

慢性阻塞性肺疾病

全球倡议

2024

报告



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

全球倡议

慢性阻塞性肺疾病诊断、管理和预防的全球策略 (2024 年报告)



© 2023、2024 全球慢性阻塞性肺疾病倡议组织

重要目的&免责声明

慢性阻塞性肺疾病全球倡议（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疗照护专业人员仔细评判和确定。用户需知道，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 明确声明不对因使用或滥用其提供的内容而承担责任。

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

GOLD 2024 中文译本声明

以下 GOLD 2024 报告译本已获得 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 2024 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主任委员，上海交通大学医学院附属瑞金医院，中国上海
- 陈荣昌教授，中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组组长，广州医科大学附属第一医院，中国广州

审稿人

- 孙永昌教授、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、王红玉教授，广州医科大学附属第一医院，中国广州

致谢：

感谢上海麦田公共关系咨询有限公司的翻译服务，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、瀚晖制药有限公司和北京远大九和药业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疾病研究院

GOLD 理事会

(2023)

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

M. Victorina López Varela, MD – Retired, 2023
Universidad de la República
Hospital Maciel
Montevideo, Uruguay

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

Obianuju 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
中国 广州
广州医科大学附属第一医院
广州呼吸健康研究院

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

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

Peter Barnes, DM, FRS – Retired, 2023
National Heart & Lung Institute
Imperial College
London, United Kingdom

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

Mei-Lan K. Han, MD MS
University of Michigan
Ann Arbor, MI, USA

Fernando J. Martinez, MD MS
Weill Cornell Medical Center/
New York-Presbyterian Hospital
New York, NY, USA

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

GOLD 科学委员会*

(2023)

Obianuju 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

Robert Stockley, MD DSc
University Hospital
Birmingham, UK

M. Victorina López Varela, MD– Retired, 2023
Universidad de la República
Hospital Maciel
Montevideo, Uruguay

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

郑劲平, 教授
中国 广州
广州医科大学附属第一医院
广州呼吸健康研究院

GOLD 执行理事

Katie Langefeld, BS
Illinois, USA

编辑助理

Ruth Hadfield, PhD
Macquarie University AIHI
Sydney, Australia

致谢

贡献者: Anna Podolanczuk, MD
Assistant Professor of Medicine
Weill Cornell Medical College

平面设计: Imbue Creative

* 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(2024)

GOLD 委员会

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。该委员会会定期召开会议，分享有关健康教育、慢阻肺管理和预防项目的相关信息。

ARGENTINA

Andrés Echazarreta, MD, PhD
Head of Pneumology 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

Timothy J. McDonnell, MD
Dublin, Ireland

ISRAEL

Zvi G. Fridlender, MD, MSc
Jerusalem, Israel

ITALY

Prof Lorenzo Corbetta
Florence, 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
Balmand University, Lebanon

LITHUANIA

Prof Kestutis Malakauskas, MD, PhD
Kaunas, Lithuania

MALTA

Prof Joseph M Cacciotolo
Pieta, Malta

MEXICO

Ana Sofia Ramirez-Garcia 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 Javid 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 Vazel, 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

Dr Patricia Sobradillo

SWITZERLAND

Daiana Stolz, MD
Basel, Switzerland

SYRIA

Youssef 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 Portillo, 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

GOLD 2024 报告更新要点

GOLD 报告每年修订一次，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疗照护专业人士广泛应用。

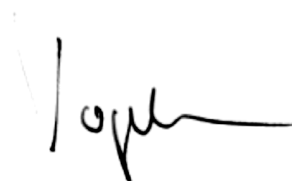
2024 年 GOLD 报告修订版纳入了以下几项新的重要推荐：

- i. **原第 3 章和第 4 章合并为一章**，以减少重复信息。
- ii. 将一些表格合并以减少重复信息；所有表格和图号更改为仅使用连续图号。
- iii. 参考文献列表已纳入 PubMed 链接（如有），所有参考文献目前均可在 GOLD 报告的末尾（而非在每章的末尾）找到。
- iv. 1 秒率正常的肺功能受损（PRISm）相关信息已扩展（第 14 页）。
- v. 增加了关于**过度充气**的节段（第 18 页）。
- vi. **在肺量计检查部分增加了关于支气管舒张剂前肺量计检查的进一步说明**（第 28 页）。
- vii. 增加了关于**慢阻肺目标人群筛查**的节段（第 32 页），其中包括**利用肺癌成像筛查慢阻肺**（第 32 页）以及**利用偶然的肺部影像学异常筛查慢阻肺**（第 33 页）。
- viii. 在**初始评估**部分，更新了关于**嗜酸性粒细胞计数**的段落（第 37 页）。
- ix. **新增肺间质异常的介绍**（第 42 页）。
- x. 修订**戒烟**相关章节（第 47 页）。
- xi. 针对慢阻肺患者的**疫苗接种**建议，已根据美国疾病控制中心（CDC）的最新指南进行更新（第 49 页）。
- xii. **扩展吸入治疗的管理内容**（第 57 页），包括关于患者**正确使用给药装置的能力**（第 59 页）和**选择吸入装置**（第 59 页）的信息。
- xiii. 增加了关于**戒烟药物辅助治疗**（第 75 页）。

GOLD 有幸汇集了来自全球多学科的卓越的医疗照护专业人士。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，并发展出推广和实施 GOLD 管理策略的创新方法。GOLD 倡议将继续与各国负责人和其他有志参与的医疗照护专业人士紧密合作，呼吁政府部门、公共卫生行政人员、医疗照护从业者和普通公众对慢阻肺的关注，提高对慢阻肺疾病负担的认知，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

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

慢阻肺诊断、管理和预防的全球策略

2024 年更新版¹

方法

1998年启动慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）项目之时，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”）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²成立于2002年，旨在通过审查已发表的慢阻肺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造诣，并自愿为GOLD服务。

2024版GOLD报告是对2023修订版报告的更新。2023版GOLD报告是GOLD的第五次重大修订，纳入了对慢阻肺诊断、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1月、2014年、2015年和2016年分别发布了对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完成了对美国国家生物技术信息中心、美国国家医学图书馆（PubMed）的文献检索：1）慢阻肺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（备选）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。

¹ 《慢阻肺诊断、管理和预防的全球策略》（2024 年更新版）、《袖珍指南》（2024 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。

² GOLD 科学委员会成员（2023-2024）：C. Vogelmeier, Chair, A. Agustí, A. Anzueto, P. Barnes, 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, R. Stockley, M. Victorina Lopez Varela, J. Wedzicha, J. Zheng.

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，优先引用原始的随机对照试验。

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。

新增参考资料

2024版GOLD报告是对2023版GOLD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2022年1月至2023年7月发表的关键同行评审研究文献。在2024版GOLD报告中共增加了148份新的参考文献。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

目录

GOLD 2024 中文译本声明	II
GOLD 2024 报告更新要点	V
慢阻肺诊断、管理和预防的全球策略 2024 年更新版	VI
方法	VI
新增参考资料	VII
目录	VIII
慢阻肺诊断、管理和预防的全球策略	1
引言	1
背景情况	1
证据等级	2
第 1 章：定义和概述	4
更新要点	4
什么是慢阻肺?	5
定义	5
病因和危险因素	5
诊断标准	5
临床表现	6
新机遇	6
慢阻肺负担	6
患病率	6
发病率	7
死亡率	7
经济负担	8
社会负担	8
发病机制	8
环境危险因素	9
遗传因素	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	15
感染	16
性别	16
种族和民族	17
社会经济状况	17
病理学	17
炎性改变	17
结构改变	18
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	19
肺动脉高压	19
急性加重	19
多病共存	20

分类.....	20
第 2 章：诊断和评估	22
更新要点.....	22
诊断.....	22
临床表现.....	22
症状.....	22
呼吸困难.....	23
慢性咳嗽.....	24
咳痰.....	24
喘息和胸闷.....	25
疲劳.....	25
重度慢阻肺的其他临床特征.....	25
慢阻肺的鉴别诊断.....	25
病史.....	25
体检.....	27
肺量计检查.....	28
筛查和病例发现.....	31
慢阻肺目标人群筛查.....	32
初始评估.....	33
气流阻塞的严重程度.....	34
症状.....	34
急性加重风险.....	36
嗜酸性粒细胞计数.....	37
多病共存.....	37
慢阻肺初始综合评估.....	38
其他检查.....	39
生理学检测.....	39
影像学.....	40
α -1 抗胰蛋白酶缺乏症 (AATD).....	42
综合评分.....	42
生物标志物.....	43
可治疗特质.....	43
第 3 章：慢阻肺的预防和管理.....	44
更新要点.....	44
引言.....	45
识别并减少风险因素暴露.....	45
戒烟.....	47
建议和咨询干预.....	48
室内外空气污染.....	49
职业暴露.....	49
疫苗接种.....	49
流感疫苗.....	49
肺炎球菌疫苗.....	49
呼吸道合胞病毒 (RSV) 疫苗.....	51
其他疫苗.....	51
稳定期慢阻肺患者的药物治疗.....	51
初始和随访期药物治疗方法.....	53
吸入治疗的管理.....	57
稳定期慢阻肺患者的非药物治疗.....	61

非药物治疗的启动和随访方法.....	61
康复治疗、教育和自我管理.....	62
肺康复治疗.....	62
教育、自我管理和综合照护.....	64
氧疗和通气支持.....	65
氧疗.....	65
通气支持.....	67
监测和随访.....	68
远程医疗和远程监测.....	69
支持性治疗、姑息治疗、临终照护和临终关怀.....	70
症状控制和姑息治疗.....	70
与所有慢阻肺患者相关的治疗.....	71
临终照护和临终关怀.....	72
降低慢阻肺死亡率的治疗干预措施.....	73
证据概述：药物治疗.....	75
戒烟药物辅助治疗.....	75
稳定期慢阻肺患者的药物治疗.....	77
支气管舒张剂.....	77
甲基黄嘌呤.....	82
支气管舒张剂联合治疗.....	82
抗炎药物.....	83
吸入性糖皮质激素 (ICS).....	85
三联疗法 (LABA+LAMA+ICS).....	87
口服糖皮质激素.....	88
磷酸二酯酶-4 (PDE4) 抑制剂.....	88
抗菌素.....	88
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).....	89
其他可能减少急性加重的药物.....	89
慢阻肺的吸入用药依从性.....	90
其他药物治疗.....	91
黏液高分泌的管理.....	93
证据概述：非药物治疗.....	93
自我管理.....	93
综合照护方案.....	94
体力活动.....	94
运动训练.....	95
肺康复治疗.....	95
远程康复治疗.....	98
营养支持.....	99
慢阻肺的介入治疗和手术治疗.....	99
肺气肿患者的肺部手术治疗.....	100
慢阻肺患者的支气管镜介入治疗.....	102
慢阻肺患者的手术治疗.....	107
一般手术.....	107
第4章：慢阻肺急性加重管理.....	108
更新要点.....	108
定义.....	109
考虑因素.....	109
治疗选择.....	114
治疗医疗场所.....	114

药物治疗.....	117
呼吸支持.....	119
出院和随访.....	122
急性加重的预防.....	124
第 5 章：慢阻肺和合并症	125
更新要点:	125
引言.....	125
心血管疾病 (CVD)	126
心力衰竭.....	126
缺血性心脏病 (IHD)	126
心律失常.....	127
外周血管疾病.....	127
高血压.....	127
肺癌.....	128
支气管扩张.....	129
阻塞性睡眠呼吸暂停和失眠.....	130
牙周炎和口腔卫生.....	130
代谢综合征和糖尿病.....	131
胃食管反流 (GERD)	131
骨质疏松症.....	131
贫血.....	131
红细胞增多症.....	132
焦虑和抑郁.....	132
认知障碍.....	133
衰弱.....	133
慢阻肺作为多种共存疾病中的一种.....	134
其他考虑因素.....	134
第 6 章：COVID-19 和慢阻肺	135
更新要点:.....	135
引言.....	135
SARS-CoV-2 感染风险	135
各类检查	137
针对 SARS-CoV-2 感染的检测.....	137
肺量计检查&肺功能测试.....	137
支气管镜检查.....	138
放射学.....	138
慢阻肺患者的防护策略	139
疫苗接种.....	140
区分 COVID-19 感染与慢阻肺的日常症状.....	140
COVID-19 大流行期间慢阻肺的药物维持治疗	140
雾化器的使用	141
肺康复治疗	142
慢阻肺患者的复诊.....	142
慢阻肺患者的 COVID-19 治疗	142
慢阻肺急性加重.....	143
全身性糖皮质激素.....	144
抗菌素.....	144
肺内和肺外并发症.....	145
抗凝治疗.....	145

患 COVID-19 肺炎的慢阻肺患者的通气支持	146
康复治疗	147
对感染 COVID-19 的慢阻肺患者的随访	147
慢阻肺患者的远程随访	148
引言	148
分诊和优先处理流程	148
慢性阻塞性肺疾病远程随访的考虑因素和说明	149
慢阻肺随访检查单	150
慢阻肺随访检查表的使用说明	151
参考文献	153

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

慢阻肺诊断、管理和预防的全球策略

引言

慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）旨在对慢性阻塞性肺疾病（COPD，简称“慢阻肺”）患者评估、诊断和治疗方面的现有证据进行无偏倚审查。GOLD报告的优势之一在于明确治疗目标。经过时间的验证，这些治疗目标被归为两类：直接治疗目标是缓解和降低症状影响，另一类治疗目标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对患者造成的短期和长期影响。

该原创性策略的第二项优势在于对曾经认为是简单、直观的慢阻肺严重程度分类体系进行更新。既往体系是基于第1秒用力呼气容积（FEV₁）建立的分级系统，因为当时认为在大多数患者的疾病进程中，慢阻肺严重程度与气流阻塞程度相关。当前，针对不同GOLD分级患者的特征已有了更多认识，例如急性加重、住院和死亡的风险，发现在个体患者层面，FEV₁在反映呼吸困难、活动受限、健康状况损害程度和急性加重风险方面并非一个可靠的指标。

在最初的报告中，症状和健康状况的改善都是GOLD治疗目标，但症状评估与管理方式的选择并无直接关联，而健康状况测评更是一个复杂的过程，大多仅限于在临床研究中进行。目前有一些简单且可靠的问卷，已被翻译为多种语言，用于日常临床实践。这些成果使得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风险。该管理路径可用于全球任何地区的任何临床环境，并将慢阻肺治疗推向个体化用药，从而使患者的治疗更贴近其需求。

背景情况

慢阻肺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)。2012年超过300万人死于慢阻肺，占全球总死亡人数的6%。作为一个重要的公共卫生挑战，慢阻肺既可预防又可治疗，它是全世界慢性病发病和死亡的主要原因，许多患者长年遭受疾病折磨，并因慢阻肺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危险因素和人口老龄化，预计未来数十年内慢阻肺疾病负担将不断攀升⁽³⁾。

1998年，美国国家心肺血液研究所、美国国立卫生研究院和世界卫生组织合作创立了GOLD。其目标是在全球所有参与医疗照护和医疗照护政策人员的共同努力下，提高对慢阻肺疾病负担的认识，并改善慢阻肺的预防和管理，其中一项重要的相关目标为更多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。它为肺科医生和其他相关医生提供了关于慢阻肺的最新信息，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》、《针对医疗照护专业人士的袖珍指南》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，负责审查已发表的研究结果，评估对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暴露因素（例如室内空气污染）可增加慢阻肺的发生风险；诊断性肺量计检查服务尚未普及，在获得可负担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⁽⁴⁾。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负担。GOLD始终致力于改善慢阻肺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尽自己的一份努力，在2030年前使非传染性疾病（包括慢阻肺）的过早死亡率降低三分之一⁽⁵⁾。

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。

证据类别	证据来源	定义
A	随机对照试验 (RCT)	证据来自设计良好的 RCT 的终点，这些 RCT 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限制。
	大量高质量证据且无任何显著限制或偏倚	需要来自 ≥2 项涉及大量受试者的临床试验的高质量证据，或涉及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 RCT	证据来自患者人数有限的 RCT、对 RCT 的事后或亚组分析或对 RCT 的荟萃分析。
	有限的证据	也适用于 RCT 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建议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	专家组一致判断	所提供的指导被认为有价值，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。

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”）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

- 慢阻肺是由个体基因（G）-环境（E）相互作用终其一生（T）所导致（GETomics）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，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。
- 迄今为止，确定与慢阻肺最相关（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。一些其他遗传变异也与肺功能下降和慢阻肺风险相关，但其单独效应量较小。

诊断标准

- 在适当的临床背景下（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，使用支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$ ），可确诊慢阻肺。
- 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（使用支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC \geq 0.7$ ）。这些人群被归为“慢阻肺前期（Pre-COPD）”。新术语“PRISm（1 秒率正常的肺功能受损）”被提出以识别比值（ FEV_1/FVC ）正常但肺量计检查异常的个体。慢阻肺前期或 PRISm 人群随时间推移有发展为气流阻塞的风险，但并非所有人都会如此。

临床表现

- 慢阻肺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。
- 慢阻肺患者经常合并其他影响其临床预后并需要给与特定治疗的疾病。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

- 慢阻肺是一种常见的、可预防和可治疗的疾病，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，这些因素可以作用于生命早期，影响年轻个体，慢阻肺存在前驱状态（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。

什么是慢阻肺？

定义

慢阻肺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⁽⁶⁾。

病因和危险因素

慢阻肺是由个体基因（G）-环境（E）相互作用终其一生（T）所导致（GETomics）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⁽⁷⁾。

导致慢阻肺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^(8,9)和宿主因素（包括肺发育异常和肺加速衰老）也发挥作用⁽⁷⁾。

迄今为止，确定的与慢阻肺最相关（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，一些其他遗传变异也与肺功能下降和慢阻肺风险相关，但其单独效应量较小⁽¹⁰⁾。

诊断标准

在适当的临床背景下（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，使用支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$ ），可确诊慢阻肺。

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（使用支气管舒张剂后

FEV₁/FVC≥0.7)。这些人群被归为“慢阻肺前期 (pre-COPD)”。新术语“PRISm”（1秒率正常的肺功能受损）被提出，以识别比值（FEV₁/FVC）正常但肺量计检查异常的个体。慢阻肺前期或PRISm人群随时间推移有发展为气流阻塞的风险，但并非所有人都会如此^(11,12)。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

慢阻肺患者通常主诉呼吸困难、喘息、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

慢阻肺是一种常见的、可预防和可治疗的疾病，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。认识到吸烟以外的环境因素也可促发慢阻肺，且这些因素可以作用于生命早期，影响年轻个体，慢阻肺存在前驱状态（Pre-COPD、PRISm），将为疾病预防、早期诊断和及时适当的治疗干预创造新契机⁽¹³⁾。

慢阻肺负担

慢阻肺是全球发病和死亡的主要原因之一，造成重大并逐年攀升的经济和社会负担^(14,15)。慢阻肺的患病率、发病率和死亡率因国家而异^(16,17)。慢阻肺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）也是慢阻肺的重要危险因素^(18,19)。

由于持续暴露于慢阻肺危险因素以及全球人口老龄化，预计未来几十年内慢阻肺的患病率和负担将逐步攀升⁽³⁾。有关慢阻肺负担的信息可在国际网站上找到，如世界卫生组织（WHO）⁽²⁰⁾和世界银行/WHO全球疾病负担(GBD)研究^(21,22)。

患病率

鉴于调查方法、诊断标准和分析方法上的差异，现有慢阻肺患病率数据也存在较大差异⁽³⁾。需要注意的是，所有这些流行病学研究均仅通过肺量计检查来定义慢阻肺。对患病率的最低估计值是基于医生诊断的慢阻肺或同等情况的自我报告得出的，例如，大多数国家数据显示，<6%的成人被告知患有慢阻肺⁽²³⁾。这可能反映出对慢阻肺普遍认识不足和诊断不足⁽²⁴⁾。

能够更准确估计慢阻肺患病率的数据日渐完善。许多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的患病率明显高于不吸烟者，年龄 ≥ 40 岁的人群中慢阻肺的患病率高于年龄 < 40 岁的人群，男性慢阻肺的患病率高于女性⁽²⁵⁻²⁷⁾。拉丁美洲阻塞性肺疾病研究项目（PLATINO）⁽²⁸⁾在5个拉丁美洲国家（巴西、智利、墨西哥、乌拉圭和委内瑞拉）的各一个主要城市中调查了 ≥ 40 岁人群使用支气管舒张剂后气流阻塞的患病率，发现慢阻肺的患病率随年龄的增长而急剧上升， > 60 岁的人群中患病率最高；总人群患病率范围为7.8%（墨西哥墨西哥城）至19.7%（乌拉圭蒙得维的亚）；男性的患病率均明显高于女性⁽²⁸⁾，这与奥地利萨尔茨堡等欧洲城市的研究结果相反⁽²⁹⁾。对GBD数据库的分析表明，2001年至2019年间，女性的慢阻肺患病率总体呈增加趋势，而男性和欧盟一些国家的患病率有所下降⁽³⁰⁾。阻塞性肺疾病负担（BOLD）项目还使用了由问卷调查和支气管舒张剂使用前后肺量计检查组成的标准化方法，旨在评估全球40岁及以上人群中慢阻肺的患病率和危险因素^(29,31,32)。BOLD报告的男性慢阻肺总体患病率为11.8%（标准误(SE) 7.9），女性为8.5%（SE 5.8）⁽³³⁾，从不吸烟者慢阻肺的患病率为3%-11%⁽³³⁾。BOLD还研究了北非和撒哈拉以南非洲以及沙特阿拉伯地区的慢阻肺患病率，报告了相似的结果⁽³⁴⁻³⁷⁾。基于BOLD和其他大规模流行病学研究，估计慢阻肺的全球患病率为**10.3%**（95%置信区间[CI]：8.2%，12.8%）^(25,38)。随着低收入和中等收入国家吸烟率的不断升高以及高收入国家人口老龄化的加剧，预计慢阻肺的患病率将持续上升⁽³⁹⁾。

发病率

发病率数据通常来源于医生访视、急诊科就诊和住院治疗。迄今为止的研究表明，慢阻肺引起的发病率随年龄增加而增加^(23,24,28)，在慢阻肺患者中，合并症可出现在较早的年龄^(40,41)。慢阻肺的发病率也可能受到与吸烟、衰老和/或慢阻肺相关慢性合并症（例如心血管疾病、肌肉骨骼损害、糖尿病）的影响^(42,43)。

死亡率

世界卫生组织（WHO）每年公布各个WHO区域针对特定死因的死亡统计数据⁽⁴⁴⁾，但由于慢阻肺术语的使用不一致，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，慢阻肺或慢性气道阻塞所致死亡被列入“慢阻肺和相关病症”的广义类别（ICD-10代码：J42-46）。

对慢阻肺的认识不足和诊断不足会降低死亡数据的准确性^(45,46)。此外，行政卫生数据库中记录的慢阻肺诊断代码的准确性也难以确定^(47,48)。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）可能低估了慢阻肺的负担⁽⁴⁹⁾。在死亡数据记录中慢阻肺相关死亡的可靠性也存在问题。尽管慢阻肺通常为死亡的主要原因之一，但更可能被列为死亡的诱发原因或被从死亡证明中完全忽略⁽⁵⁰⁾。然而，慢阻肺很明显是大多数国家最重要的死亡原因之一，例如，2011年慢阻肺是美国第三大死亡原因⁽⁵¹⁾。慢阻肺相关死亡率的增加主要是由于吸烟率的日益攀升、其他常见死亡原因（例如缺血性心脏病、传染病）导致的死亡率出现降低、全球人口老龄化（尤其是在高收入国家）以及缺乏有效的治疗方法。2017年GBD研究的数据表明，慢阻肺导致的死亡率为42/100,000（占全因死亡的4.72%）^(3,52)。

