2115. <https://doi.org/10.2147/IDR.S402828>
- [21] Mussema, A., Beyene, G. and Gashaw, M. (2022) Bacterial Isolates and Antibacterial Resistance Patterns in a Patient with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Tertiary Teaching Hospital, Southwest Ethiopia. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, **2022**, Article ID: 9709253. <https://doi.org/10.1155/2022/9709253>
- [22] Seo, H., Sim, Y.S., Min, K.H., *et al.* (2022) The Relationship between Comorbidities and Microbiologic Findings in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 855-867. <https://doi.org/10.2147/COPD.S360222>
- [23] Millares, L. and Monso, E. (2022) The Microbiome in COPD: Emerging Potential for Microbiome-Targeted Interventions. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 1835-1845. <https://doi.org/10.2147/COPD.S371958>
- [24] Ye, F., He, L.X., Cai, B.Q., *et al.* (2013) Spectrum and Antimicrobial Resistance of Common Pathogenic Bacteria Isolated from Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Mainland of China. *Chinese Medical Journal*, **126**, 2207-2214.
- [25] Liu, H.Y., Zhang, S.Y., Yang, W.Y., *et al.* (2017) Oropharyngeal and Sputum Microbiomes Are Similar following Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article 1163. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01163>
- [26] Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., *et al.* (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- [27] Wedzicha, J.A., Miravittles, M., Hurst, J.R., *et al.* (2017) Management of COPD Exacerbations: A European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *European Respiratory Journal*, **49**, Article ID: 1600791. <https://doi.org/10.1183/13993003.00791-2016>
- [28] 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识编写组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(17): 1281-1296.
- [29] 王思思. 雾化吸入抗菌药物辅助治疗呼吸系统感染性疾病的有效性及安全性的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [30] Niederman, M.S., Alder, J., Bassetti, M., *et al.* (2020) Inhaled Amikacin Adjunctive to Intravenous Standard-of-Care

- Antibiotics in Mechanically Ventilated Patients with Gram-Negative Pneumonia (INHALE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3, Superiority Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **20**, 330-340. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30574-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30574-2)
- [31] Haworth, C.S., Bilton, D., Chalmers, J.D., *et al.* (2019) Inhaled Liposomal Ciprofloxacin in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis and Chronic Lung Infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): Two Phase 3, Randomised Controlled Trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 213-226. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30427-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30427-2)
- [32] Griffith, D.E., Eagle, G., Thomson, R., Aksamit, T.R., Hasegawa, N., *et al.* (2018) Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, 1559-1569. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1318OC>
- [33] Mogayzel Jr, P.J., Naureckas, E.T., Robinson, K.A., *et al.* (2014) Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guideline. Pharmacologic Approaches to Prevention and Eradication of Initial *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Annals of the American Thoracic Society*, **11**, 1640-1650. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-166OC>
- [34] Dal Negro, R., Micheletto, C., Tognella, S., Visconti, M. and Turati, C. (2008) Tobramycin Nebulizer Solution in Severe COPD Patients Colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: Effects on Bronchial Inflammation. *Advances in Therapy*, **25**, 1019-1030. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0105-2>
- [35] Naderi, N., Assayag, D., Mostafavi-Pour-Manshadi, S.M., *et al.* (2018) Long-Term Azithromycin Therapy to Reduce Acute Exacerbations in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Medicine*, **138**, 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.035>
- [36] Vermeersch, K., Gabrovska, M., Aumann, J., *et al.* (2019) Azithromycin during Acute Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization (BACE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **200**, 857-868. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0094OC>
- [37] Ahmadian, S., Sin, D.D., Lynd, L., Harrison, M. and Sadatsafavi, M. (2022) Benefit-Harm Analysis of Azithromycin for the Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*, **77**, 1079-1087. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217962>
- [38] Cui, Y., Luo, L., Li, C., Chen, P. and Chen, Y. (2018) Long-Term Macrolide Treatment for the Prevention of Acute Exacerbations in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 3813-3829. <https://doi.org/10.2147/COPD.S181246>
- [39] He, H.Y., Chang, S., Ding, L., *et al.* (2012) Significance of *Aspergillus* spp. Isolation from Lower Respiratory Tract Samples for the Diagnosis and Prognosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese Medical Journal*, **125**, 2973-2978.
- [40] 严利华, 孙巧燕, 张叶辉. 不同剂量氟康唑对慢性阻塞性肺病急性加重期患者肺部真菌感染的效果观察[J]. 现代实用医学, 2021, 33(4): 523-524.
- [41] 钟林岐. 不同剂量布地奈德雾化吸入对老年慢性阻塞性肺病急性加重期患者的治疗效果观察[J]. 北方药学, 2022, 19(7): 53-55.