考虑到这些负面因素，可以估计**全球每年约有300万人因慢阻肺死亡**⁽⁵³⁾。据估计，到2060年，低收入和中等收入国家吸烟率的增加以及高收入国家的人口老龄化将导致每年超过540万人死于慢阻肺和相关疾病^(54,55)。

经济负担

慢阻肺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估计约占每年医疗照护预算总额的6%，慢阻肺约占呼吸系统疾病费用的56%（386亿欧元）⁽⁵⁶⁾。在美国，慢阻肺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^(57,58)。动态建模还预测，女性将比男性承担更高的直接费用，并会丧失更多的质量调整寿命年⁽⁵⁸⁾。慢阻肺急性加重在慢阻肺医疗照护系统总负担中的占比最大⁽⁵⁹⁾。慢阻肺的严重程度与医疗花费之间直接关联，且费用分布随疾病进展而变化。例如，随着慢阻肺严重程度增加，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最近的工作表明，在低收入和中等收入国家，患者很难获得治疗慢阻肺的吸入药物，且在很大程度上难以负担这些药物⁽⁶⁰⁾。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。对于获得诊断性肺量计检查的情况也是相似的。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⁽⁶¹⁾。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[DALY]）来估计归因于重大疾病和损伤的死亡率和伤残比例⁽⁶²⁾。特定疾病的DALY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研究发现，从1990年到2019年，慢阻肺是全球DALY增加的主要驱动因素，尤其是在低收入和中等收入国家^(21,63)。慢阻肺造成的全球健康负担1990年为5920万DALY，2019年为7440万DALY，增加了25.7%，2019年以东南亚、印度、撒哈拉以南非洲和南美洲增幅最大⁽⁶⁴⁾。2005年，慢阻肺被列为全球DALY丧失的第8大主要原因，但截至2013年，慢阻肺已被列为DALY丧失的第5大主要原因^(52,65)。在美国，慢阻肺为导致DALY降低的第2大主要原因，仅次于缺血性心脏病⁽⁶⁶⁾。2017年GBD研究的数据估计，慢阻肺的DALY率为1068.02/100,000⁽⁵²⁾。

发病机制

慢阻肺是复杂的、不断累积的、动态的基因-环境相互作用导致的最终结果，可损伤肺部和/或改变其正常发育或衰老过程⁽⁷⁾。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。近期有人提出了术语GETomics，用以阐释遗传学与环境之间随时间迁移的一系列复杂、动态的相互作用⁽⁷⁾。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⁽⁷⁾。

环境危险因素

吸烟

吸烟为慢阻肺的关键环境危险因素。与不吸烟者相比，吸烟者伴有呼吸系统症状和肺功能异常的比例更高，FEV₁年下降率更大，由慢阻肺导致的死亡率更高⁽⁶⁷⁾。但即便是重度吸烟者，罹患慢阻肺的比例也不到50%⁽⁶⁸⁾，据估计，全球一半的慢阻肺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⁽⁹⁾。

遗传特征会改变吸烟者罹患慢阻肺的风险，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，进而影响对慢阻肺的易感性）⁽⁶⁹⁾；更长的预期寿命会使人在一生中更多地暴露于危险因素。

其他类型的烟草（例如烟斗、雪茄、水烟管）⁽⁷⁰⁻⁷²⁾和大麻⁽⁷³⁾也是慢阻肺的危险因素。被动暴露于香烟烟雾（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⁽⁷⁴⁾，长期接触香烟烟雾的风险更高⁽⁷⁵⁾。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⁽⁷⁶⁾。这是上文讨论的GETomics方法的一个良好示例，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⁽⁷⁾。

生物燃料暴露

50多年来，吸烟一直被认为是与慢阻肺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⁽¹⁹⁾，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%⁽⁹⁾。由于低收入和中等收入国家共占据全球慢阻肺总负担的85%以上，非吸烟危险因素目前已导致全球50%以上的慢阻肺负担⁽⁹⁾。

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⁽⁷⁷⁾。在低收入和中等收入国家，室内空气污染暴露与慢阻肺风险增加相关⁽⁷⁸⁾，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解释了这种相关性目前尚不明确⁽⁷⁹⁻⁸²⁾。全球近30亿人使用生物燃料

和煤炭作为烹饪、取暖和其他家庭需求的主要能源，因此全球面临该风险的人群非常多^(83,84)。关于室内空气污染相关慢阻肺以及降低其发生风险的干预措施的研究有限⁽⁸⁵⁾。

低收入和中等收入国家的许多环境暴露目前不受监管，兼之贫穷和营养不良，增加了气道和肺实质受损的风险。必须在从流行病学、转化、临床和实践研究获得的有力证据的基础上，继续开展宣传工作，从而尽量减少危险因素的暴露⁽⁹⁾。目前尚无随机对照试验（RCTs）探寻非吸烟慢阻肺患者合适的药物治疗。因此，迫切需要进行可靠的RCTs，以更好地为非吸烟慢阻肺患者寻找最有效的治疗方法。目前仅少数研究报告了吸烟与不吸烟的慢阻肺患者之间的表型差异。简言之，与吸烟的慢阻肺相比，非吸烟慢阻肺更常见于女性和年龄较轻者，表现出相似（或程度更轻）的呼吸系统症状和生活质量，但肺功能随时间下降的速度更慢，气道痰液中的中性粒细胞更少且嗜酸性粒细胞数量更高，肺功能检查结果相似，小气道阻塞程度更高（通过呼吸振荡和放射影像学观察），肺气肿更少，巨噬细胞对致病菌吞噬作用的缺陷相似⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾。非吸烟慢阻肺发生的潜在分子机制包括炎症、氧化应激、气道重塑和肺老化⁽⁹⁾。然而，仍然存在着一些知识空白，迫切需要进行研究来填补，因为与生物燃料暴露、吸烟或各种原因（见下文）相关的慢阻肺可能表现出不同的临床特征和轨迹，患者可从不同的药物治疗和非药物治疗中获益⁽⁹⁾。

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）为慢阻肺的一种被低估的环境危险因素^(18,89)。暴露于高剂量杀虫剂吸入的个体呼吸系统症状、气道阻塞和慢阻肺的发生率更高^(90,91)。一项基于人群的英国生物样本库的队列研究在无哮喘且从不吸烟者中确定了与罹患慢阻肺风险增加相关的职业，包括雕塑家、园艺师和仓库工作人员⁽⁹²⁾。一项横断面观察性研究表明，在男性和女性中，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）⁽⁹³⁾。一项在近10,000名30-75岁成人中进行的，基于人群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估计在总体占比19.2%，在非吸烟者中为31.1%⁽⁹⁴⁾。这些估计值与美国胸科学会发表的声明“在符合慢阻肺症状或功能损害的患者中，存在职业性暴露的占10-20%”保持一致⁽⁹⁵⁾。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（PM）、臭氧、氮或硫氧化物、重金属和其他温室气体组成，是全球慢阻肺发生的主要原因，约占低收入和中等收入国家（LMIC）慢阻肺可归因风险的50%⁽⁹⁶⁾。在从不吸烟者中，空气污染是慢阻肺的主要已知危险因素⁽⁹⁷⁾。空气污染对个体的呼吸风险呈剂量依赖性，无明显的“安全”阈值。即使在环境空气污染水平较低的国家，长期暴露于PM_{2.5}和氮氧化物也会明显损害儿童的肺部发育⁽⁹⁸⁾，加速成人肺功能下降并增加慢阻肺风险，存在慢阻肺额外危险因素的人群风险更高⁽⁹⁹⁾。空气污染导致的较差的空气质量也会增加慢阻肺急性加重、住院和死亡的风险^(100,101)。因此，减少室内外空气污染是慢阻肺预防和管理的关键目标。

遗传因素

在患有重度慢阻肺且吸烟患者的家庭同胞中观察到气流阻塞有显著的家庭性风险⁽¹⁰²⁾，这提示遗传特征（结合环境危险因素）可影响慢阻肺的易感性。慢阻肺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（AATD，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⁽¹⁰³⁾。尽管全球仅有一小部分人群存在AATD缺乏症，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）⁽¹⁰⁴⁾。

关于杂合子（MZ和SZ）是否增加慢阻肺风险，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⁽¹⁰⁵⁾。最近对家庭同胞深入开展的研究^(106,107)表明，在不吸烟的情况下携带这些杂合子并未增加慢阻肺风险，但吸烟者的肺功能与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Z AAT蛋白而非绝对缺乏⁽¹⁰⁸⁾，不属于强化治疗的适应症（详细讨论见第3章）。

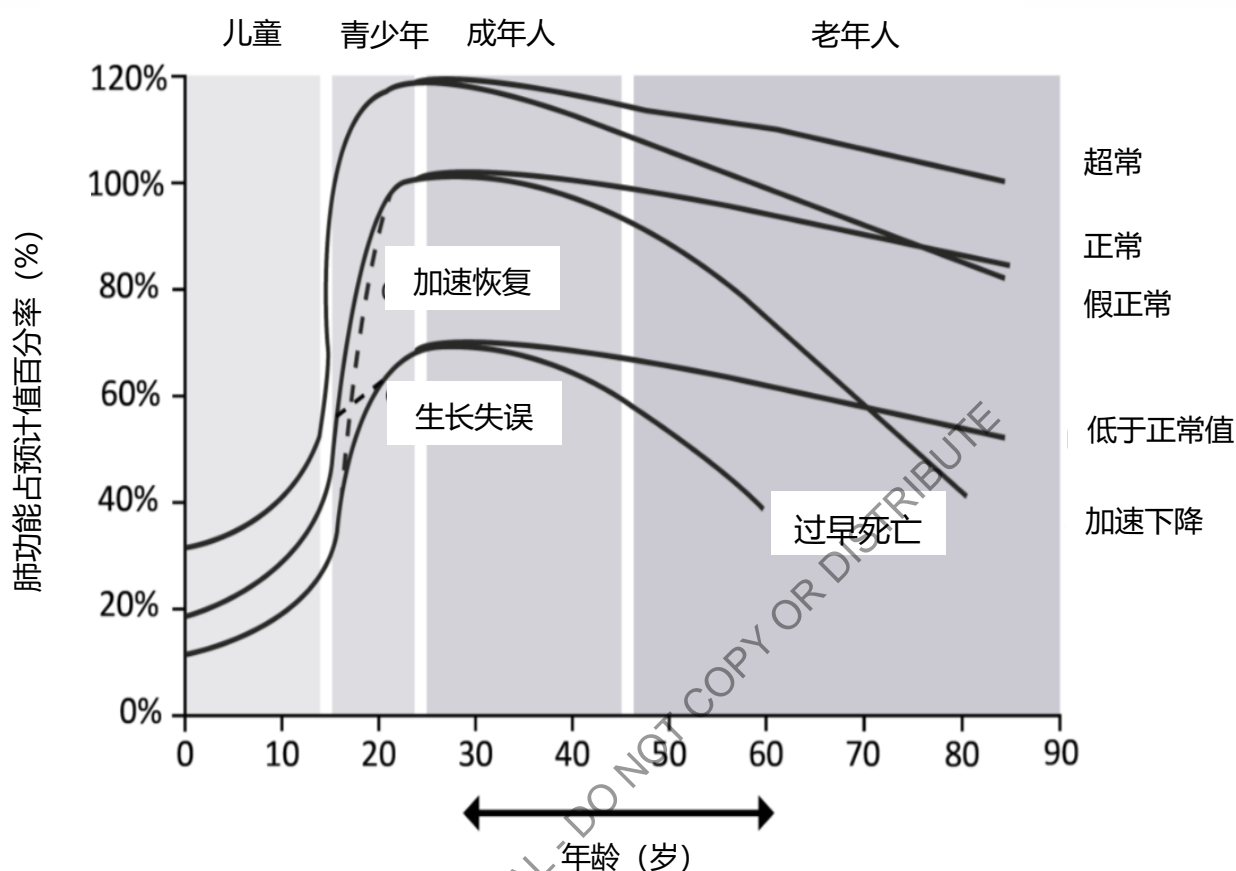
迄今为止，已确定了数百种与肺功能下降和慢阻肺风险相关的基因突变，包括编码基质金属蛋白酶12（MMP-12）、谷胱甘肽S-转移酶、 α -尼古丁乙酰胆碱受体和Hedgehog因子相互作用蛋白（HHIP）的基因^(109,110)。然而，它们的单独效应量较小⁽¹⁰⁾，仍不确定这些基因会直接导致慢阻肺，抑或仅仅是其他致病基因的标志物⁽¹¹¹⁻¹¹⁵⁾。

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1.1）⁽⁶⁷⁾。随后是尚不太明确但相对较短的平台期，最后是由于肺生理性衰老导致的轻度肺功能下降阶段。这构成了图1.1中标记为TR的正常肺功能轨迹⁽¹¹⁶⁾，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⁽¹¹⁷⁾。

生命进程中的 FEV₁ 轨迹(TR)

图 1.1



改编自: Agusti A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med.2019;381:1248-56.

经由肺量计检查测得的肺功能峰值降低可识别慢阻肺风险增加的个体^(16,118)。一项大型研究和荟萃分析证实，出生体重与成年期FEV₁正相关⁽¹¹⁹⁾。“童年期不利因素”是成年期肺功能的关键决定因素⁽¹¹⁹⁻¹²⁶⁾。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FEV₁随时间下降速率加快而罹患慢阻肺（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1.1）而罹患慢阻肺⁽¹¹⁶⁾。

年龄通常被列为慢阻肺的危险因素，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，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相关的一些结构性改变⁽¹²⁸⁾，有证据表明慢阻肺会加速患者衰老⁽¹²¹⁾。一项对慢阻肺患者随访超过10年的前瞻性研究显示，端粒（一种加速衰老的标志物）缩短加速和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患者的急性加重和死亡风险增加相关^(130,131)。在塔斯马尼亚纵向健康研究中，混合型（低FVC和低FEV₁/FVC比值）和单纯阻塞性（低 FEV₁/FVC 比值）肺功能模式表明，53岁时慢阻肺患病率最高（分别为37%和22%）⁽¹²⁵⁾。

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及其同事于大约50年前根据健康成人最大呼气流量的变异性首次提出的⁽¹²⁰⁾。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) 该病症在一般人群中很常见^(120,124,134)；(2) 其与成年早期的FEV₁/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上不可见）⁽¹³⁵⁾；(4) 即使不考虑年龄、性别、身高和人种-种族因素，气道发育不全也与基线气流阻塞和发生慢阻肺的风险相关，但与肺功能随时间下降无关⁽¹²⁴⁾。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（占老年人慢阻肺的50%）⁽¹¹⁶⁾；(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^(120,122,124)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^(121,123)。需要注意的是，为了量化儿童的肺部结构，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。

慢阻肺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^(117,139)，这为预防、早诊断和治疗该疾病创造了新的机会⁽¹³⁾，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 (Early COPD)

“早期”一词的意思是“接近病程的开始”。由于慢阻肺可开始于生命早期，并需要很长时间才会出现临床表现，因此识别“早期”慢阻肺十分困难。此外，与最终导致慢阻肺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 (Early COPD)”仅用于讨论“生物学早期”。

轻度慢阻肺 (Mild COPD)

一些研究使用“轻度”气流阻塞代替“早期”慢阻肺⁽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”⁽¹¹⁷⁾。此外，“轻度”慢阻肺可能发生在任何年龄，可能会随或不随时间进展⁽¹³⁹⁾。因此，我们建议“轻度”不应用于识别“早期”慢阻肺，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 (Young COPD)

“中青年慢阻肺 (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⁽⁶⁷⁾，我们提议将年龄在20-50岁的患者定义为“中青年慢阻肺”⁽¹⁴²⁾。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^(143,144)。中青年慢阻肺可能存在显著的结构性和功能性肺部异常（即中青年慢阻肺不一定等同于“轻度”慢阻肺），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起源于生命早期的可能性^(140,144)。

慢阻肺前期 (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，这些患者可能（也可能不会）随时间推移进展为持续性气流阻塞（即，慢阻肺）⁽¹⁴⁵⁾。最近发表的一篇文章强调了在“慢阻肺前期”患者和中青年慢阻肺患者中开展RCTs的必要性⁽¹⁴⁶⁾。

1秒率正常的肺功能受损 (PRISm)

PRISm（1秒率正常的肺功能受损）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^(12,147)。基于人群的研究中，PRISm的患病率在7.1%-11%⁽¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾，在选定的当前和既往吸烟者的人群（例如COPD Gene队列）中，PRISm的患病率在10.4%-11.3%⁽¹⁵²⁾。PRISm的患病率在当前和既往吸烟者中尤其高，且与过高和过低体重指数（BMI）、女性、肥胖和多种疾病相关⁽¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾。PRISm与以下疾病的风险增加相关：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。^(148,149,151,153-155)

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FET较长^(149,151,152)。尽管有关PRISm的文献越来越多，但在其发病机制和治疗方面仍不清楚。

并非所有慢阻肺前期（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），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⁽¹⁵⁶⁾。

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的一种危险因素。在一项来自图森市气道阻塞性疾病流行病学研究的纵向队列报告中，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的风险是无哮喘人群的12倍⁽¹⁵⁷⁾。另一项对哮喘患者进行的纵向队列研究发现，约20%的受试者出现不可逆的气流阻塞和肺弥散量下降⁽¹⁵⁸⁾。第三项纵向队列研究观察到，在一般人群中，自我报告的哮喘与FEV₁过度下降相关⁽¹⁵⁹⁾。一项针对哮喘儿童肺生长发育下降模式的研究发现，11%的患者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一致⁽¹⁶⁰⁾。在欧洲社区呼吸健康调查中，气道高反应性是慢阻肺的第二大危险因素，仅次于吸烟，约占人群可归因风险的15%（吸烟约占人群可归因风险的39%）⁽¹⁶¹⁾。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不相同^(157,162,163)，但成人哮喘与慢阻肺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相关（**图1.1**），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和呼吸疾病死亡的独立预测因子^(164,165)，也是轻度慢阻肺患者肺功能过快下降的一项风险指标⁽¹⁶⁶⁾。

慢性支气管炎

慢性支气管炎（CB）是慢阻肺患者中常见但可变的疾病。CB定义为在规定时间内出现规律性咳嗽伴咳痰。CB患病率之所以存在变异性，是因为各定义中CB症状的规律性或持续时间不同⁽¹⁶⁷⁾。CB的典型定义为：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）。在慢阻肺患者的大型观察性研究中，使用该定义确定的CB患病率范围为27-35%⁽¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾。与慢阻肺患者CB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、农村地区和职业暴露增加⁽¹⁶⁷⁻¹⁷³⁾。尽管CB的主要风险因素是吸烟，但在从不吸烟者中，CB的患病率也在4%-22%，这表明还有其他因素参与^(174,175)。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^(172,173,176)，胃食管反流也与CB发生率增加相关^(177,178)。

正常气道黏液是一种由97%的水和3%的固体（粘蛋白、非粘蛋白类蛋白、细胞碎片、盐和脂质）构成的凝胶，可黏附吸入的毒素，这些毒素随后通过纤毛摆动和咳嗽过程被排出⁽¹⁷⁹⁾。粘蛋白是一种大分子糖蛋白，两种分泌型粘蛋白聚合物（MUC5AC和MUC5B）排列在人体气道中^(180,181)。在健康正常个体中，MUC5AC由近端气道表面杯状细胞产生，而MUC5B则由整个气道和粘膜下腺体的表面分泌细胞产生⁽¹⁸⁰⁻¹⁸⁴⁾。在慢阻肺患者中，由于粘膜下腺体增生和气道闭塞，MUC5B水平显著升高⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾，病毒、丙烯醛和多种细胞因子（IL-4、IL-13、IL-17、IL-23和IL-25）也可促进MUC5AC的生成⁽¹⁸⁸⁻¹⁹³⁾。

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^(194,195)。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^(196,197)。慢阻肺患者尽管没有CB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、生活质量恶化^(198,199)和全因死亡率⁽²⁰⁰⁾相关。持续存在多种临床症状的慢阻肺患者应高度怀疑存在黏液高分泌⁽²⁰¹⁾。CT显示黏液高分泌但未表现出症状的患者在表型上有何差异尚不完全清楚，反之亦不明确。

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。在无哮喘病史且肺功能正常的年轻成人中，慢性咳嗽伴痰液的存在可用于识别慢阻肺发生风险较高的亚组人群（不考虑吸烟因素）⁽²⁰²⁾。在50岁以下成人中，无气流阻塞的CB是慢阻肺远期风险和全因死亡的早期易感标志物⁽²⁰³⁾。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，黏液分泌恢复至从不吸烟者的水平⁽²⁰⁴⁾。重要的是，慢性黏液高分泌持续时间越久，FEV₁在此期间下降幅度越大。虽然MUC5AC和MUC5B均与CB症状相关，但在当前吸烟者中，痰液中的MUC5AC与急性加重频率增加、症状加重和肺功能加速下降更相关^(205,206)。大型流行病学研究表明，根据身高、年龄和吸烟史校正后，咳嗽或咳痰的男性和咳嗽的女性表现出肺功能加速下降⁽²⁰⁷⁾。其他研究表明，慢性咳痰与慢阻肺患者肺功能更低或FEV₁下降程度更大相关⁽²⁰⁷⁻²¹¹⁾。

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⁽²¹²⁻²¹⁴⁾，其他研究则表明，痰液分泌是总体死亡率和慢阻肺特异性死亡率的独立预测因子^(171,215-217)。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⁽²¹⁸⁾。此外，慢性黏液高分泌与FEV₁过度下降和慢阻肺住院增加相关⁽²¹⁰⁾。在晚期肺气肿患者中，CB与住院和死亡率增加相关⁽²¹⁹⁾。据报道，在非阻塞性CB患者中，全因死亡率和呼吸系统疾病相关死亡率增加^(220,221)。

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⁽¹⁶¹⁾。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⁽²²²⁾。慢性支气管感染尤其是铜绿假单胞菌感染与FEV₁加速下降相关⁽²²³⁾。结核病（TB）是慢阻肺的危险因素（23项研究；合并比值比2.59 [95% CI 2.12,3.15]），既往得过肺结核的患者中慢阻肺的合并率为21%（95% CI: 16-25%）^(224,225)。结核病既是需与慢阻肺鉴别诊断的疾病，也是潜在的合并症^(226,227)。与HIV阴性对照人群相比，HIV患者罹患慢阻肺的风险增加（11项研究；合并比值比为1.14[95% CI 1.05, 1.25]）^(228,229)，可能是由于气道上皮甲基化受到干扰所致⁽²³⁰⁾。在慢阻肺住院患者中也观察到IgG亚型缺乏症，这会导致死亡风险显著升高⁽²³¹⁾。

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

阻肺患病率几乎相等，这可能与吸烟模式的变化有关⁽²³²⁾。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^(26,233-235)，在同等吸烟量下病情更严重⁽²³⁶⁾，这一观念（即在相似的吸烟暴露史下，女性慢阻肺患者的小气道病变负担大于男性慢阻肺患者）已在动物研究和人体病理学标本中得到了验证^(237,238)。对慢阻肺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，女性慢阻肺患病率最高的地方集中在北美（8.07% vs 7.30%）和城市环境（13.03% vs 8.34%）。根据世界银行的收入类别，男性慢阻肺患病率在中-高收入国家最高（9.00%），女性患病率在高收入国家最高。

种族和民族

ATS研讨会报告⁽²³⁹⁾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⁽²³⁹⁾。

社会经济状况

贫困始终与气流阻塞有关⁽²⁴⁰⁾，较低的社会经济状况与发生慢阻肺的风险增加相关^(241,242)。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。

病理学

慢阻肺患者的气道、肺实质和肺血管系统中存在病理学改变⁽²⁴³⁾，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（**图1.1**）。

炎性改变

在慢阻肺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⁽²⁴⁴⁾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）⁽²⁴⁵⁾。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^(246,247)。全身性炎症也可能存在，并可能在慢阻肺常见的合并症中发挥作用⁽²⁴⁴⁾。非吸烟相关慢阻肺炎症反应的本质尚不清楚。

慢阻肺和哮喘均与呼吸道慢性炎症相关，尽管一些慢阻肺患者存在与哮喘相似的嗜酸性粒细胞、ILC2细胞增加的炎症模式⁽²⁴⁹⁾，但这两种疾病涉及的炎性细胞和介质存在差异⁽²⁴⁸⁾。

氧化应激对慢阻肺也有促进作用(244,250)。慢阻肺患者呼出气冷凝液、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颗粒物产生,并从活化的炎性细胞(例如巨噬细胞和中性粒细胞)中释放(226,251)。

结构改变

有力证据表明,在慢阻肺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(252),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(253)。

在慢阻肺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间质混浊(246,254-256),在吸烟者和慢阻肺患者中发现生长因子过度生成(257),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)。

慢阻肺患者的肺血管系统也可发生改变,甚至那些轻度疾病患者(260)。

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粘膜纤毛功能障碍(261)。慢阻肺患者的小气道数量减少(261),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1.1)(139)。总之,所有这些变化均限制了用力呼气期间的肺排空,降低了FEV₁和FEV₁/FVC,进而导致气体陷闭和肺过度充气(262)。

过度充气

当自主呼气结束时,肺部气体量高于正常值时,就会发生过度充气(263,264)。过度充气与慢阻肺具有临床相关性,可导致呼吸困难(265-268)、运动耐受性受损(269-271)、住院风险增加(272)、呼吸衰竭(273)和死亡率风险增加(270,272,274)。慢阻肺患者由于肺部弹性减退和呼气气流阻塞,会出现过度充气(275)。当自主呼吸过程中产生的呼气流速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(263)。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^(263,264)。

过度充气在慢阻肺患者中很常见,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^(276,277)。在中重度阻塞患者中,与FEV₁相比,动态过度充气水平与弥散能力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^(263,269)。

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^(278,279)。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⁽²⁸⁰⁾。胸部成像也可以检测到过度充气,但缺乏标准化⁽²⁶³⁾。

治疗过度充气可应用支气管舒张剂^(281,282)、氧疗^(283,284)、氦氧混合气⁽²⁸⁵⁾、肺康复治疗⁽²⁸⁶⁾、缩唇呼吸⁽²⁸⁷⁾、吸气肌训练⁽²⁸⁸⁾,一些严重过度充气的肺气肿病例可施以外科肺减容术⁽²⁸⁹⁾或经支气管镜肺减容术^(290,291)。

肺部气体交换异常

慢阻肺患者气道、肺泡和肺循环系统的结构异常改变了正常的通气-灌注(VA/Q)分布,这是肺气体交换异常的主要机制,会导致不同程度的低氧血症,伴或不伴高碳酸血症⁽²⁹²⁾。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⁽²⁹³⁾。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。

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⁽²⁹⁴⁻²⁹⁷⁾。此外,在这些个体中可观察到血管炎症反应(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患者中罕见^(298,299),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⁽³⁰⁰⁾。有趣的是,计算机断层扫描(CT)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相关⁽³⁰¹⁾。

急性加重

慢阻肺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⁽³⁰²⁾，通气-灌注（VA/Q）异常的进一步恶化引起低氧血症，伴或不伴高碳酸血症⁽³⁰³⁾，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急性加重的症状，或加剧慢阻肺急性加重，在此期间的临床管理中需予以考虑⁽³⁰⁴⁾。关于急性加重的扩展讨论见第4章。

多病共存

多数慢阻肺患者伴有慢性合并症，这些合并症与慢阻肺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⁽³⁰⁵⁾。气流阻塞尤其是过度充气会影响心脏功能⁽³⁰²⁾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研究吸烟是引起慢阻肺的一个主要病因，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⁽⁷⁾，因此，需要扩展慢阻肺的分类（类别），以纳入非吸烟相关的慢阻肺类型，进而针对这些不同类型的慢阻肺或病因型（*Etiotypes*）设计和开展特定研究⁽³⁰⁶⁾。图1.2结合了最近两项独立制定的分类学建议^(6,307)。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中探索当前和未来的治疗方法。

分类	描述
遗传因素相关慢阻肺（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（COPD-D）	生命早期事件，包括早产和低出生体重，以及其他
环境因素相关慢阻肺	
吸烟相关慢阻肺（COPD-C）	<ul style="list-style-type: none"> ● 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（COPD-P）	室内污染、环境空气污染、野火烟雾、职业暴露
感染相关慢阻肺（COPD-I）	儿童期感染、结核相关慢阻肺、HIV 相关慢阻肺
慢阻肺哮喘重叠（COPD-A）	尤其是儿童期哮喘
未知病因慢阻肺（COPD-U）	

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

第 2 章：诊断和评估

更新要点：

- 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/或有疾病危险因素暴露史的患者均应**考虑**慢阻肺的诊断，但**肺量计检查**显示存在使用支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$ 是确诊慢阻肺的**必要条件**。
- 慢阻肺初始评估的目标是确定气流阻塞的严重程度、疾病对患者健康状况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。
- 经初始治疗后症状持续存在的慢阻肺患者，可考虑进行额外的临床评估，包括肺容积测定、弥散能力测定、运动试验和/或肺影像学检查。
- 慢阻肺患者经常伴随慢性疾病（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。应仔细查找这些合并症并恰当治疗，因为这些合并症会影响健康状况、住院和死亡率，且与慢阻肺引起的气流阻塞的严重程度无关。

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/或有疾病危险因素暴露史的患者均应**考虑**慢阻肺的诊断（图2.1），但**肺量计检查**显示存在使用支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$ 是确诊慢阻肺的**必要条件**⁽⁴⁵⁾。

临床表现

症状

慢性呼吸困难是慢阻肺最典型的症状。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⁽³⁰⁸⁾，并可能先于气流阻塞发生多年。应对出现这些症状的个体（尤其是具有慢阻肺危险因素的个体）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⁽³⁰⁹⁾。尽管慢阻肺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，则考虑慢阻肺的诊断，并进行肺量计检查：（这些指征本身并不具有诊断意义，但多个关键指征的存在会增加慢阻肺患病的可能性；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
反复喘息	
慢性咳嗽	可能呈间歇性，可能无痰
反复发生的下呼吸道感染	
危险因素史	烟草吸入（包括当地流行的其它烟草类似物） 家庭烹饪及取暖燃料造成的烟雾 职业粉尘、蒸汽、烟、气体或其它化学物质 宿主因素（例如遗传因素、发育异常、低出生体重、早产、儿童期呼吸道感染等）

呼吸困难

呼吸困难作为慢阻肺的特征性症状，是导致疾病致残和焦虑的主要原因⁽³¹⁰⁾。呼吸困难包括感觉和情感两方面⁽³¹¹⁾。典型的慢阻肺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⁽³¹²⁾。但用于描述呼吸困难的术语可能因个体和文化而异⁽³¹²⁾。

呼吸困难在气流阻塞的所有阶段均普遍存在⁽³¹³⁾。尤其是在劳累或体力活动期间更加频繁。基层医疗机构中被诊断为慢阻肺的患者中，40%以上报告了存在中度至重度呼吸困难⁽³¹⁴⁾。

呼吸困难是复杂的，可能涉及多种发病机制，包括气流阻塞和肺过度充气导致的呼吸动力学受损、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^(315,316)。

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

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）⁽³¹⁷⁾。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^(318,319)。

慢性咳嗽

慢性咳嗽通常是慢阻肺的首发症状，并且经常被患者视为吸烟和/或环境暴露的预期后果。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。慢阻肺患者的慢性咳嗽可能伴或不伴咳痰⁽³²⁰⁾。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。重度慢阻肺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。咳嗽也可能导致肋骨骨折，但有时并无症状。

咳痰

慢阻肺患者咳嗽时会咯出少许粘稠痰液。连续两年内规律咳痰达3个月或以上（无任何其他可解释的病因）为慢性支气管炎的典型表现⁽³²¹⁾。但这一定义略显武断，并不能反映慢阻肺患者咳痰的全部情况（具体讨论见**第1章**）。通常很难评估痰液的产生，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⁽²⁰⁴⁾。大量咳痰的患者可能合并潜在的支气管扩张症^(322,323)。脓痰反映了炎症介质增加^(324,325)，而炎症介质增加可能反映了细菌性急性加重，但二者的相关性相对较低^(325,326)。

慢性咳嗽的其他原因

图 2.2

胸内	胸外
<ul style="list-style-type: none">• 哮喘• 肺癌• 结核病• 支气管扩张症• 左心衰• 间质性肺疾病• 囊性纤维化• 特发性咳嗽	<ul style="list-style-type: none">• 慢性过敏性鼻炎• 鼻后滴漏综合征 (PNDS)• 上气道咳嗽综合征 (UACS)• 胃食管反流• 药源性（例如血管紧张素转化酶抑制剂 ACEI）

喘息和胸闷

吸气和/或呼气相的喘息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的吸气相或呼气相喘息音。胸闷常于用力后出现，且难以定位，本质上是肌肉症状，可能产生于肋间肌的等张收缩。无喘息或胸闷并不能排除慢阻肺的诊断，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，也是慢阻肺患者最常见且最令人困扰的症状之一⁽³²⁷⁾。慢阻肺患者将疲劳描述为感觉“全身疲倦”或感觉“筋疲力尽”^(328,329)。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慢阻肺患者常见的问题⁽³³⁰⁻³³²⁾。这些症状对预后极为重要^(333,334)，也可能是其他疾病（例如结核病或肺癌）的征兆，因此应对这些症状进行持续评估。踝关节肿胀表明可能存在肺心病。在收集病史时，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患者中较为常见⁽³³⁵⁾，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⁽³³⁶⁾。

慢阻肺的鉴别诊断

在一些慢阻肺患者中，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明确区分，因为这两种疾病具有共同的特征和临床表现⁽³³⁷⁾。大多数其他可能的鉴别诊断相对容易与慢阻肺进行区分（**图2.3**）。

病史

确诊或疑似的新发慢阻肺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。
- ▶ 存在慢阻肺或其他慢性呼吸系统疾病家族史。
- ▶ 症状发生模式：慢阻肺通常发生于成年期，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

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

尚未被确定为慢阻肺急性加重。

- ▶ 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。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

诊断	提示特征
慢阻肺	症状缓慢进展 吸烟史或其他危险因素
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 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	所有年龄均会发病 胸部 X 线检查显示肺部浸润影 经微生物学检查确认 当地结核病患病率高
闭塞性细支气管炎	可发生在儿童中 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（尤其是在低收入和中等收入国家中，其他危险因素的影响可能高于吸烟）。

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。气流阻塞的体征往往在肺

功能明显受损后才会出现^(338,339)，而基于体格检查的检测灵敏度和特异性相对较低。慢阻肺可能存在多种体征（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^(340,341)。尽管呼气峰值流量（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^(342,343)。

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^a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FEV₁应取三条合格曲线中的最大值，这三条曲线中FVC和FEV₁值的波动范围不得超过5%或150 mL（以较大者为准）
- FEV₁/FVC比值应取自FVC和FEV₁总和最大的技术上可接受的曲线

支气管舒张

- 可能的剂量方案为400 mcg短效 β₂受体激动剂、160 mcg短效抗胆碱能药物，或两者联合使用^b；应在给予短效β₂受体激动剂后10-15分钟测量FEV₁，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FEV₁
- 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

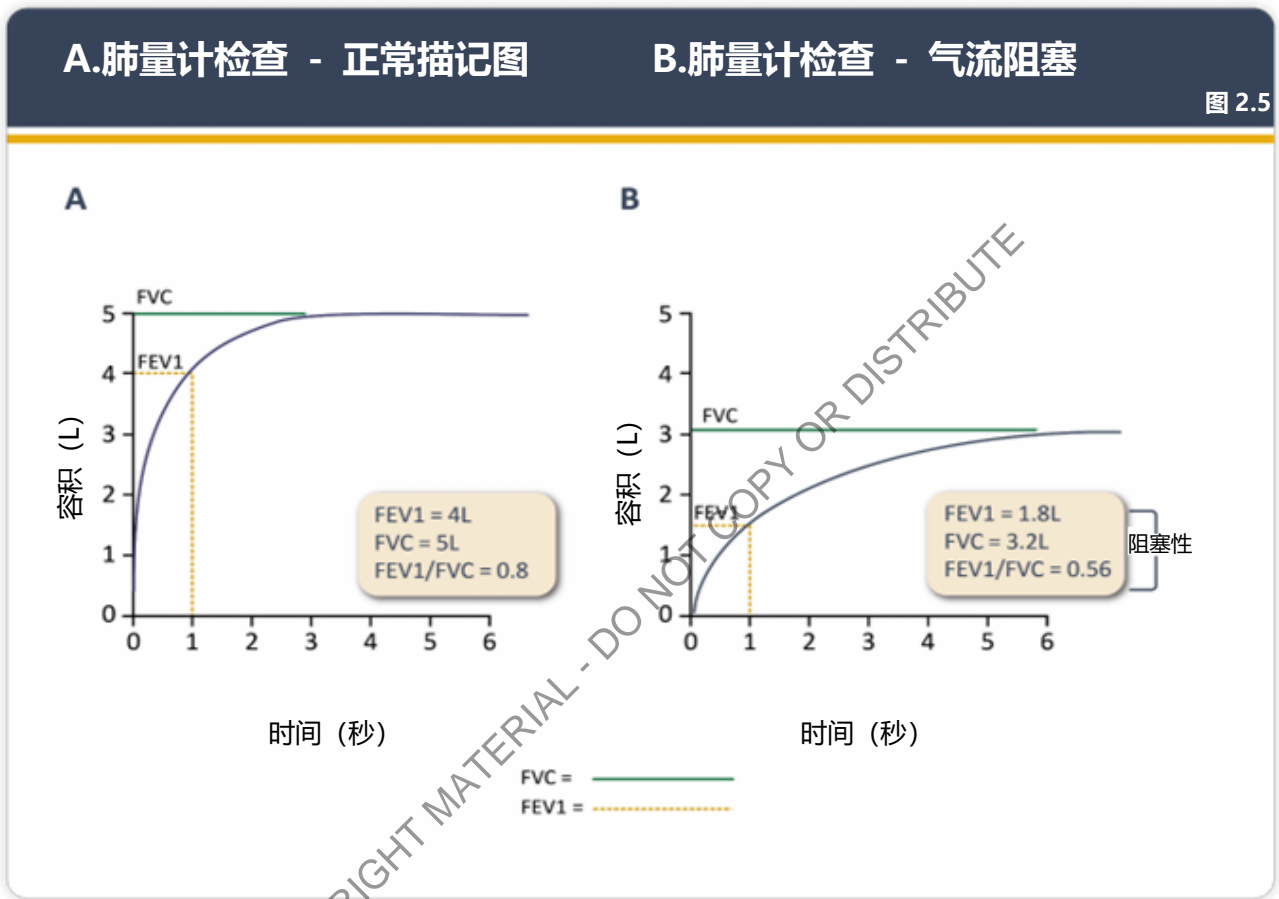
评估

- 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
- 使用支气管舒张剂后FEV₁/FVC < 0.7证实存在不完全可逆气流阻塞

^aMiller et al. Eur Respir J 2005; 26(2): 319; ^bPellegrino et al. Eur Respir J 2005; 26(5): 948.

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）该操作第一秒内呼出的气体体积（第一秒用力呼气量，FEV₁）；及（3）这两个测量值的比值（FEV₁/FVC）。通过与年龄、身高和性别的参考值^(341,344) 进行比较来评价肺量计检测值。

图2.5A是正常肺量计检查描记图，图2.5B是慢阻肺患者的描记图。慢阻肺患者通常显示出FEV₁（由于气流阻塞）和（程度较轻的）FVC（由于气体陷闭）下降。



与其他国家和国际指南一致，GOLD建议在考虑诊断慢阻肺时使用支气管舒张剂后的测量值。基于历史原因，支气管舒张剂后的值被认为更适合确认有固定气流阻塞，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⁽³⁴⁵⁾。但目前公认支气管舒张剂的应答在区分哮喘和慢阻肺方面几乎没有价值⁽³⁴⁶⁾，支气管舒张剂前的测量值具有可重复性⁽³⁴⁷⁾，并且仅在支气管舒张剂后的测量值中发现的阻塞并不常见⁽³⁴⁸⁾。获取支气管舒张剂后测量值更耗时，一定程度上会妨碍临床医生进行肺量计检查。GOLD指出，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。如果支气管舒张剂前肺量计检查未显示阻塞（定义见下文），则无需进行支气管舒张剂后肺量计检查，除非临床高度怀疑慢阻肺，此种情况下，FVC容积反应可能显示FEV₁/FVC < 0.7。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。如果支气管舒张剂前的值已显示阻塞，则应继续开展支气管舒张剂后的检查，从而确诊慢阻肺。支气管舒张剂前

FEV₁/FVC比值<0.7且支气管舒张剂后增加至≥0.7的人群，未来发展为慢阻肺的风险增加，应密切随访⁽³⁴⁹⁾。

GOLD选定的诊断慢阻肺气流阻塞的肺量计检查标准仍为使用支气管舒张剂后FEV₁/FVC比值<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FEV₁/FVC正常值下限（LLN）的分界线相比，使用固定的FEV₁/FVC比值（<0.7）来定义气流阻塞可能会导致对老年人慢阻肺的过度诊断^(350,351)，以及约1%的年轻人诊断不足⁽³⁵¹⁻³⁵³⁾，尤其是对轻度疾病。如果重复检查FEV₁/FVC仍然≥0.7的年轻人（年龄<50岁）怀疑患有慢阻肺，则应将该比值与其预测的 LLN 进行比较，可能有助于确定对该小部分患者群体的最佳管理方式。

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诊断。然而，LLN值高度依赖于使用支气管舒张剂后FEV₁有效基准方程的选择，且目前尚无可用的纵向队列研究来验证LLN的使用，亦无在非吸烟所致慢阻肺患者中使用基准方程进行的研究。在评价预后方面，使用固定比值并不劣于LLN⁽³⁵⁴⁾。

需要强调的是，不完全可逆的气流阻塞并非慢阻肺所特有的；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。

正常肺量计可通过全球肺功能倡议（GLI）中的新方法定义^(355,356)。FEV₁、FVC和FEV₁/FVC的z值（原始分数值[即观察值或数据点]高于或低于所测量的平均值的标准差数）通过使用GLI方程计算。将结果与固定比值数据进行比较。研究表明，在GLI定义的肺量计测定正常的成人中，使用固定比值可能会错将个体归类为呼吸功能障碍。重要的是这些结果也见于其他队列中。

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适当的临床背景（症状和危险因素）下确定慢阻肺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。

基于使用支气管舒张剂后FEV₁/FVC比值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^(357,358)。如果初次使用支气管舒张剂后FEV₁/FVC比值小于0.60，则很难自发升高至0.7以上⁽³⁵⁷⁾。

尽管需要根据使用支气管舒张剂后的肺量计检查值来诊断和评估慢阻肺，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FEV₁）以指导治疗决策⁽³⁵⁹⁾。个体患者的可逆性程度会随时间推移发生变化，且这种方法是否可用于区分哮喘与慢阻肺，或预测对支气管舒张剂或糖皮质激素

长期治疗的反应性，都尚未得到验证⁽³⁶⁰⁾。因此，对患者随访期间，在进行肺量计检查前，无需停用吸入性药物。图2.6显示了肺量计检查在慢阻肺患者中的作用。

肺量计检查在慢阻肺中的作用

图 2.6

- 诊断
- 评估气流阻塞的严重程度（针对预后）
- 随访评估
 - 治疗决策
 - 特定情况下的药物治疗决策（例如肺量计检查与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
 - 非药物治疗（例如介入治疗）
 - 识别肺功能快速下降

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。一项前瞻性城乡流行病学（PURE）研究分析了17个国家的153,996例吸烟史小于5包-年的健康人群的支气管舒张剂使用前的肺量计检查数据，并观察到肺功能的广泛变化⁽⁴⁶⁾。与生活在北美或欧洲的人群相比，生活在东南亚的人群FEV₁（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，生活在撒哈拉以南的非洲、东亚、中东和南美洲的人群FEV₁分别平均下降了21%、13%、11%和6%，与年龄、身高、性别和吸烟状况无关⁽⁴⁶⁾。除非使用相关预测值，否则气流阻塞的严重程度将被高估。即使在高收入国家，肺功能参考值也会随时间变化，需要定期修订⁽³⁶¹⁾。

筛查和病例发现

在一般人群中，肺量计筛查对慢阻肺的诊断作用存在争议^(362,363)。在未显著暴露于烟草或其他危险因素的无症状个体中，可能不存在肺量计筛查的指征；而在有症状或危险因素（例如，吸烟>20包-年、复发性胸部感染、生命早期事件）的个体中，慢阻肺的诊断率相对较高，应将肺量计检查视为发现早期病例的方法⁽³⁶⁴⁻³⁶⁶⁾。

FEV₁和FVC均可预测与吸烟无关的全因死亡率，肺功能异常可在吸烟者中识别肺癌风险增加的亚组人群。

这是肺量计检查应被用作全球健康评估工具的依据(367-369)。根据基层医疗电子健康记录中的常规数据所确定的风险评分,可能有助于病例发现并具有成本效益(370,371)。然而,基于人群的肺量计筛查可在患者发生严重症状前有效指导管理决策或改善慢阻肺结局的支持数据较弱(363)。这可能反映了当前筛查策略在设计和应用上的不足,未能识别最可能从现有治疗中获益的未确诊慢阻肺患者(372,373)。现已开发了新的筛查方法,其中包括危险因素暴露、症状和医疗照护使用情况以及简易峰流量测定;其中一种已开发用于低收入和中等收入国家,并显示出差异化属性(374,375)。GOLD主张积极发现病例(364,376,377),即对有症状和/或危险因素的患者进行肺量计测量,但不进行肺量计筛查。在基层医疗机构通过邮寄筛查问卷进行全面、积极的病例发现是识别未确诊慢阻肺患者的一种有效方法(378)。在儿童、青少年和中青年中开展肺量计检查,具有识别肺发育不良、生命晚期有进展为慢阻肺和其他慢性疾病风险的个体的潜力,未来值得进一步研究(41)。

根据现有流行病学文献或专家意见(373,379,380),或者采用多模态方法创建了慢阻肺病例发现工具(374,375)。越来越多人认为,将问卷与简单的生理学测量相结合可以改善这些方法的操作特征和性能(379,381,382)。在多数情况下,病例发现均能够识别既往未确诊的慢阻肺(378,381,383,384)。一般而言,这些工具能识别出大部分轻症或极轻症患者,表现出适中的灵敏度和特异性(385),或更高的特异性但较低的灵敏度(386)。已证明在基层医疗机构中开展慢阻肺筛查/病例发现对提高诊断率和医生的临床措施有较小但显著的影响,但表明其对患者结局有显著影响的数据有限(378,387-389)。在退役军人事务系统中,采用结合了慢阻肺和AATD病例筛查的临床决策支持系统算法,提升了初级医疗机构中慢阻肺的过度诊断和诊断不足以及AATD的筛查率(390)。关键是要严格评估病例发现方法的引入如何以最佳方式改进临床医生行为、提高医疗利用率和改善患者结局,同时确保使用这些技术识别的患者能够获得可负担且具有成本-效益的临床干预措施(2,391,392)。在中国进行的一项前瞻性研究中,慢阻肺初级保健评估以识别未诊断的肺部疾病及恶化风险(CAPTURE)问卷在识别需要治疗的慢阻肺患者(因症状恶化、急性加重风险增加或住院)具有良好的灵敏度(393)。