- [42] Wu, L., Lan, N. and Yang, X. (2021) Effects of Empirical Glucocorticoid Use on Severe Acute Exacerbation of COPD During Hospitalization. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 2419-2431. <https://doi.org/10.2147/COPD.S300789>
- [43] Li, L., Zhao, N., Ma, X., *et al.* (2021) Personalized Variable vs Fixed-Dose Systemic Corticosteroid Therapy in Hospitalized Patients with Acute Exacerbations of COPD: A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *Chest*, **160**, 1660-1669. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.024>
- [44] Wang, J., Xu, G., Jin, H., *et al.* (2022) Ulinastatin Alleviates Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury by Suppressing Inflammation and Apoptosis via Inhibiting TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *Inflammation*, **45**, 2052-2065. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01675-4>
- [45] 柴春艳, 刘娅萍, 王甜, 等. 乌司他丁辅助治疗 70 岁以上慢性阻塞性肺病急性加重期 49 例疗效及其对患者炎症因子影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(6): 790-792.
- [46] 钱钧. 阿托伐他汀联合乌司他丁对慢性阻塞性肺病急性加重期的疗效及对氧化应激、肺功能的影响[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(1): 123-124.
- [47] Crocetti, L., Floresta, G., Cilibrizzi, A. and Giovannoni, M.P. (2022) An Overview of PDE4 Inhibitors in Clinical Trials: 2010 to Early 2022. *Molecules*, **27**, Article 4964. <https://doi.org/10.3390/molecules27154964>
- [48] Buenestado, A., Grassin-Delyle, S., Guitard, F., *et al.* (2012) Roflumilast Inhibits the Release of Chemokines and TNF- α from Human Lung Macrophages Stimulated with Lipopolysaccharide. *British Journal of Pharmacology*, **165**,

- 1877-1890. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01667.x>
- [49] Hatzelmann, A., Morcillo, E.J., Lungarella, G., *et al.* (2010) The Preclinical Pharmacology of Roflumilast—A Selective, Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor in Development for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **23**, 235-256. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.03.011>
- [50] 王惠芳, 王有志, 支运宝, 等. 磷酸二酯酶 4 抑制剂临床及安全性研究进展[J]. 药学学报, 2023, 58(9): 2601-2609. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=IUBLoWpfHZFh_7R-SImaB9DyDqVRZtfgL9tIve8_GsAqsWYesYUe5eTvI9FivNPpau0_IHg6oVxLXJcq5G1bcH1_vB5pRJW0i2_LGNtS8JKmUM8XMLmsogJV5b0oFegG&uniplatform=N_ZKPT&flag=copy
- [51] Wedzicha, J.A., Calverley, P.M. and Rabe, K.F. (2016) Roflumilast: A Review of Its Use in the Treatment of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 81-90. <https://doi.org/10.2147/COPD.S89849>
- [52] Martinez, F.J., Calverley, P.M., Goehring, U.M., *et al.* (2015) Effect of Roflumilast on Exacerbations in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Uncontrolled by Combination Therapy (REACT): A Multicentre Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **385**, 857-866. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62410-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62410-7)
- [53] 郎丽娟. 浅谈吸入用乙酰半胱氨酸溶液在慢性阻塞性肺病急性加重中的治疗作用[J]. 智慧健康, 2022, 8(26): 27-30, 35.
- [54] 梁蔚繁. 盐酸氨溴索联合噻托溴铵治疗急性期老年慢性阻塞性肺疾病的临床效果[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 864-868.
- [55] 宫姝宁, 张玲燕, 王颖. 盐酸氨溴索治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染的临床效果及安全性[J]. 临床合理用药, 2023, 16(8): 62-65.
- [56] 袁琪, 林勇. 福多司坦对慢性阻塞性肺病急性加重期患者预后的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(10): 1802-1804.
- [57] 马康, 聂智品. 硫酸镁治疗慢性阻塞性肺疾病的 Meta 分析[J]. 临床荟萃, 2016, 31(12): 1362-1369.
- [58] Branson, R.D. (2018) Oxygen Therapy in COPD. *Respiratory Care*, **63**, 734-748. <https://doi.org/10.4187/respcare.06312>
- [59] Zheng, Z.G., Sun, W.Z., Hu, J.Y., *et al.* (2021) Hydrogen/Oxygen Therapy for the Treatment of an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Controlled Trial. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 149. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01740-w>
- [60] Sandau, C., Hansen, E.F., Ringbæk, T.J., *et al.* (2023) Automated Oxygen Administration Alleviates Dyspnea in Patients Admitted with Acute Exacerbation of COPD: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 599-614. <https://doi.org/10.2147/COPD.S397782>
- [61] 张小艳, 李清. 无创通气对慢性阻塞性肺病急性加重期疗效的影响分析[J]. 中国社区医师, 2021, 37(3): 94-95.