慢阻肺目标人群筛查

美国预防服务工作组(USPSTF)不推荐在无症状成人中筛查慢阻肺(394)。该建议基于参与药物或非药物临床试验的无症状或轻度症状型慢阻肺患者的系统回顾数据,但不适用于慢阻肺风险较高人群(例如每年进行低剂量胸部计算机断层扫描[LDCT]以筛查肺癌的人群,尤其是当偶然发现气道或肺实质异常时),或在临床呼吸系统疾病的胸部成像中发现影像学鉴别的结构异常的人群(例如肺气肿、气道壁增厚、支气管扩张等)。

利用肺癌成像筛查慢阻肺

USPSTF建议对50-80岁吸烟史 ≥ 20 包-年的人群每年进行LDCT检查,早期诊断肺癌。临床试验表明,每年一次的LDCT可显著提高生存率(395,396)。肺癌和慢阻肺有共同的危险因素,慢阻肺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(395,397-399)。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%，新诊断的慢阻肺患病率为67% (398,400,401)。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的气流阻塞有关(401)。既往未诊断出慢阻肺的患者症状轻微，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漏诊率可达90%(368,402-407)。

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(408)。密度定量分析技术也可用于检测慢阻肺，其灵敏度和特异性取决于所选阈值。在国家肺癌筛查试验(NLST)中，在 > 65岁的个体中，1%定量肺气肿的阈值与女性和男性的筛查灵敏度相关，分别为65%和75%，且特异性分别超过70%和65%(409)。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，其结果因分析的方法和队列而异(410)。

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(368,395,396,403-407)。

利用偶然的肺部影像学异常筛查慢阻肺

除吸烟以外，其他因素也会增加慢阻肺患病风险（例如发育、遗传、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风险增加的个体，并提示其可考虑进行肺量计检查(368,403-407)。

肺气肿是慢阻肺的标志之一，通过放射科医生的目视检查或通过定量肺密度测定，容易在胸部成像中检测到肺气肿(408-410)。肺部成像还可识别慢阻肺的其他异常指征，包括气体陷闭、气道壁增厚和黏液堵塞(401,402,411-413)。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(414-417)。

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，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）。

目前对在肺癌筛查期间偶然发现患慢阻肺的高危患者，或在影像学检查中偶然发现可能提示慢阻肺的肺部异常的患者，会错失进行肺量计检查的机会。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(418)。

初始评估

一旦通过肺量计检查确诊慢阻肺，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
- ▶ 嗜酸性粒细胞计数
- ▶ 其他共患疾病和类型（多病共存）

气流阻塞的严重程度

在 FEV_1/FVC 比值 <0.7 的情况下，慢阻肺患者**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）基于使用支气管舒张剂后的 FEV_1 数值（%参考值）。为简便起见，提出了特定的肺量计检查临界点（图2.7）。

慢阻肺患者气流阻塞严重程度的 GOLD 分级（基于支气管舒张剂后 FEV_1 ）

图 2.7

慢阻肺患者 ($FEV_1/FVC < 0.7$) :

GOLD 1:	轻度	FEV_1 占预计值% $\geq 80\%$
GOLD 2:	中度	$50\% \leq FEV_1$ 占预计值% $< 80\%$
GOLD 3:	重度	$30\% \leq FEV_1$ 占预计值% $< 50\%$
GOLD 4:	极重度	FEV_1 占预计值% $< 30\%$

症状

由于气流阻塞的严重程度（图2.7）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^(419,420)，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：改良的英国医学研究委员会 (mMRC) 呼吸困难量表

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

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患者的关键症状，但通常未被识别⁽⁴²¹⁾。（图2.8）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⁽⁴²²⁾，并可预测未来的死亡风险^(423,424)。

改良的英国医学研究委员会（mMRC）呼吸困难量表

图 2.8

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
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

参考：Fletcher CM. BMJ 1960; 2:1662.

多维度问卷

现在人们已认识到慢阻肺对患者的影响不仅只有呼吸困难⁽⁴²⁵⁾，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）⁽⁴²⁶⁾和圣乔治呼吸问卷（SGRQ）⁽⁴²⁷⁾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，例如慢阻肺评估测试（CAT™）和临床慢阻肺问卷（CCQ®），更适用于临床。下面我们介绍CAT™和SGRQ。

CAT™是由8个题目构成的用于评估慢阻肺患者健康状况的问卷（图2.9）⁽⁴²⁸⁾。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⁽⁴²⁹⁾。

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。

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

对于以下各项，请在最符合您当前状态的方框内打叉（×）。

确保每个问题只选择一个答案。

例如：我很愉快	0 <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	我很伤心	评分
我从不咳嗽	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	我一直咳嗽	
我肺里一点痰（黏液）也没有	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	我感觉肺里有非常多痰（黏液）	
我没有任何胸闷的感觉	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 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的限制	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	我在家里的任何活动都受到慢阻肺的限制	
尽管有肺病，我仍有信心外出	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	因为我有肺病，我没有信心外出	
我的睡眠好	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	因为有肺病，我睡得不好	
我精力旺盛	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	我一点精力都没有	
参考：Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.		总评分：	<input type="text"/>

SGRQ是记录最广泛的综合评估工具；在确诊的慢阻肺患者中，得分<25的情况并不常见⁽¹⁶⁸⁾，而得分≥25的情况在健康人中也非常罕见^(430,431)。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。CAT™的等效临界点为10分⁽⁴³²⁾。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症状⁽⁴³³⁾。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，使用者应警惕其它症状也需要评估⁽⁴³³⁾。

急性加重风险

慢阻肺急性加重（ECOPD）是指急性呼吸系统症状恶化发作，通常与局部和系统性炎症加重相关（见第4章）⁽⁴³⁴⁻⁴³⁷⁾。ECOPD是疾病自然进程中的关键事件，因为其显著影响患者的健康状况（通常持续较长时间）

间)，使肺功能下降速度加快，使患者的预后恶化，并与慢阻肺的大部分医疗费用相关⁽⁴³⁸⁾。不同患者之间⁽⁴³⁹⁾和随访期间的ECOPD发生率差异很大⁽⁴⁴⁰⁾。频繁急性加重（定义为一年急性加重两次或两次以上）的最佳预测因素是既往急性加重史⁽⁴³⁹⁾。气流阻塞恶化与急性加重率、住院率^(377,441)及死亡风险增加相关^(168,442)。

嗜酸性粒细胞计数

多项研究表明，嗜酸性粒细胞计数可预测ICS（在规律使用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推荐使用嗜酸性粒细胞计数指导ICS的应用（见第3章，图3.7和图3.9）⁽⁴⁴³⁻⁴⁴⁸⁾。

有证据表明，尽管与对照组有明显重叠，慢阻肺患者的平均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，但慢阻肺患者较高的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嗜酸性粒细胞计数对ICS治疗的反应差异⁽⁴⁵³⁾。

在大量基层就诊人群中，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⁾。在较低阈值（例如100个细胞/ μL ）下观察到更好的可重复性⁽⁴⁵⁶⁾。嗜酸性粒细胞计数可帮助临床医生评估规律支气管舒张剂治疗基础上加用ICS后产生临床获益的可能性，因此在做出关于ICS的使用决策时，可将其用作生物标志物与临床评估结合使用。

队列研究针对关于嗜酸性粒细胞预测未来急性加重结局的能力显示出不同的结果，或无相关性⁽⁴⁵⁷⁾，或呈正相关^(458,459)。各项研究间的差异可能与纳入患者的既往急性加重史和ICS使用情况不同有关。没有足够的证据表明应使用嗜酸性粒细胞来预测慢阻肺患者未来的急性加重风险。在ICS使用率较低的人群中，嗜酸性粒细胞计数较高的轻度至中度慢阻肺患者FEV₁下降幅度较大⁽⁴⁶⁰⁾，这提示在排除ICS使用情况干扰后，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。在无慢阻肺的年轻个体中，较高的嗜酸性粒细胞计数与随后发生慢阻肺的风险增加相关⁽⁴⁶¹⁾。

多病共存

慢阻肺患者经常伴有其他慢性疾病（多病共存）。这可能发生在轻度、中度或重度气流阻塞患者中⁽¹⁶⁸⁾。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⁽⁴⁶²⁾，应给予针对性的治疗。因此，应对所有慢阻肺患者进行常规检查，确认是否存在合并症，并进行适当治疗（如有）。慢阻肺患者合并症的诊断、严重程度评估和管理建议与非慢阻肺患者的建议相同。

慢阻肺中常见的合并症包括心血管疾病⁽⁴²⁾、代谢综合征、骨质疏松症、抑郁和焦虑，可能与共同的危险因素（例如衰老、吸烟、饮酒、饮食和缺乏活动）相关^(438,463-465)。此外，慢阻肺本身可能会增加其他合并症

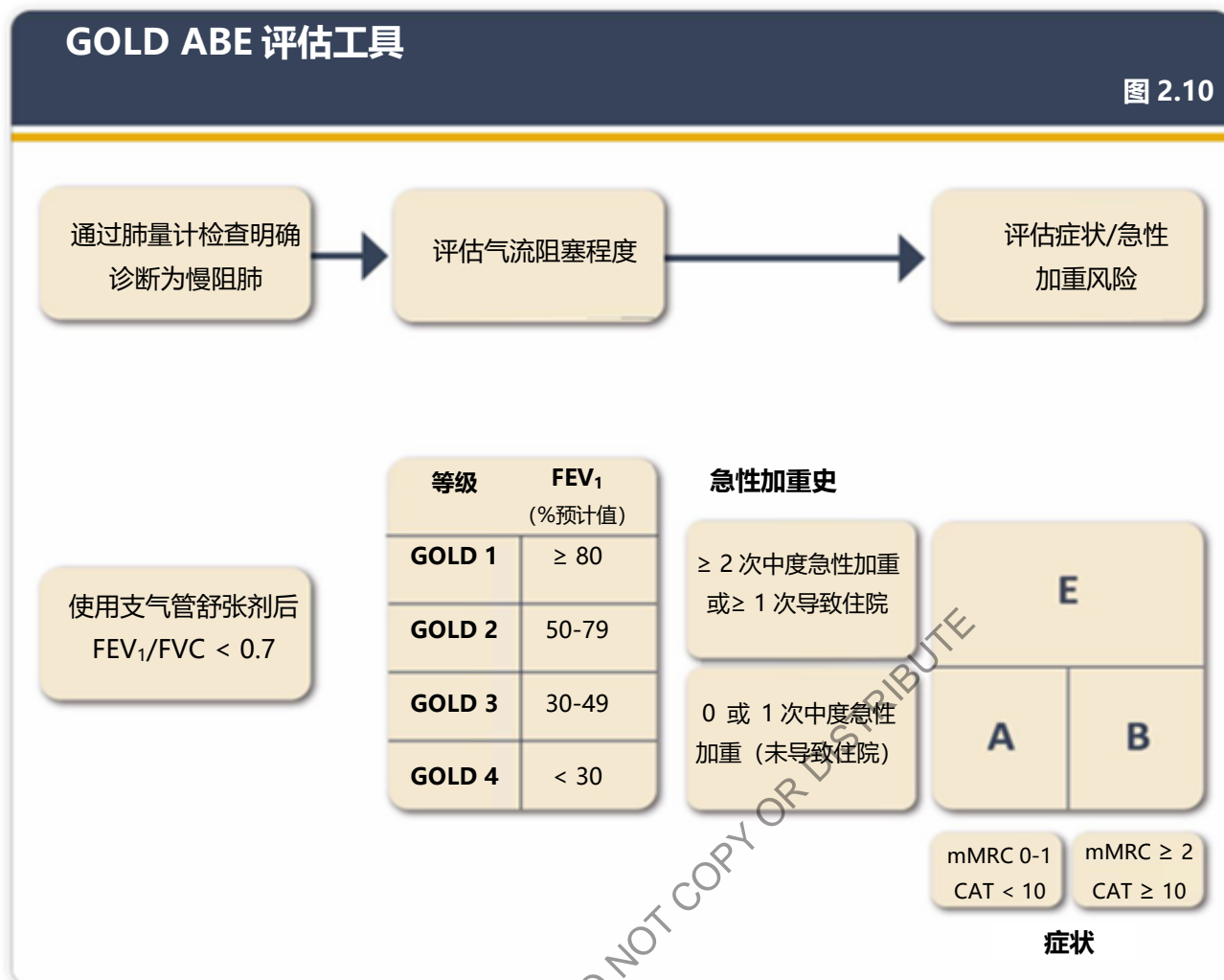
的风险（例如，慢阻肺[尤其是肺气肿]和肺癌）^(466,467)。尚不清楚慢阻肺与肺癌之间的相关性是否由常见的危险因素（例如吸烟）、共同易感基因的参与和/或致癌物的清除受损所致。慢阻肺本身也存在显著的肺外（全身性）影响，包括体重下降、营养状况异常和骨骼肌功能障碍。后者的特征是肌肉衰减症（肌细胞丢失）和其余细胞功能异常⁽⁴⁶⁸⁾。这可能是由多种因素（例如缺乏活动、饮食不良、炎症和/或缺氧）导致，并可能会导致慢阻肺患者出现运动不耐受和健康状况变差。骨骼肌功能障碍存在运动不耐受，但可以通过康复纠正⁽⁴⁶⁹⁾。慢阻肺及合并症管理的更多详情请参见**第5章**。

慢阻肺初始综合评估

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CAT™）、气流阻塞严重程度（GOLD 1-4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（GOLD 1-4级）和既往急性加重频率来评估急性加重风险。

考虑气流阻塞严重程度在个体层面（与群体水平相比）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^(420,442,470,471)。

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相关性。**图2.10**展现了这一提议。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相关性。人们普遍认为该提议必须通过适当的临床研究加以验证。



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（例如计算机断层扫描）和/或合并症（例如缺血性心脏病）。

生理学检测

肺容积

慢阻肺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。这些测量方法有助于评估慢阻肺的严重程度，但并非患者管理所必需的。

肺一氧化碳弥散量 (DLco)

单次呼吸DLco测量⁽⁴⁷²⁾评估呼吸系统的⁽⁴⁷²⁾气体传输特性。DLco 标准化良好，具有有效的实际预测值

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

(344,473-475)。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(476)。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(477-479)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(480-483)。此外，在慢阻肺患者中，较低的DLco值有助于甄别不宜进行肺切除术的肺癌患者(484)。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的风险增加(485)。

与未患病的吸烟者相比，慢阻肺患者的DLco可随时间的推移快速下降，女性的降幅显著大于男性(486,487)。但由于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。

血氧测定和动脉血气测量

脉搏血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补充氧疗，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 $\leq 92\%$ ，则应测量动脉血气，因为通过脉搏血氧测定测得的血氧饱和度与动脉血气之间不完全一致(488)。此外，脉搏血氧测定不提供关于PaCO₂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。这可能是由于对呼吸困难感知下降(489)和/或为减少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6分钟步行距离）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（通过自定步距减少(490,491)或在实验室的增量运动测试期间(492)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(493)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(494)，还可用于评估肺康复治疗的有效性。可同时使用定速穿梭步行试验(495)和自定速6分钟步行试验(496,497)。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(498)。

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(499)。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)

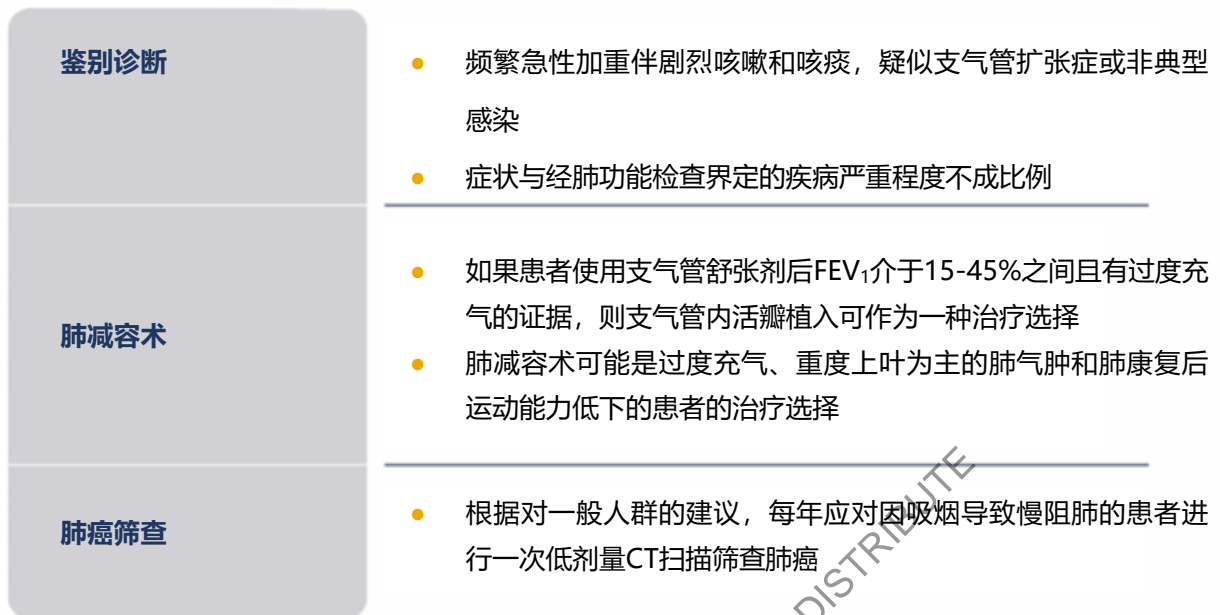
近年来，CT变得越来越多作为一种研究工具和临床实践中应用，可为慢阻肺的结构和病理生理学异常提供更多的了解，这增进了人们对疾病表型、严重程度和结局的认识。

从临床角度来看，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），但对肺气肿程度、位置和裂隙完整性也正在进行越来越多的定量分析，以协助支气管内活瓣植入治疗决策的制定。肺气肿的存在还与更快速的FEV₁下降和死亡，以及肺癌发生的可能性增加相关⁽⁴⁸³⁾。此外，约30%的慢阻肺患者在CT上可见支气管扩张，是目前疑诊该疾病时的首选影像学检查。支气管扩张与急性加重频率和死亡率增加相关⁽⁵⁰⁰⁾，但尚不清楚根据支气管扩张症指南进行治疗是否会影响这些临床结局。

既往胸部CT未被视为慢阻肺诊断的必要条件，但作为评价胸部X线检查所检测到的肺部结节或肺部合并症评估的一部分，越来越多的慢阻肺患者确实接受了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。首先，这是因为近些年肺癌筛查年龄降低至50岁。其次，支气管内活瓣植入治疗肺气肿的出现也扩大了可能从CT检查评估中获益的患者人群，尤其是使用支气管舒张剂后FEV₁介于15%-45%之间且体积描记法显示明显过度充气的患者⁽⁵⁰¹⁾。在这种情况下，作为评估过程的一部分，需要对胸部CT上每一片肺叶的肺气肿进行定量，并确保靶肺叶的裂隙完整性。

更详细的计算机辅助CT分析也能够定量气道异常，但这些方法的标准程度不如用于肺气肿定量的方法。因此，气道测量过去更多地是应用于研究当中。虽然可以直接进行节段性和亚节段性管壁厚度测量，但小气道（直径<2 mm）的测量结果必须通过吸气相和呼气相的对比来推断，以识别非肺气肿导致的气体陷闭区域。经验证的算法越来越普遍，即使在临床场景下，也可以通过该方法识别小气道异常^(502,503)。小气道异常即使在未经肺量计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⁽⁵⁰⁴⁾。还应注意的是，胸部CT影像也可提供关于慢阻肺合并症（包括冠状动脉钙化、肺动脉扩张）以及骨密度和肌肉量的大量信息。已证明此类经CT提取的特征与全因死亡率独立相关⁽⁵⁰⁵⁾。随着技术的进步，临床医生可越来越多地获得此类信息，以加强患者管理。

总之，对于存在持续急性加重、症状与肺功能检查显示的疾病严重程度不成比例、FEV₁占预计值% < 45% 伴显著过度充气、或者符合肺癌筛查标准的患者，应考虑胸部CT影像检查（图2.11）。



肺间质异常 (ILA)

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，当在未患间质性肺病 (ILD) 的患者中偶然发现时，被称为肺间质异常 (ILA) ⁽⁵⁰⁶⁾。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⁽⁵⁰⁶⁾。在4360例 COPD Gene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80%预测值或DLCO低于70%预测值^(255,507)。疑似ILD的患者呼吸道症状和死亡率增加⁽⁵⁰⁷⁾。纤维性ILA (即牵引性支气管扩张、结构扭曲和蜂窝状改变) 更有可能进展，且与不良结局相关^(508,509)，尤其是合并肺气肿时。鉴于ILA的临床相关性，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。

α-1 抗胰蛋白酶缺乏症 (AATD)

世界卫生组织建议应对所有诊断为慢阻肺的患者进行一次AATD筛查，尤其是在AATD患病率较高的地区^(510,511)。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⁽⁵¹²⁾。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和管理 (请参见第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FEV₁、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（体重指数、气流阻塞、呼吸困难和运动）方法所得出的综合评分，较任何单一指标都更能较好地预测后续生存情况^(513,514)。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^(515,516)。

生物标志物

人们对生物标志物在慢阻肺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/或成像）”。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⁽⁵¹⁷⁾。

目前，嗜酸性粒细胞计数（ ≥ 300 个细胞/ μL ）可为识别急性加重风险较高、且更能从吸入性糖皮质激素预防性治疗中获益的慢阻肺患者提供指导（见第3章）⁽⁵¹⁷⁾。

可治疗特质

为了解决慢阻肺在临床实践中表现出的异质性和复杂性，一种基于“可治疗特质（TTs）”的策略被提出⁽⁵¹⁸⁾。TTs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TT]，且应用吸入性糖皮质激素治疗最有效的慢阻肺患者）⁽⁵¹⁹⁾。TTs可以在同一患者身上同时存在⁽³³⁷⁾，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）在药物治疗随访法则方面的作用（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⁽³³⁷⁾。

第 3 章：慢阻肺的预防和管理

更新要点：

- 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。由立法禁烟和医疗专业人员提供的咨询可提高戒烟率。目前尚无证据支持电子烟作为戒烟辅助手段的有效性和安全性。
- 主要治疗目标是减轻症状和降低未来急性加重的风险。慢阻肺稳定期的管理策略主要基于症状评估和急性加重病史。
- 药物治疗可减轻慢阻肺症状，降低急性加重的频率和严重程度，并改善健康状况和运动耐量。数据显示，药物治疗有助于改善肺功能下降率、降低死亡率。
- 每种药物治疗方案均应个体化，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。
- 需要定期评估吸入装置使用技术。
- COVID-19疫苗对预防SARS-CoV-2感染非常有效，慢阻肺患者应按照国家建议接种COVID-19疫苗。
- 接种流感疫苗和肺炎球菌疫苗可降低下呼吸道感染的发病率。
- CDC建议：对于青春期末接种Tdap疫苗的慢阻肺患者，接种 Tdap 疫苗（dTdap/dTpa；百日咳、破伤风和白喉）；所有慢阻肺患者应常规接种带状疱疹疫苗；新型呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗适用于60岁以上和/或患有慢性心肺疾病的个体。
- 肺康复治疗及其核心组分，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患者的运动能力、症状和生活质量。
- 对于重度静息慢性低氧血症（ $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ 或 $< 60 \text{ mmHg}$ 但有肺心病或继发性红细胞增多症）的患者，长期氧疗可提高生存率。
- 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患者，不应常规进行长期氧疗。然而，在评估患者是否需要氧疗时，必须考虑患者的个体因素。
- 对于存在重度慢性高碳酸血症和急性呼吸衰竭住院史的患者，长期无创通气可能可以降低死亡率并预防再次住院。
- 对于经优化的药物治疗仍无法治愈的晚期肺气肿患者，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患者的症状。

引言

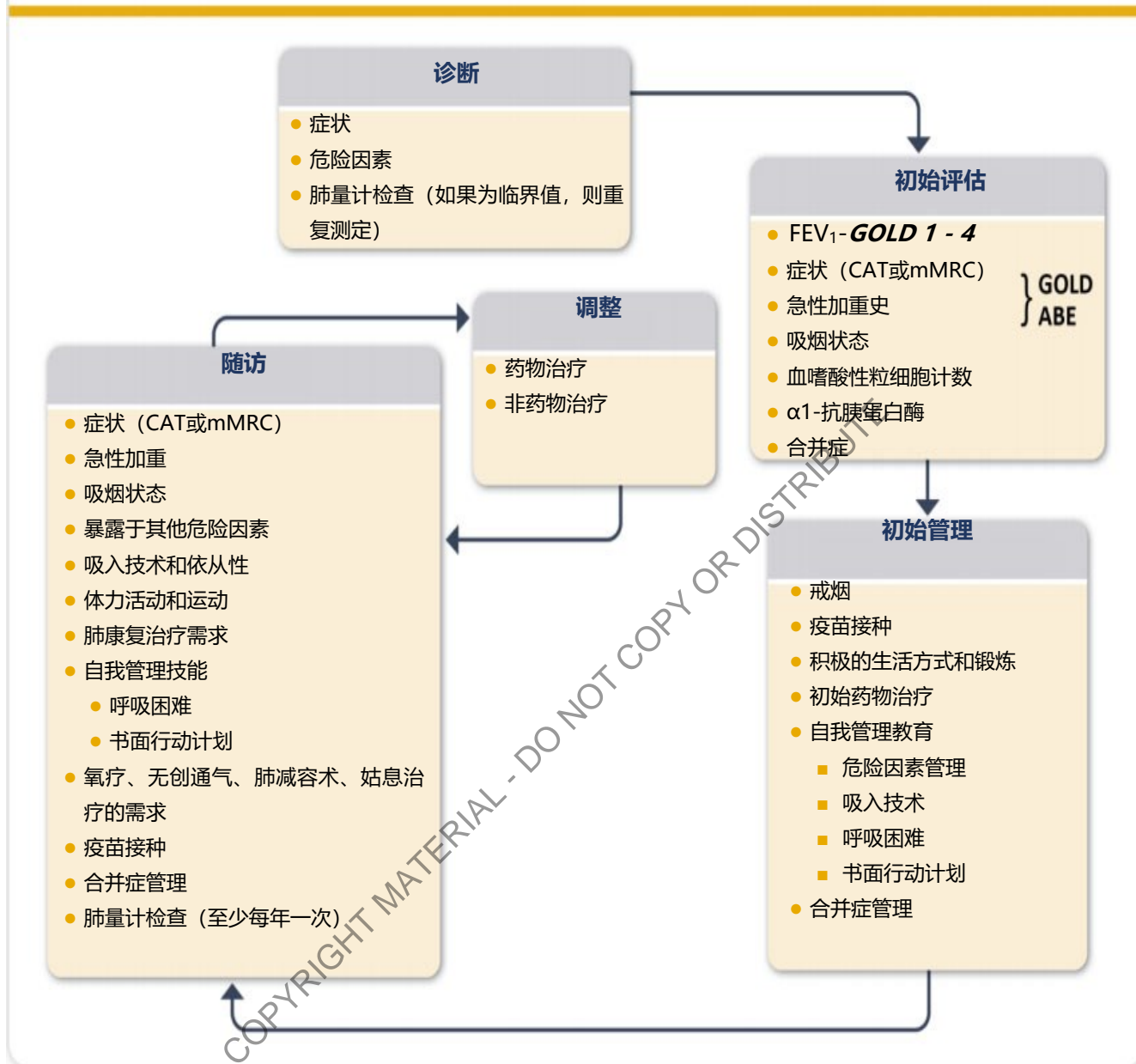
慢阻肺管理的目标是减少症状和未来风险（图 3.1）。应对慢阻肺患者气流阻塞的严重程度、症状、急性加重史、危险因素暴露情况和合并症（见第 2 章）进行评估，以指导管理。



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

识别并减少危险因素暴露

识别和减少危险因素暴露不仅对于慢阻肺的一级预防很重要，也是慢阻肺患者管理的一部分。吸烟是慢阻肺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）。



识别和减少危险因素暴露

图 3.3

- 在所有慢阻肺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**)
- 临床医生应建议患者尽可能避免持续暴露于潜在刺激物 (**D级证据**)

戒烟

对于所有持续吸烟的慢阻肺患者来说，戒烟是一项关键干预措施。医护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）。

相当大比例的慢阻肺患者尽管知晓患有该病，但仍会继续吸烟（约40%的慢阻肺患者目前仍吸烟），这种行为会对疾病的预后和进展产生负面影响⁽⁵²⁰⁾。戒烟对慢阻肺的自然病程影响最大，它还可以改善日常症状⁽⁵²¹⁾，并降低急性加重的频率⁽⁵²²⁾。

相较于未患慢阻肺的吸烟者，患有慢阻肺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信⁽⁵²³⁻⁵²⁵⁾。此外，据报道，抑郁症在患有慢阻肺的吸烟者中更为常见⁽⁵²⁶⁾，这可能导致尝试戒烟失败^(526,527)。尽管存在这些不利条件，但如果将有效的时间和资源用于戒烟，据报道，长期戒烟率可达14%-27%⁽⁵²⁷⁾。

协助有戒烟意愿患者的简要策略

图 3.4

询问	在每次就诊时系统性识别所有烟草使用者 实施覆盖整个办公室的系统，确保在每次门诊就诊时对每例患者的烟草使用状态进行查询和记录
建议	强烈敦促所有烟草使用者戒烟 以清晰、有力和个性化方式力劝每例烟草使用者戒烟
评估	确定患者希望戒烟的意愿和理由 询问每例烟草使用者是否愿意在现阶段戒烟（例如在接下来的 30 天内）
帮助	帮助患者戒烟 帮助患者制定戒烟计划；提供实践咨询；提供治疗期间社会支持；帮助患者获得治疗以外的社会支持；建议患者使用批准的药物治疗（特殊情况除外）；提供补充材料
安排	安排随访联络 安排随访联络，可以是面对面或电话随访

对于所有吸烟者来说，慢阻肺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。有证据表明，咨询和药物治疗相结合是慢阻肺患者最有效的戒烟治疗方法⁽⁵²⁷⁻⁵²⁹⁾。戒烟过程的复杂性很大程度上取决于尼古丁成瘾。因此，应准确评估所有患者的尼古丁依赖性。尼古丁高度依赖的指标包括：起床后30分钟内想要吸烟、夜间吸烟、每天吸烟≥20支、Fagerström量表得分为7-10、吸烟严重度指数得分为5-6^(530,531)。

除了采取个人戒烟方法外，立法禁烟令还可以有效提高戒烟率并降低二手烟暴露的危害⁽⁵³²⁾。

建议和咨询干预

五步干预方案（图3.4）⁽⁵³³⁻⁵³⁵⁾ 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^(533,535,536)。如果可能，应将患者转诊至综合戒烟计划处，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⁽⁵³³⁾。因为烟草依赖是一种慢性疾病^(533,535)，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，并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疗保健提供者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，在无禁忌症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

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⁽⁵³⁷⁾。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⁽⁵³⁷⁾。

在慢阻肺患者中，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⁽⁵³⁸⁾。另一项研究报告称，常规治疗连续一年的戒烟率为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%⁽⁵²⁸⁾。然而，关于个人强化咨询与药物治疗相结合是否更有效，仍然存在争议⁽⁵³⁸⁾。

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^(8,9)。

职业暴露

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的负担，但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，则是合理的。

疫苗接种

慢阻肺患者应根据当地相关指南接种所有推荐的疫苗（图 3.6）。

流感疫苗

流感疫苗接种可减少慢阻肺患者发生严重疾病（如需要住院治疗的下呼吸道感染）⁽⁵³⁹⁾ 和死亡⁽⁵⁴⁰⁻⁵⁴³⁾。只有少数研究评估了急性加重，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⁽⁵⁴⁰⁾。建议接种灭活疫苗或减毒活疫苗⁽⁵⁴⁴⁾，因为这些疫苗对老年慢阻肺患者更为有效⁽⁵⁴⁵⁾。一项基于人群的研究结果显示，慢阻肺患者（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⁽⁵⁴⁶⁾。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（PCV20或PCV15）和肺炎球菌多糖疫苗（PPSV23）已获批用于

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

≥65岁的成人。对于19-64岁且存在基础疾病者，如慢性肺部疾病（包括慢阻肺、肺气肿和哮喘）、吸烟、实体器官移植等，也可接种这些疫苗。如果这些年龄组的成人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。目前的建议是先接种PCV15再接种PPSV23，或接种一剂PCV20⁽⁵⁴⁷⁾。仅接种PPSV23的成人可在接种最后一剂PPSV23后≥1年接种PCV（PCV20或PCV15）（图3.6）。

稳定期慢阻肺患者的疫苗接种

图 3.6

- 建议慢阻肺患者接种流感疫苗 **(B级证据)**
- WHO和CDC建议慢阻肺患者接种SARS-Cov-2 (COVID-19) 疫苗 **(B级证据)**
- CDC建议慢阻肺患者接种一剂20价肺炎球菌结合疫苗 (PCV20)；或先接种一剂15价肺炎球菌结合疫苗 (PCV15)，然后再接种23价肺炎球菌多糖疫苗 (PPSV23) **(B级证据)**
- 肺炎球菌疫苗接种已被证明可降低慢阻肺患者社区获得性肺炎和急性加重发生率 **(B级证据)**
- CDC建议60岁以上和/或患有慢性心脏病或肺病的个体使用新型呼吸道合胞病毒 (RSV) 疫苗 **(A级证据)**
- CDC建议青春期末接种疫苗的慢阻肺患者接种Tdap (dTaP/dTPa) 疫苗，以预防百日咳 **(B级证据)**，并建议≥50岁的慢阻肺患者接种带状疱疹疫苗，以预防带状疱疹 **(B级证据)**

有关PPSV和PCV对慢阻肺患者影响的具体数据较为有限⁽⁵⁴⁸⁾。一项关于慢阻肺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链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链球菌肺炎的风险，后者相对罕见。接种疫苗可降低慢阻肺急性加重的可能性，中等质量的证据表明，慢阻肺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⁽⁵⁴⁹⁾。PPSV23已被证明可降低65岁以下、FEV₁预测值 < 40%的慢阻肺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⁽⁵⁵⁰⁾。在慢阻肺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⁽⁵⁵¹⁾。在一项大型RCT中，PCV13对65岁以上成年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链球菌疾病（75%）显示出显著疗效，且疗效至少持续4年⁽⁵⁵²⁾。

一项为期5年的随访队列研究比较了PPSV23和PCV13在慢阻肺患者中的有效性。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⁽⁵⁵³⁾。

PCV15、PCV20或PPSV23可在成人免疫计划中与流感疫苗联合接种，因为联合接种（PCV15或PPSV23和季节性四价流感疫苗[Fluarix]、PCV20和辅助季节性四价流感疫苗[Fluad]）已被证明具有免疫原性和安全性⁽⁵⁵⁴⁾。

呼吸道合胞病毒 (RSV) 疫苗

美国疾病控制中心（CDC）免疫实践咨询委员会（ACIP）和欧盟委员会建议60岁及以上个体使用新型呼吸道合胞病毒（RSV）二价预融合F蛋白疫苗⁽⁵⁵⁵⁾和预融合F蛋白疫苗⁽⁵⁵⁶⁾。重度RSV疾病风险最高的人群包括患有慢性心脏病或肺病、免疫受损以及住在疗养院或长期照护服务机构的成年人。CDC 估计，RSV 导致每年约 60,000-160,000 例老年人住院治疗 and 6,000-10,000 例老年人死亡^(557,558)。

其他疫苗

对于慢阻肺成人患者，CDC建议对青春期末接种Tdap疫苗（也称为dTAP/dTPa）者接种疫苗，以预防百日咳、破伤风和白喉，并建议常规接种带状疱疹疫苗^(559,560)。慢阻肺患者应按照国家建议接种COVID-19疫苗⁽⁵⁶¹⁾。

稳定期慢阻肺患者的药物治疗

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。根据主要症状（可治疗特质）呼吸困难和运动受限的存在，以及在维持治疗期间持续存在的急性加重的情况，可以升级/降级治疗。这样的推荐提供了一种有条理的治疗方法，部分是基于随机对照试验产生的证据。但由于这些推荐意见旨在辅助临床医生进行决策，因此，也结合了专家基于临床经验的建议。

初始药物治疗应基于患者的GOLD分组情况进行选择（**图3.7**）。应向患者提供对呼吸困难的自我管理、压力管理的指导，并提供书面行动计划（**图 3.13**）。还应根据相应指南对合并症进行管理，合并症管理不应受限于是否有慢阻肺（**图3.2**）。

应在适当的时间间隔（重症患者更短，轻症患者更长）后对患者进行随访，并评估其当前症状水平（使用CAT或mMRC评分）和发生急性加重的频率。应评估治疗效果和可能的不良反应，并再次评估合并症。

在患者每次就诊时应检查吸入技术、对治疗（药物和非药物）的依从性、吸烟状况和是否持续暴露于危险因素。应鼓励患者进行体力活动，并考虑对重度患者进行肺康复治疗。还应个体化考虑是否需要氧疗、无

创通气支持、肺减容术和姑息治疗，并相应更新行动计划。至少每年进行一次肺量计检查。如果患者已接受支气管舒张剂治疗，则不应为进行肺量计检查而中断该治疗。

本报告不再提及哮喘和慢阻肺重叠（ACO），而是强调哮喘和慢阻肺为不同的疾病，即使二者可能具有一些共同的可治疗特质和临床特征（例如嗜酸性粒细胞增多以及气流阻塞一定程度上可逆）。个别患者可能同时患有哮喘和慢阻肺。如果怀疑患者同时患有哮喘，则药物治疗应主要遵循哮喘指南。



初始和随访期药物治疗方法

关于支持这些建议的证据的更多信息，请参阅第3章后面题为“**证据概述：药物治疗**”的部分。

初始药物治疗管理

图3.7所示为根据ABE分组对症状和急性加重风险，同时考虑血嗜酸性粒细胞计数进行个体化评估，而启动慢阻肺**初始**药物治疗的提议。旨在提供临床指导。目前并无支持新诊断慢阻肺患者的初始药物治疗策略的高质量证据（例如随机对照试验）。

A组

- ▶ 基于支气管舒张剂对呼吸困难的效果，应对所有A组患者给予支气管舒张剂治疗。短效或长效支气管舒张剂均可。除偶尔出现呼吸困难的患者外，如果有可用且能负担的长效支气管舒张剂，则应成为首选。
- ▶ 如果有获益，则应继续进行治疗。

B组

- ▶ 应以LABA+LAMA联用启动治疗。一项RCT显示，在研究前一年内中度急性加重 ≤ 1 次且CATTM ≥ 10 的患者中，LABA+LAMA在几项终点上优于LAMA⁽⁵⁶²⁾。因此，如果没有关于可及性、成本和副作用的问题，LABA+LAMA是推荐的初始药物选择。
- ▶ 如果认为LABA+LAMA联合治疗不合适，尚无证据支持哪一类长效支气管舒张剂（LABA或LAMA）用于初始缓解该组患者的症状优于另一类。在个体患者中，药物选择应取决于患者对症状缓解的感知。
- ▶ B组患者可能存在可增加其症状并影响预后的合并症，如果存在合并症应按照国家指南评估和治疗这些合并症^(563,564)。

E组

- ▶ 一项比较双联治疗与长效支气管舒张剂单药的Cochrane系统综述和网络荟萃分析显示，LABA+LAMA联合治疗是降低慢阻肺急性加重排名最高的治疗组⁽⁵⁶⁵⁾。因此，如果没有关于可及性、成本和副作用的问题，LABA+LAMA是E组患者初始治疗的优选。
- ▶ 不鼓励在慢阻肺患者中使用LABA+ICS。如果存在ICS的指征，LABA+LAMA+ICS已被证明优于LABA+ICS，因此前者为首选^(448,566)。

▶ E组患者如果 $eos \geq 300 /\mu L$ ，则考虑使用LABA+LAMA+ICS（实践推荐）。正如本章后面详述内容，ICS在预防急性加重方面的作用与嗜酸性粒细胞计数相关。文献中没有关于新诊断患者使用三联疗法的直接数据，然而，我们认为现有研究（主要在已接受过治疗的患者中进行）为将此治疗方案作为高嗜酸性粒细胞计数（ $\geq 300 /\mu L$ ）患者的初始治疗提供了依据。

▶ 如果慢阻肺患者合并哮喘，他们应该像哮喘患者一样接受治疗。在这种情况下，必须使用ICS。

应为所有患者开具急救性短效支气管舒张剂，以迅速缓解症状。

实施治疗后，应重新评估患者是否达到治疗目标，并明确任何影响治疗成功的因素（图3.8）。在回顾患者开始治疗的反应后，可能需要调整治疗方案。

这一建议应遵循首先**回顾**、然后**评估**、最后按需进行**调整**的原则（图3.8）。

▶ **回顾**

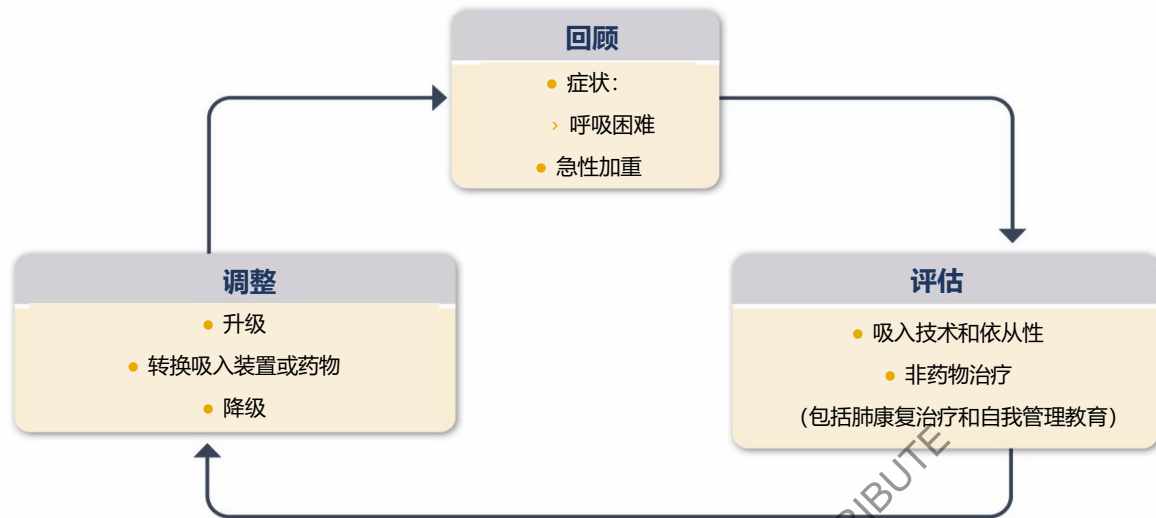
- 回顾症状（呼吸困难）和急性加重风险（既往急性加重史、嗜酸性粒细胞）。

▶ **评估**

- 评估吸入技术和依从性以及非药物治疗的作用（在本章前文中介绍）。

▶ **调整**

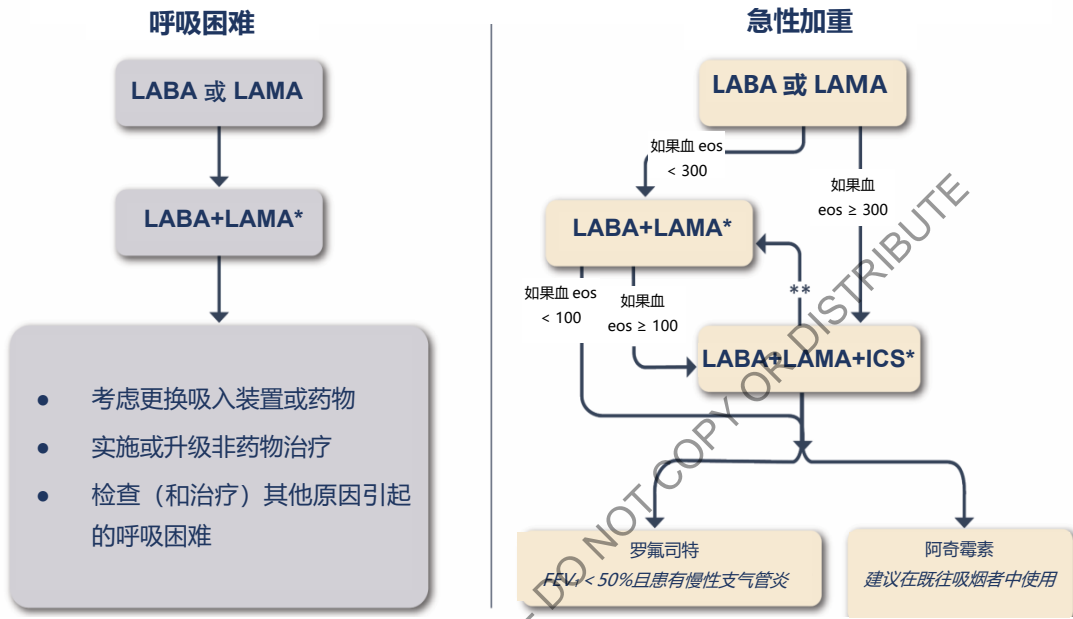
- 调整药物治疗，包括升级或降级。可考虑改换吸入装置或同类药物成分（例如使用不同的长效支气管舒张剂）。任何治疗方案变更均需要随访评估临床应答（包括副作用）。



随访期药物治疗管理

为随访治疗提供了单独的管理方法，其管理基于两个关键的可治疗特质：持续性呼吸困难和急性加重的发生（图3.9）。无论患者处于启动初始治疗后的早期还是随访治疗数年后，随访治疗的推荐意见都旨在增强对维持治疗患者的管理。这些建议纳入了来自临床试验的证据，并使用外周血嗜酸性粒细胞计数作为生物标志物，指导用于预防急性加重的ICS治疗应用（更多关于嗜酸性粒细胞计数作为ICS效果预测因素的详细信息，请参见第3章后文）。

- 1 如果对初始治疗反应良好，则维持该治疗。
- 2 否则： 检查依从性、吸入技术和可能的合并症
 - 考虑需要治疗的主要可治疗特质（呼吸困难或急性加重）
 - 如果急性加重和呼吸困难均需治疗，则按照急性加重治疗路径治疗
 - 确定患者当前治疗相对应的方框，并遵循建议
 - 评估治疗反应、调整和随访
 - 这些建议不依据诊断时的ABE评估



*单一吸入装置比多个吸入装置更简便和有效；单一吸入装置可提高治疗依从性
 **如果出现肺炎或其他相当的副作用，则考虑 ICS 降级。如果血 eos ≥ 300 /μl，则降级更可能导致急性加重的发生
 急性加重次数是指每年急性加重的次数

图3.9所示为根据现有有效性和安全性数据制定的升级和降级策略建议。应始终评估对升级治疗的反应。应在密切的医学观察下对患者进行治疗调整，尤其是降级治疗。目前，升级治疗策略尚未有系统研究验证；降级治疗策略的研究也较为有限，仅包括ICS。

无论初始治疗GOLD组别如何，随访期药物治疗方案（图3.9）可应用于任何已接受维持治疗的患者。随访治疗应对每例患者治疗呼吸困难/运动受限或预防进一步急性加重的需求进行评价。如果认为有必要变更治疗，则对呼吸困难（图3.9左列）或急性加重（图3.9右列）选择相应的治疗方法；如果同时出现呼吸困难和急性加重，则按照急性加重治疗方法。确定符合患者当前治疗的路径，并遵循建议的方法治疗。

呼吸困难

- ▶ 对于正在接受**支气管舒张剂**单药治疗的持续性呼吸困难或运动受限的患者⁽⁵⁶⁷⁾，建议使用两种长效支气

管舒张剂。

- 如果加入第二种长效支气管舒张剂仍无法改善症状，我们建议考虑更换吸入装置或药物成分。
- ▶ 在所有阶段，应检查并适当治疗其他原因（非慢阻肺）引起的呼吸困难。吸入技术和依从性不佳应被视为导致治疗反应不足的原因。还应考虑康复治疗。

急性加重

- ▶ 对于正在接受**支气管舒张剂**单药治疗的持续性急性加重的患者，建议将治疗升级至LABA+LAMA。
- ▶ 对于接受LABA+LAMA治疗仍发生急性加重的患者，建议升级至LABA+LAMA+ICS。当嗜酸性粒细胞计数 ≥ 100 / μL 时，可观察到联用ICS后的获益，嗜酸性粒细胞计数越高，应答幅度越大⁽⁴⁴⁸⁾。
- ▶ 如果患者接受LABA+LAMA+ICS治疗（或 $\text{eos} < 100$ / μL 的患者）仍出现急性加重，可考虑以下选择：
 - **加用罗氟司特**。在 $\text{FEV}_1 < \text{预计值 } 50\%$ 且患有慢性支气管炎的患者中可能会考虑使用这一方法⁽⁵⁶⁸⁾，尤其是过去一年内因急性加重至少住院一次的患者^(569,570)。
 - **加用大环内酯类药物**。已有支持阿奇霉素使用的最佳证据（尤其是在非当前吸烟者中）^(571,572)。在制定决策时应考虑耐药微生物的产生。
 - 如果发生肺炎或其他相当的不良反应，可考虑**撤除ICS**。如果嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 / μL ，降级更可能导致急性加重的发生^(573,574)。仔细考虑ICS的使用剂量，以减少较高剂量下频繁出现的潜在的ICS相关副作用。

接受 LABA+ICS 治疗的患者

- ▶ 如果无哮喘特征的慢阻肺患者因任何原因接受了LABA+ICS治疗，并且症状和急性加重得到良好控制，则可以选择继续接受LABA+ICS治疗。然而，如果患者出现：
 - **进一步急性加重**：如果嗜酸性粒细胞计数 ≥ 100 / μL ，应升级为LABA+LAMA+ICS，如果 < 100 / μL ，则应改用LABA+LAMA。
 - **呼吸困难症状为主**：则应考虑改用LABA+LAMA。

吸入治疗的管理

用于治疗慢阻肺的大多数药物均为吸入药物。因此，正确使用吸入装置对于优化吸入治疗的获益-风险比至关重要。为达成这一目标需选择合适的装置，提供教育，定期检查吸入装置的使用情况，并在必要时再教育和调整装置（图3.10）。

- 当通过吸入途径进行治疗时，如何强调吸入装置的技术教育和培训的重要性都不为过
- 必须根据可及性、成本、处方医师，最重要的是要根据患者的能力和偏好选择个体化吸入装置
- 在开具装置处方时，必须提供说明并展示正确的吸入技术，以确保患者充分掌握吸入技术，并在每次访视时再次检查患者是否持续正确地使用吸入装置
- 在得出当前治疗不足的结论之前，应评估患者的吸入技术（和治疗依从性）

目前至少有33种不同的吸入治疗，包括不同的支气管舒张剂（短效和长效）和吸入性糖皮质激素（ICS）单独给药或联合给药（图3.18）。此外，至少有22种不同的吸入装置可供使用⁽⁵⁷⁵⁾，包括雾化器、带或不带单向阀（VHC）/储雾罐的定量吸入器（MDI）、呼吸触发式MDI（BAT）、软雾吸入器（SMI）和干粉吸入器（DPI）⁽⁵⁷⁶⁾。在多剂量DPI中，粉末储存在储药池或各个囊泡中⁽⁵⁷⁶⁾。有关吸入装置的更多信息，请访问 Asthma + Lung UK网站⁽⁵⁷⁷⁾。

不同装置的大小和便携性不同。不同装置在准备步骤数量⁽⁵⁷⁸⁾、装填或驱动所需力度⁽⁵⁷⁹⁾、递送药物所需时间及清洁和维护的需求上均有不同，在有效使用各吸入装置所需的吸气方法方面也有区别⁽⁵⁷⁶⁾。步骤越多，患者正确使用吸入装置的简易度和可能性越低⁽⁵⁸⁰⁾。装置的碳排放也可能存在相当大的差异，这与装置是否含有抛射剂气体、它们的制作材料、制作和输送方式以及是否可以重复使用或回收相关⁽⁵⁸¹⁾。正确使用吸入器可减少急性加重及相关 CO₂ 排放（尤其是需要住院治疗时），从而对病情产生积极影响⁽⁵⁸¹⁾。智能吸入装置包含传感器，可检测使用日期和时间，有些传感器还可检测吸气流量和吸入量。有可能实时识别问题和提供反馈⁽⁵⁸²⁾，并可提供关于依从性和吸入技术的客观数据^(583,584)。

>5微米（ μm ）的药物颗粒最容易沉积在口咽部。对于递送至下呼吸道和肺的药物，粒径（质量中值空气动力学直径）可为细颗粒（2-5 μm ）或超细颗粒（<2 μm ），这会影响总的可吸入部分比例（颗粒<5 μm ）以及药物的沉积量和沉积部位（超细颗粒的外周沉积更多）⁽⁵⁷⁶⁾。吸气流量、流量加速度和吸气量是患者成功将药物颗粒从手持装置吸入下呼吸道的重要因素^(576,585)。MDI和SMI要求慢而深的吸气，而DPI要求用力吸气。每种DPI有其各自的内部阻力，患者在吸入期间必须在装置内形成湍流，以将粉末分解为细颗粒。开具处方的医生应目视检查患者是否能够通过装置用力吸气，如无法确定，可客观检查吸气流量^(586,587)，或根据药物可用性和患者特征转用MDI±储雾罐/VHC或SMI。接受 DPI 维持治疗的患者吸气流量不足和吸入技术错误与较高的慢阻肺相关医疗照护资源耗用率和成本相关⁽⁵⁸⁸⁾。

随机对照试验尚未确定某一装置/制剂的优效性，并且在能够正确使用上述装置的患者中，并无证据表明雾化治疗优于手持装置⁽⁵⁷⁶⁾。但这些试验中纳入的患者通常已掌握吸入技术并接受了相关教育和随访，因此可能无法反映常规的临床实践。与使用多个吸入装置的三联治疗相比，采用单一吸入装置的固定剂量三联吸入复方制剂有助于改善健康状况⁽⁵⁸⁹⁾。

正确使用给药装置的能力

每类装置均附有具体的使用说明^(576,577)。平均超过三分之二的患者在使用吸入装置时至少会发生一次错误⁽⁵⁹⁰⁻⁵⁹³⁾。针对这些患者进行的观察性研究表明，尽管不同装置吸入错误的类型和频率因其特征而异，但任何装置都必须加以讲解、示范和定期检查吸入技术⁽⁵⁹⁴⁻⁶⁰⁰⁾。使用给药装置的主要错误与吸气流量、吸气持续时间、协调性、剂量准备、吸入前呼气动作和吸入后屏气相关⁽⁶⁰¹⁾。

患者正确使用吸入装置的能力受其认知能力、手灵活度和协调技巧、可达到的吸气流量、不同类型装置的使用情况，以及既往吸入技术教育的影响^(591,602)。吸入技术不佳和使用装置错误随着患者年龄的增长更加常见⁽⁶⁰³⁾，但这可能主要是由于认知受损或手灵活度降低等混杂因素所致^(604,605)。pMDI需要足够的手部力量来驱动吸入器，尽管BAI是由吸气触发的，但仍需一定程度的力量驱动⁽⁵⁷⁹⁾。手灵活度较差的患者可能难以填充DPI，尤其是需要将胶囊从铝箔中取出、插入装置或在给药前刺穿时⁽⁵⁷⁹⁾。震颤可能导致装置晃动和剂量损失⁽⁶⁰⁶⁾。

如果怀疑患者不能正确使用pMDI，则应开具VHC/储雾罐；但这些装置并非万能的，有证据表明，如果老年患者使用VHC，则错误使用pMDI的现象在他们当中更常见⁽⁶⁰⁷⁾。目前可用的VHC容积范围为<50~750 mL⁽⁶⁰⁸⁾，但已有研究证明，容积为150~250 mL的VHC与容积较大的VHC同样有效⁽⁶⁰⁹⁾，且更便于携带。除了减少使用pMDI时的协调不佳和吸气动作引起的困难外，VHC还可增加肺部沉积并减少口咽部沉积，这对于最大程度降低含糖皮质激素的pMDI引起口咽念珠菌病的风险尤为重要⁽⁵⁷⁶⁾。

装置包装中包含的说明书不足以为患者提供关于吸入装置使用的适当教育。其他策略和工具（包括体育锻炼和使用视频或网络教育）已被证明可在短期有效改善一部分（但非所有）患者的吸入技术，但效果似乎随着时间的推移而减弱⁽⁵⁸⁰⁾。使用“回授”方法（要求患者展示如何使用该装置）似乎特别有效⁽⁶¹⁰⁾。由药剂师、医生、理疗师和护士指导的干预⁽⁶¹¹⁾及非专业的健康指导⁽⁶¹²⁾可改善慢阻肺患者的吸入技术和依从性。与哮喘一样，数字吸入器可能有助于改善慢阻肺患者的依从性和吸入技术⁽⁶¹³⁾。

选择吸入装置

如果患者正在接受吸入治疗并能够正确使用其当前装置，则新的治疗方案最好使用同一装置。若患者无法正确使用当前装置，或没有其他同一装置的适用药物，则应使用系统性的程序选择新的给药装置，并确保患者能够使用该装置。

吸入装置的选择取决于药物的可及性、设备的特性、患者的接受能力和偏好以及照顾患者的专业医护人员对正确使用装置的了解和正确使用程度。最终由处方者和患者共同决策做出治疗选择。图 3.11 总结了指导特定患者个体化选择适当装备时应考虑的主要原则。

选择合适吸入装置的基本原则

图 3.11

- 该装置中的药物是否可及
- 需要评估并考虑患者对当前和既往装置的信心、满意度以及偏好
- 每位患者均应尽可能少地使用不同类型的装置。理想情况下，应仅使用一种类型的装置
- 不应在没有临床依据的情况下转换装置类型，在没有适当信息、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、灵活性和力量
- 必须评估患者使用该装置正确进行具体吸入操作的能力：
 - 只有当患者能够用力深吸气时，才可使用干粉吸入装置。检查患者是否可以通过装置用力吸气——如果有疑问，请客观评估或使用替代装置
 - 定量吸入器和软雾吸入器依赖装置触发和吸入之间的协调（后者依赖程度较轻），患者需要能够进行慢而深的吸气。检查患者是否可以从装置缓慢而深入地吸气——如果有疑问，则考虑添加储雾罐/VHC或选择其他装置
 - 对于无法使用MDI（加或不加储雾罐/VHC）、SMI或DPI的患者，应考虑使用雾化器
- 需考虑的其他因素包括大小、便携性、成本
- 如果患者存在依从性/持久性或吸入技术问题（对于可检查的装置），则智能吸入器可能有用
- 医生应该只开具他们（包括照顾团队的其他成员）掌握用法的装置

医护人员必须提供适当的教育，包括身体力行的演示、视频或基于正确技术的演示，以及现场验证患者是否掌握吸入技术。定期（最好是每次就诊时）检查患者是否继续正确使用装备至关重要。临床上缺乏安慰剂装置通常限制和阻碍了向患者提供高质量吸入装置的技术指导。鼓励患者将个人使用的装置带去诊所，也是一种有效的选择。

稳定期慢阻肺患者的非药物治疗

非药物治疗是对药物治疗的补充，应作为慢阻肺综合管理的一部分。

在确诊慢阻肺后，应向患者提供关于该疾病的更多信息。医生应强调无烟环境的重要性，增加患者对方药物的依从性，确保采用适当吸入技术，增加体力活动和处方疫苗的接种，并将患者转至肺康复治疗。

非药物治疗的启动和随访方法

图3.12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。

慢阻肺的非药物管理*			
患者分组	必需措施	建议使用	取决于当地指南
A	戒烟 (可包括药物治疗)	体力活动	流感疫苗接种 COVID-19 疫苗接种 肺炎球菌疫苗接种 百日咳疫苗接种 带状疱疹疫苗接种 RSV 疫苗接种
B 和 E	戒烟 (可包括药物治疗) 肺康复治疗	体力活动	流感疫苗接种 COVID-19 疫苗接种 肺炎球菌疫苗接种 百日咳疫苗接种 带状疱疹疫苗接种 RSV 疫苗接种

* 可包括药物治疗

随访期非药物治疗的建议基于患者的可治疗特质，例如症状和急性加重（图 3.13）。

1. 如果对初始治疗反应良好，则维持该治疗并提供：

- 每年流感疫苗接种和指南推荐的其他疫苗接种
- 自我管理教育
- 行为危险因素评估，例如戒烟（如适用）和环境暴露

确保

- 维持运动项目和体力活动
- 充足的睡眠和健康的饮食

2. 否则，考虑应针对的主要可治疗特质

呼吸困难

- 自我管理教育（书面行动计划）结合如下方面的综合自我管理：
 - 呼吸困难、体力保存技巧以及压力的管理策略
- 肺康复治疗（PR）项目和/或PR后的维持运动项目

急性加重

- 关于以下方面的个性化自我管理教育（书面行动计划）：
 - 避免加重因素
 - 如何监测/管理症状恶化
 - 发生急性加重时的联系人信息
- 肺康复（PR）项目和/或PR后的维持运动项目

所有晚期慢阻肺患者均应考虑接受临终照护和姑息治疗支持，以优化症状控制并使患者及其家属对未来疾病管理做出知情选择。

康复治疗、教育和自我管理

肺康复治疗

肺康复治疗（PR）定义为“基于全面评估后为患者定制的综合干预，包括但不限于旨在改变患者行为的运动训练、教育、自我管理干预，以期改善慢性呼吸系统疾病患者的身体和心理状况，并促进其对长期健康行为的依从性^[614]”。

应鼓励症状负担较高且存在急性加重风险的患者（B组和E组）参加正式的康复项目，其中包括设定患者目标，并以结构化方式设计并执行项目，同时考虑患者的慢阻肺特征和合并症^[614-616]。这包括年龄较大、女

性、贫困程度较高或存在糖尿病、哮喘、或疼痛性疾病的合并症以及目前看起来不太能转诊接受肺康复治疗的患者⁽⁶¹⁷⁾。

肺康复治疗应被视为患者综合管理的一部分，通常需要一系列医疗照护专业人士的参与，以确保充分覆盖多个相关方面⁽⁶¹⁵⁾。持续6-8周的项目获益最佳。现有证据表明，将肺康复治疗延长至12周并不会带来额外获益⁽⁶¹⁸⁾。建议每周至少进行两次在监督下的运动训练，可包括含耐力训练、间隔训练、抗阻/力量训练在内的任何方案；理想情况下，应包括上肢和下肢以及步行锻炼；还可纳入灵活性、吸气肌训练和神经肌肉电刺激。在所有情况下，均应个体化制定康复干预措施（内容、范围、频率和强度），以最大程度地提高个人功能获益⁽⁶¹⁸⁾。当干预措施包括持续反馈（电话、通过计步器提供的生物反馈和渐进的目标设置）但没有受到监督时，其在改善体力活动方面并不比无反馈的步行项目更有效⁽⁶¹⁹⁾。应向患者强调长期行为改变对改善身体功能以及减少慢阻肺心理影响的重要性。

肺康复评估和随访

应对参与肺康复计划的每个受试者进行基线和结局评估，以明确个体适应性差的行为（包括动力）、阻碍训练的身心情况、目标、障碍和能力，并量化获益以及确定改善目标。

评估应包括：

- ▶ 详细病史和体格检查
- ▶ 吸入支气管舒张剂后的肺量计检查
- ▶ 运动能力评估
- ▶ 评估健康状况和呼吸困难的影响
- ▶ 评估肌肉萎缩患者的吸气和呼气肌力以及下肢力量
- ▶ 讨论患者个人目标和期望

前两项评估对于确定是否适合纳入和基线状态评估非常重要，但不会用于结局评估。

可通过踏车计或跑步机运动量以及多种生理变量测量值（包括最大耗氧量、最大心率和消耗的最大功）来评估运动耐量。标准化自定步速的定时步行试验（例如6分钟步行距离）在临床实践中十分常用，因为该试验需要的设备很少且与常规功能相关。穿梭步行试验提供的信息比完全自定步速的步行试验更完整，且比跑步机测试更简单⁽⁶²⁰⁾。在解读数据前，步行试验需要至少进行一次实际测试。

重要的是，不要仅评估这些结局指标，也要了解每例患者的最终目标是什么（相关或有价值的结局），例如康复计划结束时患者在工作、家庭和休闲方面预期想要实现的目标。

有几种用于评估健康状况的详细调查问卷，包括一些专门为呼吸系统疾病患者设计的问卷。健康状况也可以通过通用仪器进行评估，尽管对变化的敏感度不如 CAT™、CRQ 或 SGRQ 等疾病特定问卷。已使用 *医院焦虑抑郁量表 (HADS)* ⁽⁶²¹⁾ 和 *精神疾病初级照护评价 (PRIME-MD) 患者问卷* ⁽⁶²²⁾ 来提高对焦虑和抑郁患者的识别和治疗。

教育、自我管理和综合照护

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、正确使用吸入装置、急性加重的早期识别、决策制定和采取行动、何时寻求帮助、手术干预和考虑预设医疗指示等问题，采用自我管理干预的措施处理效果更好。考虑患者具体问题，旨在增强长期功能和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。这些都是在自我管理下解决的。

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更为自身健康和幸福负起责任，而专业医护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、关于慢阻肺的基本信息、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）、有助于减少呼吸困难的策略、关于何时寻求帮助的建議、急性加重期间的决策以及遗嘱和临终问题。这些教育信息的强度和-content 取决于患者疾病的严重程度，但尚不清楚教育对肺康复治疗后可见改善的具体作用 ⁽⁶²³⁾。这段描述提供了“自我管理支持/指导”的暗示，它是指医疗照护提供者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。但个体患者对急性加重的评价和风险评估、患者需求、偏好和个人目标应反映在自我管理教育计划的个体化设计中。

自我管理

医疗保健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，以便对慢阻肺实现更好的日常管理 ⁽⁶²⁴⁾。医生和医疗照护提供者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 ^(625,626)，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 ⁽⁶¹⁴⁾。

综合照护

慢阻肺是一种复杂的疾病，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。

氧疗和通气支持

氧疗

研究证实，长期氧疗（>15小时/天）在慢性呼吸衰竭患者中可延长重度静息低氧血症患者的生存期⁽⁶²⁷⁾。但对于稳定期慢阻肺患者及静息或运动诱导的中度血氧饱和度下降的患者，长期氧疗并不会延长至死亡或至首次住院的时间，也不会持续改善任何检测结果⁽⁶²⁸⁾。在存在轻度低氧血症、或无低氧血症但不符合家庭氧疗条件的慢阻肺患者中，当在运动训练期间供氧时，其呼吸困难情况可能会获得缓解；但并未改善日常生活中的呼吸困难，在健康相关生活质量方面也无获益（图3.14）⁽⁶²⁸⁻⁶³⁰⁾。不同研究之间存在一定的矛盾，但大多数研究并未显示出变化⁽⁶³¹⁾。

稳定期慢阻肺患者的氧疗和通气支持

图 3.14

氧疗

通气支持

- 长期氧疗可提高重度慢性静息动脉低氧血症患者的生存期（**A级证据**）
- 在中度静息或运动诱导的动脉氧饱和度下降的稳定期慢阻肺患者中，长期氧疗并不会延长至死亡或至首次住院的时间，也不会持续改善健康状况、肺功能和6分钟步行距离（**A级证据**）
- 患者在海平面水平静息状态下的血氧达标并不能排除在航空旅行期间发生重度低氧血症的可能（**C级证据**）
- （无创正压通气）NPPV可改善特定患者近期住院后的无住院生存期，尤其是存在明显日间持续性高碳酸血症（ $\text{PaCO}_2 > 53 \text{ mmHg}$ ）的患者（**B级证据**）
- 重度慢性高碳酸血症且有急性呼吸衰竭住院史的患者，可考虑长期无创通气（**B级证据**）

尽管对于大多数接受长期氧疗的慢性呼吸衰竭患者来说，航空旅行是安全的⁽⁶³²⁾，但在理想情况下，飞行

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

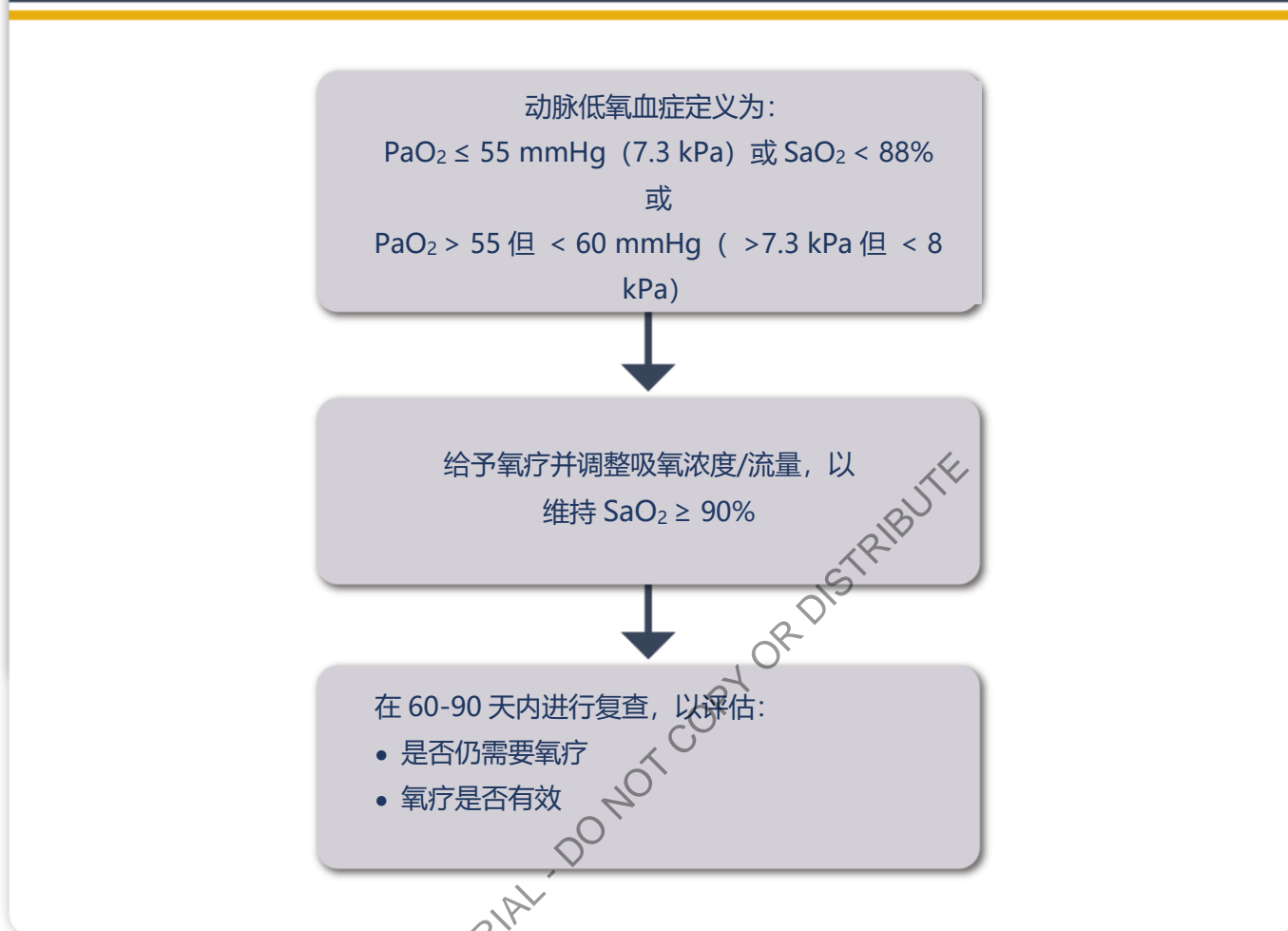
中患者的PaO₂应至少维持在6.7 kPa (50 mmHg)。研究表明,在海平面水平,中度至重度低氧血症患者可以通过鼻导管以3 L/min流量吸氧或通过文丘里面罩以31%浓度吸氧来达到上述PaO₂(633)。静息状态下血氧饱和度>95%且6分钟步行血氧饱和度>84%的患者可在无进一步评估的情况下旅行(634),但需要强调的是,在海平面水平静息状态下血氧达标并不排除在航空旅行期间发生重度低氧血症的可能(632)。应仔细考虑可能损害组织氧合的任何合并症(例如心脏疾病、贫血)。此外,沿过道行走也可能会明显加重低氧血症(635)。

长期氧疗(LTOT)适用于存在如下特征的稳定期患者:

- ▶ 3周内两次确认 PaO₂≤55 mmHg (7.3 kPa) 或 SaO₂≤88%, 伴或不伴高碳酸血症; 或
- ▶ PaO₂在55 mmHg (7.3 kPa) 至60 mmHg (8.0 kPa) 之间或SaO₂为88%时, 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(红细胞压积>55%)证据。

一旦接受LTOT, 则应在60-90天后复查吸入环境空气及一定吸氧浓度/流量时的动脉血气(ABG)或血氧饱和度, 以确定是否仍需要氧疗, 如果需要, 则进行治疗。慢阻肺患者氧疗的方法请参见图3.15。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISSEMINATE



通气支持

无创通气 (NIV) 偶尔会被用于极重度的稳定期慢阻肺患者⁽⁶³⁶⁾。可考虑在特定患者人群中使用NIV，尤其是存在明显日间高碳酸血症且近期住院的患者，尽管一项系统综述的结果对此观点保持中立⁽⁶³⁷⁾。相比之下，在共患慢阻肺和阻塞性睡眠呼吸暂停的患者中，存在明确的持续气道正压通气 (CPAP) 指征^(638,639)。

慢阻肺急性加重期间

以无创正压通气 (NPPV) 形式进行无创通气 (NIV) 是在慢阻肺急性加重和急性呼吸衰竭住院患者中降低发病率和死亡率的标准治疗⁽⁶⁴⁰⁻⁶⁴³⁾ (另见第4章)。

稳定期患者

对于慢阻肺合并阻塞性睡眠呼吸暂停的患者，持续性气道正压通气 (CPAP) 可显著改善生存期和降低住院风险^(638,639)。

目前仍不确定是否可长期居家使用NPPV治疗住院后急性或慢性呼吸衰竭患者，其结局可能受到持续性高碳酸血症的影响⁽⁶⁴⁴⁾。一项多中心前瞻性RCT，纳入出院 2~4 周后出现持续性高碳酸血症 ($\text{PaCO}_2 > 53$ mmHg) 的慢阻肺急性加重患者，比较家庭NIV联合氧疗与单独使用家庭氧疗对至再住院或至死亡时间的影响⁽⁶⁴⁴⁾。结果表明，在氧疗基础上联合家庭NIV可显著延长12个月内的至再住院或至死亡时间⁽⁶⁴⁴⁾。对这些研究进行的一项系统综述和荟萃分析证实，NIV可降低死亡率和住院风险。但最佳的候选亚组（按近期住院史或 PaCO_2 分组）尚不明确⁽⁶⁴³⁾。

既往两项回顾性研究^(645,646) 和3项RCT中的2项^(644,647-650) 显示，住院后使用NPPV可减少再住院率，并改善生存期。两项研究报告了死亡率和住院率降低，而另一项研究显示NPPV对生存期无益⁽⁶⁴⁸⁾。有几种因素可解释这些差异：患者选择的不同、研究效力不足、NPPV设置无法实现充分通气以及NPPV治疗依从性差⁽⁶⁵¹⁾。应在熟悉程序及装置使用的人员的指导下实施并监测NPPV ^(652,653)。

监测和随访

慢阻肺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、急性加重和气流阻塞的客观指标，以确定何时变更治疗方案，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）。可使用慢阻肺评估测试（CAT™）⁽⁴²⁸⁾ 等问卷；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、类型和可能原因⁽⁶⁵⁴⁾ 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、电话求助以及紧急护理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、住院持续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

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

- ▶ 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
- ▶ 副作用

应做出治疗调整方面的推荐（图3.7）

吸烟状态

每次就诊时，应确定当前吸烟状态和烟雾暴露情况，然后采取适当措施。

测量指标

可通过定期进行（例如每年一次）肺量计检查来追踪FEV₁下降情况，以识别FEV₁快速下降的患者，尽管其他反映过度充气 and 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分钟步行距离或穿梭步行试验）提供了更多关于预后方面的信息^(655,656)。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，以改善重度静息低氧血症患者的症状和生存期。

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，应检查患者是否存在支气管扩张症。

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）。

远程医疗和远程监测

COVID-19大流行极大地改变了医疗实践中门诊治疗的实施。远程医疗提供了一个获取治疗的渠道，并在当前促使考虑建立远程和远程/面对面结合的治疗模型，目标是改善医疗实践的可及性、结局和（经济上的）可负担性。然而，将远程治疗纳入门诊治疗中应有证据支持。

近期一项关于对慢阻肺患者进行远程监测和咨询的远程医疗Cochrane综述⁽⁶⁵⁷⁾中，基于RCT评估了不同的模型：

- ▶ 远程监测（与医疗照护专业人士连接）+常规治疗 vs. 单独常规治疗（由试验人员报告）。
- ▶ 远程咨询（例如，与医疗照护专业人士的实时联系）+常规治疗 vs. 单独常规治疗（例如，由

医疗照护专业人员在医疗照护服务机构进行面对面检查，或由试验人员报告）。

- ▶ 远程监测或远程咨询 vs. 常规治疗（例如，远程医疗已取代常规面对面治疗）。

综述中包含的大多数研究（24项RCT），其远程监测干预要求受试者使用远程设备传输测量值，随后由医疗照护专业人士审查（不同步）；而只有5项RCT传输了数据并可以使医疗照护专业人士实时（同步）审查⁽⁶⁵⁷⁾。该系统综述的结果表明，与常规治疗相比，这些模型的有效性证据不足，比如在急性加重、住院、健康状况和死亡率方面。虽然尚无证据表明远程医疗干预有害，但也不清楚哪些慢阻肺严重程度的亚组会从中获益，或可能受到损害。根据专业评估并结合个人需求的远程医疗干预措施作为额外医疗资源可提供获益，尽管长期影响仍然未知。

支持性治疗、姑息治疗、临终照护和临终关怀

症状控制和姑息治疗

姑息治疗是一种广义术语，涵盖了症状控制方法以及对终末期患者所采取的管理措施。姑息治疗的目标是预防和缓解痛苦，并为患者及其家属提供最佳生活质量，无论疾病处于何种分期或是否需要其他治疗⁽⁶⁵⁸⁾。慢阻肺是一种高度症状性的疾病，具有疲劳、呼吸困难、抑郁、焦虑、失眠等多种症状，需要采取针对症状的姑息治疗。有证据表明，与肺癌患者相比，慢阻肺患者接受此类治疗的可能性较低^(659,660)。姑息治疗拓展了传统疾病模式的医学治疗，转而更多地关注提高生活质量、优化功能、协助做出关于临终照护的决策以及为患者及其家属提供情感和精神支持⁽⁶⁵⁸⁾。在临终照护和临终关怀（为处于疾病终末期且预计存活时间不到6个月的患者提供临终照护的一种治疗方式）中，姑息治疗至关重要。越来越多的姑息治疗团队可为住院患者提供咨询服务⁽⁶⁶¹⁾。门诊姑息治疗咨询不太常见，但可改善晚期肺癌患者的生活质量、减轻症状甚至延长生存期⁽⁶⁶⁰⁾。**图3.16**总结了对慢阻肺患者采取姑息治疗、临终照护和临终关怀的要点。

- 所有管理慢阻肺患者的临床医生均应了解姑息治疗方法对症状控制的有效性，并在实践中使用这些方法 **(D级证据)**
- 临终关怀应包括与患者及其家属讨论其对心肺复苏、预立遗嘱和死亡地点选择的意见 **(D级证据)**
- 阿片类药物、神经肌肉电刺激 (NMES)、氧疗和风扇直吹可缓解呼吸困难 **(C级证据)**
- 在营养不良的患者中，补充营养可改善呼吸肌力和总体健康状况 **(B级证据)**
- 可通过自我管理教育、肺康复治疗、营养支持和身心干预措施来改善疲劳 **(B级证据)**

与所有慢阻肺患者相关的治疗

即便接受最佳药物治疗，许多慢阻肺患者仍会持续出现痛苦的呼吸困难、运动能力受损、疲劳以及惊恐、焦虑和抑郁⁽⁶⁶²⁾。其中一些症状可通过更广泛的姑息治疗获得改善，而在过去，这些姑息治疗通常仅限于临终时使用。

呼吸困难的姑息治疗

缓解日常生活活动中的呼吸困难，以限制患者残疾、改善生活质量，以及减少医疗资源使用是慢阻肺照护的主要目标。可以针对涉及的各种机制考虑多种治疗方法；主要包括使用吸入性支气管舒张剂、自我管理教育（患者学习呼吸技术）和包括运动训练的肺康复治疗。氧疗、高流量鼻腔治疗 (HFNT) 和无创通气 (NIV) 在缓解呼吸困难中的作用存在争议⁽⁶⁶³⁾。

阿片类药物⁽⁶⁶⁴⁻⁶⁶⁶⁾、神经肌肉电刺激 (NMES)^(666,667)、胸壁振动 (CWV)⁽⁶⁶⁶⁾ 和风扇直吹^(666,668,669) 可缓解呼吸困难。吗啡可改善慢阻肺患者的健康状况⁽³¹⁷⁾。一项研究表明，速释吗啡可延长超过一半的晚期慢阻肺患者的运动耐受时间⁽³¹⁷⁾。然而，另一项RCT显示，对于 mMRC 呼吸困难量表评分为 3 或 4 分的患者，口服缓释吗啡 (8 mg/d 或 16 mg/d，持续一周) 相较于安慰剂并未改善呼吸困难症状⁽⁶⁷⁰⁾。需要进一步研究以确定哪些患者特征可预测对阿片类药物治疗的反应⁽⁶⁷¹⁾。最优剂型及给药途径仍在讨论中^(666,672)。

即便患者无低氧血症 ($SpO_2 > 92\%$)，吸氧仍可能会提供一定的获益 (图 3.14)⁽⁶⁷³⁾。肺康复治疗有效，NIV还可减少重度患者的日间呼吸困难。针灸和穴位按压是针对晚期慢阻肺患者的其他非药物治疗方法，或可改善呼吸困难和生活质量⁽⁶⁷⁴⁾。难治性呼吸困难可通过多学科综合姑息和呼吸照护服务得到更有效的管理

并无证据表明，苯二氮草类药物具有有益作用⁽⁶⁷⁶⁾，目前暂无充分数据建议使用可分散注意力的听觉刺激（音乐）、放松、疏导和鼓励等方式（无论是否进行呼吸放松训练或心理治疗）⁽⁶⁷⁷⁾。

营养支持

较低的BMI，特别是较低的去脂体重水平与慢阻肺患者更差的结局有关⁽⁶⁷⁸⁾。在营养不良的慢阻肺患者中，补充营养可显著增加体重，并显著改善呼吸肌力和总体健康相关生活质量⁽⁶⁷⁹⁾。营养性抗氧化剂补充（维生素C和E、锌和硒）已被证明可以改善抗氧化缺陷、股四头肌肌力和血清总蛋白，但不会进一步改善股四头肌耐力。营养补充仅在营养不良患者中显著改善了6分钟步行试验结果、呼吸肌力和健康状况⁽⁶⁸⁰⁾。给予为期12个月的营养干预对肌肉萎缩患者的体力水平并无影响，但可使体力活动显著增加⁽⁶⁸¹⁾。

惊恐、焦虑和抑郁

多种因素导致了慢阻肺患者出现抑郁和焦虑症状，包括行为、社会和生物学因素⁽⁶⁸²⁾。肺康复治疗有助于减轻焦虑症状。抗抑郁药对慢阻肺患者的疗效尚无定论，这可能是由于已发表试验中的方法学问题所致。认知行为疗法和身心干预措施（例如正念认知疗法、瑜伽和放松）可减少焦虑和抑郁；身心干预还可在存在心理问题的慢阻肺患者中改善身体状况，例如肺功能、呼吸困难、运动能力和疲劳⁽⁶⁸³⁾。

疲劳

慢阻肺患者出现的疲劳可通过自我管理教育、肺康复治疗、营养支持和身心干预措施获得改善⁽⁶⁸⁴⁾。

临终照护和临终关怀

在许多患者中，慢阻肺以健康状况逐渐下降和症状逐渐增加为特征，并伴有可增加死亡风险的急性加重⁽⁶⁸⁵⁾。尽管慢阻肺急性加重住院后的死亡率正在下降⁽⁶⁸⁶⁾，但报告的死亡率仍在23%⁽⁶⁸⁷⁾至80%之间⁽⁶⁸⁸⁾。进行性呼吸衰竭、心血管疾病、恶性肿瘤和其他疾病是急性加重住院患者死亡的主要原因⁽⁶⁸⁸⁾。在定性研究中，除了描述高症状负担外，慢阻肺患者及其家属表示他们需要更好地了解病情以及慢阻肺患者生存和死亡的心理影响⁽⁶⁸⁹⁾。姑息治疗是一种广义术语，涵盖了症状控制方法以及针对临近死亡的终末期患者所采取的管理措施。姑息治疗、临终照护和临终关怀为晚期慢阻肺患者照护的重要组成部分。

临终关怀还应包括与患者及其家属讨论关于心肺复苏、预立医嘱和死亡地点选择的意见⁽⁶⁹⁰⁾。在个体层面，预测慢阻肺患者的6个月生存率并不可靠，因此提前讨论这些问题以及分阶段引入支持性治疗非常重要⁽⁶⁹¹⁾。住院治疗可作为启动预定临终照护计划讨论的触发因素。患者及其家人对死亡时间充满不确定性，呼吸困难加剧和窒息会导致死亡恐惧⁽⁶⁹²⁾。良好的预定临终照护计划可以通过讨论死亡和临终事宜以及提供情感支持来减轻患者及其家属的焦虑。此外还可确保照护符合其意愿，并避免不必要的、不需要的和昂贵的有创手段

对于极晚期或终末期患者，临终关怀服务可能提供额外的获益。临终关怀服务通常主要用于存在重度残疾或症状负担的患者，可能在患者家中、或在专门的临终关怀单位、或其他机构（如医院或疗养院等）的临终关怀病床上提供。美国国家临终关怀和姑息治疗组织⁽⁶⁹⁵⁾等机构制定了关于非癌症疾病（如慢阻肺）患者如何选择适用的临终关怀服务的具体指南（例如，对支气管舒张剂反应不佳的静息失能性呼吸困难患者，以及住院或急诊科就诊频率增加证实晚期疾病出现进展的患者）^(659,660)。这些指南讨论了准确预测晚期慢阻肺患者预后方面存在的困难，但同时也认可为其中一些患者提供临终关怀服务的合理性⁽⁶⁵⁸⁾。

降低慢阻肺死亡率的治疗干预措施

慢阻肺是全球第三大死亡原因，2019年导致323万人死亡。针对慢阻肺患者亚组进行特定治疗，了解哪些可改变因素（可治疗特质）与死亡率相关很重要。初级医疗机构中一项关于慢阻肺的大型临床数据库研究表明，全因死亡率（慢阻肺和CVD相关死亡率）的最高风险发生在慢阻肺急性加重严重程度和频率增加的个体（GOLD B组和D组），以及FEV₁较低的个体（特别是GOLD 3和4）中⁽⁶⁹⁶⁾。我们仍在持续了解导致慢阻肺患者死亡的机制。在RCT研究中难以证明治疗方式对死亡率的改善，需要较大人群和/或较长的随访持续时间，和/或在随访期间死亡风险虽然较高但可预防的人群。此外，死亡事件数量较少，使得在大多数试验中难以分析疾病特异性死亡率（例如呼吸或心血管系统疾病相关死亡率）。图3.17总结了具有降低慢阻肺患者死亡率有效性证据的药物和非药物治疗。

药物治疗

在既往的研究中，如TORCH试验⁽⁶⁹⁷⁾和SUMMIT试验⁽⁶⁹⁸⁾未证明LABA+ICS联合治疗在降低慢阻肺患者死亡率（主要结局）方面相较安慰剂的有效性。这些试验对入组患者没有既往急性加重史的要求。在最大规模的LAMA治疗试验UPLIFT中，研究期结束后30天的意向治疗分析显示，LAMA与安慰剂相比未显示出死亡率（次要结局）的降低。该研究纳入的大多数患者使用了一种ICS。

近期，两项大型随机临床试验IMPACT⁽⁴⁴⁸⁾和ETHOS⁽⁵⁶⁶⁾证明，与双联长效支气管舒张吸入治疗相比，吸入性固定剂量三联复方制剂（LABA+LAMA+ICS）降低全因死亡率。两项研究纳入的患者中包括很多存在频繁（≥2次中度急性加重）和/或重度急性加重（≥1次需要住院的急性加重）史的有症状的（CAT≥10）患者。（图3.17）。

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	与双联 LABD 相比，单吸入装置三联组的相对风险降低： 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}	有频繁和/或重度急性加重病史的症状型患者
非药物治疗			
戒烟 ²	是	常规护理组 vs 干预组 (戒烟) HR 1.18 (95% CI: 1.02,1.37) ²	无症状或症状轻微
肺康复治疗 (PR) ^{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}	因慢阻肺急性加重住院 (住院期间或出院后 ≤ 4 周)
LTOT ⁴	是	NOTT, 连续吸氧 ≥ 19 小时 vs ≤ 13 小时：降低 50% ^{4a} MRC: ≥ 15 小时 vs 未吸氧：降低 50% ^{4b}	PaO ₂ ≤ 55, 或 < 60 mmHg 伴肺心病或继发性红细胞增多症
无创正压通气 ⁵	是	NPPV (高 IPAP 水平) 组 12% vs 对照组 33% (HR 0.24; 95% CI 0.11, 0.49) ⁵	稳定期慢阻肺伴明显的高碳酸血症
肺减容术 ⁶	是	0.07 例死亡/人-年 (LVRS) vs 0.15 例死亡/人-年 (UC) 死亡 RR 0.47 (p = 0.005) ⁶	上肺叶肺气肿和低运动能力

*含对死亡率结局 (主要或次要结局) 进行预先规定的分析的 RCT; #不确定的结果是由于不同受试者和不同环境下肺康复的差异。

1. a)IMPACT 试验(Lipson et al.2020) 和 b)ETHOS 试验 (Martinez et al.2021); 2.肺健康研究 (Anthonisen et al. 2005); 3. a) Puhan et al. (2011) 和 b) Puhan et al.2016;4.a) NOTT (NOTT,1980) 和 b) MRC(MRC,1981); 5.Kohlein (Kohlein et al. 2014);6.NETT 试验 (Fishman et al. 2003)。

ICS: 吸入性糖皮质激素; IPAP: 吸气相气道正压; LABA: 长效β₂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; LVRS: 肺减容术; UC: 常规治疗对照组。

非药物治疗

戒烟：肺健康研究是一项随机临床试验 (RCT)，纳入了接受10周戒烟干预计划治疗并随访长达14.5年的无症状或轻度症状型慢阻肺患者，结果显示，与常规治疗组相比，戒烟干预组的总体死亡率下降⁽⁶⁹⁹⁾。

肺康复治疗 (PR)：对RCT研究进行的一项系统综述报告称，与未进行PR的患者相比，住院期间或出院后4周开始进行PR的患者死亡率降低⁽⁷⁰⁰⁻⁷⁰³⁾。这些结果得到了真实世界证据的证实，证据来自一项由190,000

例慢阻肺住院患者组成的大型人群队列，纳入患者在出院后90天内开始进行PR，结果显示出具有统计学意义的死亡率下降⁽⁷⁰⁴⁾。

长期氧疗 (LTOT)：20世纪80年代初的两项研究证实了LTOT在慢阻肺中的生存获益，为低氧血症的长期居家管理奠定了基础。两项RCT，夜间氧疗试验 (NOTT) (连续吸氧 ≥ 19 小时，与吸氧 ≤ 13 小时相比)⁽⁷⁰⁵⁾ 和英国医学研究委员会 (MRC) 试验 (≥ 15 小时，与未吸氧相比)⁽⁷⁰⁶⁾ 对静息 $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg或 < 60 mmHg且合并肺源性心脏病或继发性红细胞增多症的慢阻肺患者中显示出生存获益。在中度氧饱和度下降的患者中未发现LTOT带来的显著获益⁽⁷⁰⁷⁾。

无创正压通气 (NPPV)：近期荟萃分析^(643,708) 已显示，长期NPPV在稳定期慢阻肺患者中具有积极的结果。尽管RCT结果在生存期方面不一致，但以死亡率为主要终点的大型试验表明，纳入存在明显高碳酸血症的患者并应用较高水平的IPAP，其死亡率降低^(648,709)。

肺移植和肺减容术 (LVRS)：由于缺乏随机试验，因此使用观察性数据估计肺移植相对于其余“未移植”的生存获益。移植的生存获益因疾病组而异，已接受肺移植的慢阻肺患者中，2/5的患者预期获益为2年⁽⁷¹⁰⁾。

有研究显示，与药物治疗相比，LVRS重度慢阻肺（主要是上叶肺气肿）和运动能力低下的患者中可延长生存期⁽²⁸⁹⁾。在非上叶肺气肿和运动能力较高的患者中，手术组的死亡率高于药物治疗组。

总之，现有数据表明，几种药物和非药物治疗可降低死亡率。进一步的分析或研究可能有助于确定特定患者亚组是否会显示出更大的生存获益。

证据概述：药物治疗

戒烟药物辅助治疗

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^(533,535,537,711,712)，并且比安慰剂更有效。尼古丁替代疗法经常会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症包括近期心肌梗塞或卒中^(537,713,714)。目前尚不清楚急性冠脉综合征后尼古丁替代治疗的禁忌症，证据显示应在心血管事件发生>2周后开始治疗⁽⁷¹⁵⁾。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，吸收量很少，并可能引起恶心。

电子水烟/电子烟

人们认为，吸电子烟（电子烟、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⁽⁷¹⁶⁻⁷²⁰⁾。电子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，但对于以前从不吸烟的年轻人来说，电子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。电子烟对普通吸烟者，但更重要的是对慢阻肺患者等高危人群的长期健康影响，在很大程度上是未知的。

目前已知被报告的主要是关于电子烟急性影响的个案或系列病例，包括电子烟相关肺损伤。重度急性肺损伤、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，并偶可致死亡⁽⁷²¹⁻⁷²⁴⁾。美国疾病控制中心（CDC）、美国食品药品监督管理局（FDA）、州和其他临床和公共卫生合作伙伴调查了一起与电子烟或电子水烟产品使用相关的肺损伤（EVALI）爆发病例。截至2020年2月18日，共有2,807例肺部疾病病例和68例死亡病例与使用电子烟产品（装置、液体、补充盒和/或烟盒）相关⁽⁷²⁴⁾。据报道，患者在接受全身性糖皮质激素治疗后出现临床改善，而且大多数患者接受了延长疗程的治疗⁽⁷²³⁾。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⁽⁷²⁵⁾。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。

动物模型和体外人体气道研究中，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的典型特征相似⁽⁷²⁶⁻⁷³⁰⁾。Gotts及其同事在一篇综述中对这些数据进行了总结⁽⁷³¹⁾，尽管电子烟的长期风险（包括癌症风险）可能需要很多年才能被阐明，尤其是在慢阻肺患者中，或者其可能是发展为慢阻肺的独立风险因素⁽⁷²¹⁻⁷²⁴⁾。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⁽⁷³²⁾。还有证据表明，在存在慢阻肺风险或患有慢阻肺的老年人中，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⁽⁷³³⁾。

纳入五项RCT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⁽⁷³⁴⁾。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患者戒烟。

药品

一项荟萃分析对慢阻肺吸烟者进行简单药物控制治疗（尼古丁替代疗法、安非他酮、去甲替林和伐尼克兰），结果显示，与安慰剂相比，所有药物治疗组（去甲替林除外）均增加了戒烟的机会⁽⁵²⁷⁾。药物治疗组的长期戒烟率为 14% - 27%，安慰剂组为 5% - 9%⁽⁵²⁷⁾。

一项针对慢阻肺患者的研究显示，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⁽⁷³⁵⁾。伐尼克兰和安非他酮显示出相似的疗效，然而，与安非他酮相比，伐尼克兰组每天吸烟量更多⁽⁷³⁵⁾。

稳定期慢阻肺患者的药物治疗

慢阻肺的药物治疗目前旨在减轻症状和减少急性加重。FEV₁下降一直被认为是慢阻肺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FEV₁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FEV₁下降速率⁽⁷³⁶⁻⁷⁴⁰⁾。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，药物治疗组患者FEV₁下降速率降低了5.0 mL/年⁽⁷⁴¹⁾。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。

常用的慢阻肺治疗药物类别参见**图3.18**。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确定了在初级医疗机构中稳定期慢阻肺患者管理的基本干预措施⁽⁷⁴²⁾。

支气管舒张剂

支气管舒张剂是提高FEV₁和/或改变其他肺量计检查变量的药物（**图3.19**）。支气管舒张剂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^(282,743)，并提高运动耐量。但很难根据静息状态下的FEV₁改善来预测上述变化的程度，尤其在重度和极重度慢阻肺患者中更是如此^(744,745)。

所有类别支气管舒张剂的量效（FEV₁变化）关系曲线均相对平缓⁽⁷⁴⁶⁻⁷⁵²⁾。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⁽⁷⁵³⁾，但在疾病稳定期的获益未知⁽⁷⁵⁴⁾。慢阻肺患者通常需要规律使用支气管舒张剂类药物，以预防或减轻症状。药物毒性也是剂量依赖的（**图3.18**）。通常不建议规律使用短效支气管舒张剂。

药品通用名	吸入装置类型	给药方式			作用持续时间
		雾化	口服	注射	
β₂受体激动剂					
短效 (SABA)					
非诺特罗	MDI	P	片剂、糖浆		4-6 小时
左旋沙丁胺醇	MDI	P			6-8 小时
沙丁胺醇	MDI & DPI	P	片剂、糖浆、缓释片	P	4-6 小时 12 小时 (缓释)
特布他林	DPI		片剂	P	4-6 小时
长效 (LABA)					
阿福特罗		P			12 小时
福莫特罗	DPI	P			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	P			6-8 小时
氧托溴铵	MDI				7-9 小时
长效 (LAMA)					
阿地溴铵	DPI,				MDI 12 小时
格隆溴铵	DPI		溶液	P	12-24 小时
噻托溴铵	DPI, SMI, MDI				24 小时
乌美溴铵	DPI				24 小时
格隆铵		P			12 小时
雷芬那辛		P			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	P			6-8 小时
沙丁胺醇/异丙托溴铵	SMI, MDI	P			6-8 小时
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			溶液	P	可变, 达 24 小时
茶碱 (缓释)			片剂	P	可变, 达 24 小时
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

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

布地奈德/福莫特罗/格隆溴铵	MDI				12 小时
磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 抑制剂					
罗氟司特			片剂		24 小时
黏液溶解剂					
厄多司坦			片剂		12 小时
羧甲司坦 [†]			片剂		
N-乙酰半胱氨酸 [†]			片剂		

* 并非所有制剂都在所有国家销售。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 = 干粉吸入器；SMI = 软雾吸入器。请注意，格隆溴铵和格隆铵是相同的化合物。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

- 吸入支气管舒张剂是慢阻肺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FEV₁和症状 **(A级证据)**
- 在改善FEV₁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，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 **(A级证据)**
- 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。对于吸入单一支气管舒张剂仍存在持续性呼吸困难的患者，应升级为双支扩剂吸入治疗 **(A级证据)**
- 与单药治疗相比，LABA和LAMA联合治疗可提高FEV₁，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
- 茶碱可在稳定期慢阻肺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)**

β₂受体激动剂

β₂受体激动剂的主要作用是通过激活β₂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）β₂受体激动剂。SABA的作用通常会维持4-6小时^[748,749]。规律和按需使用SABA可提高FEV₁改善症状^[755]。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^[756]。

福莫特罗和沙美特罗为每日两次使用的LABAs，可显著改善FEV₁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^[757]，但对死亡率及肺功能下降速率并无作用。茚达特罗为每日一次使用的LABA，可改善呼吸困难^[758,759]、健康状况^[759]，降低急性加重发生率^[759]。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一次使用的LABAs，可改善肺功能和症状(760,761)。

不良反应

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，均可能出现严重的躯体震颤。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）(762)，并且静息状态下的耗氧量可能会增加(763)，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，氧分压（PaO₂）可能会出现轻微下降(764)，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性的报告(757,765,766)。

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(767)。短效抗胆碱能药物（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(768)。长效胆碱能受体拮抗剂（LAMA），如噻托溴铵、阿地溴铵、格隆溴铵（也称为格隆铵）和乌美溴铵与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(767)。

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一定获益(769)。在LAMA类药物中，一些药物需要每日一次给药（噻托溴铵和乌美溴铵），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一次给药，但在另一些国家被批准每日两次给药（格隆溴铵）(767,770)。LAMA治疗可改善症状（包括咳嗽和咳痰）及健康状况(767,771,772)，同时还可提高肺康复治疗的有效性(773,774)，并减少急性加重和相关住院次数(771)。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(775,776)。

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(767,777)。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(768,778)。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(779)。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患者心血管事件出现非预期的小幅增加(780,781)。在对慢阻肺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(740)。尽管最初对通过能倍乐®(782)吸入器给药噻托溴铵的安全性存在一些担忧，但一项大型试验发现，通过干粉吸入器和能倍乐®吸入器给予噻托溴铵，死亡率或急性加重发生率未见差异(783)。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⁽⁷⁸⁴⁻⁷⁸⁶⁾。

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⁽⁷⁸⁷⁻⁷⁸⁹⁾。在慢阻肺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。许多其他的生理调节剂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⁽⁷⁸⁷⁾。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疗效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患者具有一定的支气管舒张作用⁽⁷⁹⁰⁾。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FEV₁和呼吸困难症状^(791,792)。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^(793,794)。一项在急性加重高风险的慢阻肺患者中开展的研究显示，在一年内慢阻肺急性加重次数方面，ICS联用低剂量茶碱与联用安慰剂相比并无差异⁽⁷⁹⁵⁾。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/天联合给药对重度慢阻肺患者的急性加重下降并无作用⁽⁷⁹⁶⁾。

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，因为其治疗窗比较窄，且只有在接近毒性剂量时才会产生较大获益^(788,790)。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）、某些喹诺酮类抗菌素（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^(797,798)。SABA和SAMA联合治疗在改善FEV₁和症状方面优于任何一种单药治疗⁽⁷⁹⁹⁾。单独装置的福莫特罗和噻托溴铵联合治疗对FEV₁的改善作用大于单独使用任何一种组分⁽⁸⁰⁰⁾。目前存在多种单一装置的LABA和LAMA组合的复方制剂（**图3.18**）。与安慰剂相比，这些复方制剂可改善肺功能⁽⁷⁹⁷⁾；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⁽⁸⁰¹⁾。单一吸入装置可提高治疗依从性⁽⁸⁰²⁾。在以患者报告结局（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⁽⁸⁰³⁻⁸⁰⁶⁾。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⁽⁸⁰⁷⁾。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⁽⁵⁶²⁾。不论基线HRQoL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⁽⁸⁰⁸⁾。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联合治疗的反应。较低剂量的LABA+LAMA每日两次给药方案也可改善慢阻肺患者的症状和健康状况⁽⁸⁰⁹⁾ (图 3.19)。上述结果已在不同种族人群（亚洲人和欧洲人）中得到证实⁽⁸¹⁰⁾。

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⁽⁸¹¹⁾。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⁽⁸¹²⁾。另一项针对有急性加重史患者的研究表明，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⁽⁸¹³⁾。但对急性加重高风险（过去一年发生 ≥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⁽⁴⁴⁸⁾。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⁽⁸¹⁴⁾。

抗炎药物

迄今为止，急性加重的特点（例如急性加重发生率、至少发生一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3.20)。

<p>吸入性糖皮质激素</p>	<ul style="list-style-type: none"> ICS规律治疗会增加肺炎的风险，尤其是在重度慢阻肺患者中 (A级证据) ICS联合LABA在改善中度至极重度慢阻肺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) 不建议对慢阻肺患者采用 LABA+ICS 联合给药。如果有ICS治疗指征则优选 LABA+LAMA+ICS，因为LABA+LAMA+ICS 组合已被证明优于 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 symptomatic 慢阻肺患者，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，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
<p>口服糖皮质激素</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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)
<p>磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂</p>	<ul style="list-style-type: none"> 在慢性支气管炎、重度至极重度慢阻肺合并急性加重史的患者中： <ul style="list-style-type: none"> PDE4抑制剂可改善肺功能并减少中度和重度急性加重 (A级证据)
<p>抗菌素</p>	<ul style="list-style-type: none"> 长期使用阿奇霉素和红霉素治疗可减少1年以上急性加重发生率 (A级证据) 优先但不仅限于在经过适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) 和听力障碍 (B级证据) 发生率增加有关
<p>黏液调节剂和抗氧化剂</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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[NAC]）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)
<p>其他抗炎药物</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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接受此类药物治疗的慢阻肺患者的结局产生有利影响 (C级证据) 尚未在慢阻肺患者中对白三烯调节剂进行充分评估

吸入性糖皮质激素 (ICS)

初步常规考量

体外研究证据表明，慢阻肺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患者对糖皮质激素的敏感性^(815,816)。这一效应的临床相关性尚未完全确认。

体内研究数据表明，ICS在慢阻肺患者中的剂量-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⁽⁸¹³⁾。由于ICS在慢阻肺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^(448,817)。

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患者FEV₁长期下降趋势或死亡率⁽⁸¹⁸⁾。评估ICS单药规律治疗对慢阻肺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⁽⁸¹⁸⁾。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⁽⁶⁹⁷⁾。但在“心血管风险升高的慢阻肺患者生存率 (SUMMIT)”试验中，使用在接受糠酸氟替卡松治疗的慢阻肺患者中未观察到死亡率增加⁽⁸¹⁹⁾。在中度慢阻肺患者中，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FEV₁下降速度平均减慢9ml/年⁽⁸²⁰⁾。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⁽⁸²¹⁾。

ICS联合长效支气管舒张剂治疗

对于存在急性加重的中度至极重度慢阻肺患者，ICS与LABA联合治疗在改善肺功能、健康状况以及减少急性加重方面比单独使用任一组分都更为有效^(822,823)。以全因死亡率作为主要结局指标的临床试验未能证实联合治疗对生存期具有显著改善^(697,819)。

大多数研究发现，在过去一年至少有一次急性加重的患者中，LABA+ICS固定剂量复方制剂 (FDC) 相比LABA单药治疗在急性加重发生率方面获益更高⁽⁸²²⁾。在英国初级卫生照护机构进行的一项实效性RCT研究结果显示，LABA+ICS联合治疗与常规治疗相比，中重度急性加重（主要结局）降低了8.4%，CAT™评分获得显著改善，医疗机构就诊率或肺炎发生率未见差异。但很难根据这些结果制定建议，因为常规治疗组报告的治疗方案存在异质性，LABA+ICS联合治疗组中更改治疗方案的比例较高，并且开展研究的英国地区存在特有的医疗实践模式⁽⁸²⁴⁾。

在长效支气管舒张剂的基础上加用 ICS 时应考虑的因素：

(请注意，考虑撤出 ICS 时情况有所不同)



[#]尽管采用了适当的长效支气管舒张剂维持治疗（相关建议请参见表 3.7 和图 3.18）；*请注意，嗜酸性粒细胞应视为连续计数；引用的数值为近似临界值；嗜酸性粒细胞计数可能会出现波动。

经许可改编和转载：© ERS 2019: European Respiratory Journal 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018 (2018 年 12 月 13 日发布)。

嗜酸性粒细胞计数

多项研究表明，嗜酸性粒细胞计数可用于预测 ICS（在规律使用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⁽⁴⁴³⁻⁴⁴⁸⁾。嗜酸性粒细胞计数与 ICS 效应之间存在连续性；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 的方案在嗜酸性粒细胞计数 < 100 / μ L 时几乎不产生效应⁽⁴⁴³⁾。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⁽⁸²⁵⁻⁸²⁷⁾（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⁽⁸²⁸⁾。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。嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 / μ L 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^(443,444,446)；2) 比较三联治疗与 LABA+LAMA 或 LAMA 的预设分析^(445,447,448) 以及 3) 比较 LABA+ICS 与 LABA+LAMA⁽⁸²⁹⁾ 或研究 ICS 撤除^(573,574,830) 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^(445,448,813)。因此,使用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)也可能影响ICS效应与嗜酸性粒细胞计数之间的关系,但仍有待进一步探索。

在一种或两种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3.21⁽⁵¹⁹⁾。

不良反应

来自 RCT 的高质量证据表明,ICS的使用可改变气道微生物组⁽⁸³¹⁾,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⁽⁸¹⁸⁾。在使用糠酸氟替卡松(ICS)的研究中证实了即使是在低剂量下也存在这些额外风险⁽⁸³²⁾。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、体重指数(BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$ 、MRC呼吸困难等级较差和/或重度气流阻塞的患者^(833,834)。有证据表明,无论是否使用ICS,嗜酸性粒细胞计数 $< 2\%$ 均会增加肺炎发生风险⁽⁸³⁵⁾。在一项针对中度慢阻肺患者的研究中,ICS单药治疗或与LABA联合治疗均不会增加肺炎的风险^(819,834)。

关于 ICS 治疗导致骨质疏松和骨折的风险,RCT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^(738,832,836-838)。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⁽⁸³⁹⁾、白内障⁽⁸⁴⁰⁾、和分枝杆菌感染⁽⁸⁴¹⁾相关。在观察性研究和RCT荟萃分析中均发现结核病风险增加⁽⁸⁴²⁻⁸⁴⁴⁾。但这些问题仍缺乏RCT数据支撑,无法得出确切的结论⁽⁸⁴⁵⁾。对ICS和肺癌发生率的讨论请参见第5章。

ICS撤除

关于ICS撤除对肺功能、症状和急性加重影响的研究结论不甚明确⁽⁸⁴⁶⁻⁸⁵⁰⁾。一些研究显示,ICS撤除后急性加重和/或症状增加,而其他研究并未得出相同结论。有证据表明,ICS撤除后,FEV₁出现一定程度降低(约40 mL)⁽⁸⁵⁰⁾,这可能与嗜酸性粒细胞基线水平升高相关⁽⁸³⁰⁾。一项在双联支气管舒张剂治疗背景下评估ICS撤除的研究表明,在基线嗜酸性粒细胞计数 $\geq 300 /\mu\text{l}$ 的患者中,与ICS撤除相关的FEV₁下降和急性加重频率增加程度最大⁽⁵⁷³⁾。各项研究间的差异可能与方法学上的差异有关,包括长效支气管舒张剂类药物的使用背景,这可能会最大程度减少ICS撤除的影响。

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)⁽⁸⁵¹⁾,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^(445,447,448,852-859)。一项评估LABA+LAMA+ICS治疗效果的RCT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⁽⁸⁶⁰⁾。

曾有一项对在重度气流阻塞且有急性加重史的慢阻肺患者中开展的三个三联治疗临床试验进行的事后汇

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）⁽⁸⁶¹⁾。而前文第3章（参见降低慢阻肺死亡率的治疗干预措施）回顾了两项为期一年的大型随机对照试验（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^(566,862)。

口服糖皮质激素

口服糖皮质激素存在大量不良反应，包括类固醇肌病⁽⁸⁶³⁾，这可能导致极重度慢阻肺患者出现肌肉无力、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⁽⁸⁶⁴⁾。反之，关于口服糖皮质激素在稳定期慢阻肺患者中的长期作用的前瞻性研究较为有限^(865,866)。因此，尽管口服糖皮质激素在急性加重期治疗中发挥了作用，但在稳定期缺乏与全身性并发症相平衡的获益，不建议用于慢阻肺稳定期日常治疗。

磷酸二酯酶-4（PDE4）抑制剂

PDE4抑制剂的主要作用是通过抑制细胞内环磷酸腺苷的分解来减少炎症⁽⁸⁶⁷⁾。罗氟司特是一种每日一次的口服药物，并无直接的支气管舒张活性。在患有慢性支气管炎、重度至极重度慢阻肺，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⁽⁸⁶⁸⁾。对于使用长效支气管舒张剂⁽⁸⁶⁹⁾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⁽⁵⁶⁸⁾，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^(570,572)。目前尚无直接比较罗氟司特与吸入性糖皮质激素的研究。

不良反应

对于慢阻肺患者来说，罗氟司特的副作用比吸入药物更多⁽⁸⁷⁰⁾。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。

抗菌素

在早前的研究中，预防性、持续性使用抗菌素对慢阻肺急性加重的发生频率并无改善^(871,872)。一项研究评估了持续为期5年在冬季服用抗菌素药物的预防疗效，但结论是并无获益⁽⁸⁷³⁾。后续研究表明，规律使用一些抗菌素可能会降低急性加重的发生率^(874,875)。

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^(571,876,877)。阿奇霉素的使用与细菌耐药性、QTc间期延长和听觉试验受损的发生率增加相关⁽⁵⁷¹⁾。一项事后分析显示，阿奇霉素在主动吸烟者的获益较小⁽⁵⁷²⁾。尚无数

据显示阿奇霉素治疗1年以上对预防慢阻肺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⁽⁸⁷⁸⁾。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⁽⁸⁷⁹⁾。

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（NAC）可减少急性加重并可适度改善健康状况⁽⁸⁸⁰⁻⁸⁸³⁾。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中的潜在获益人群⁽⁸⁸⁴⁾。

其他可能减少急性加重的药物

已有4项大型III期研究评估了抗白细胞介素-5（IL-5）单克隆抗体—美泊利珠单抗⁽⁸⁸⁵⁾和抗IL-5受体 α 抗体—本瑞利珠单抗⁽⁸⁸⁶⁾在即使接受高剂量吸入治疗仍反复发生急性加重且外周血提示嗜酸性粒细胞性炎症的重度慢阻肺患者中的有效性。研究显示重度急性加重率降低了15~20%，但其疗效并不总是具有统计学显著差异，且不同研究及剂量之间存在波动。此外还显示对FEV₁或生活质量评分均无影响，并且治疗反应与外周血嗜酸性粒细胞计数之间并无一致的相关性。一项关于美泊利单抗试验的**事后分析**显示，相比口服糖皮质激素，使用美泊利单抗治疗急性加重可带来更大的获益，该治疗效应与血嗜酸性粒细胞相关，对于需要频繁口服糖皮质激素的嗜酸性粒细胞型患者，该证据表明美泊利单抗可以发挥作用。但仍需要进一步研究来评估。

一项RCT显示，使用人源化抗IL-4受体 α 单克隆抗体—度普利尤单抗可减少慢性支气管炎、基线血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 / μ L，以及存在急性加重史的慢阻肺患者的急性加重，改善FEV₁以及症状和健康相关生活质量。这些发现具有潜在的且可改变临床实践的重要意义，但需要进一步的研究确认⁽⁸⁸⁷⁾。

尚未在慢阻肺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^(888,889)。

中度至重度慢阻肺患者接受抗肿瘤坏死因子（TNF）- 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⁽⁸⁹⁰⁾。

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⁽⁸⁹¹⁾。

一项在没有明确 β 受体阻滞剂适应症的中度或重度慢阻肺患者中使用选择性 β_1 受体阻滞剂美托洛尔的RCT研究显示，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⁽⁸⁹²⁾。没有证据表明应对无心血管疾病适应症的慢阻肺患者使用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患者中，辛伐他汀并不能预防急性加重⁽⁸⁹³⁾。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患者的观察性研究中，他汀类药物使用与结局改善（包括急性加重减少和死亡率降低）存在相关性⁽⁸⁹⁴⁾。

没有证据表明补充维生素D会对普通的慢阻肺人群的急性加重产生有利的影响⁽⁸⁹⁵⁾。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⁽⁸⁹⁶⁾，但近期的一项研究却显示并无效果⁽⁸⁹⁷⁾。

慢阻肺的吸入用药依从性

依从性定义为患者按照医疗照护提供者的处方使用药物的过程⁽⁸⁹⁸⁾。在包括慢阻肺的任一慢性疾病中，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⁽⁸⁹⁹⁻⁹⁰⁹⁾。

尽管吸入治疗是慢阻肺管理的关键组成部分，但即使是极重度的患者，吸入用药的依从性通常也较低。一项系统综述⁽⁹¹⁰⁾显示慢阻肺用药不依从率为22%~93%，超过一半的纳入研究显示>50%的受试者用药依从性低⁽⁹¹⁰⁾。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⁽⁹¹⁰⁾。在高收入国家，患者自我报告的慢阻肺药物不依从率介于28%~74%（平均50.9%）之间^(901,910,911)；在低收入和中等收入国家，这一比例介于46%~93%之间（平均为61.7%）⁽⁹¹²⁻⁹¹⁵⁾。然而，与通过电子监测获得的数据相比，患者常过度报告药物的使用情况，导致自我报告并不准确^(916,917)。

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⁽⁹¹⁸⁾。几项研究探索了与慢阻肺患者用药依从性相关的变量^(910,912)。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、多种药物使用和治疗副作用均与依从性较低相关^(909,910,912,913,919,920)。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⁽⁶⁰⁾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^(919,921,922)。

尽管患者偏好可能会有变化，但选择吸入技术要求相似的装置（在使用多个吸入装置的情况下）和复方

制剂有助于改善患者依从性 (589,923)。

医疗服务提供者和照护人员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，以及对医疗照护专业人士和药剂师主导的干预措施信任度的提高，已被证明可改善对慢阻肺药物的依从性(611,910)。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，医疗照护专业人士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(657)。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(924)。需要进一步开展关于慢阻肺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3.22总结了慢阻肺的其他药物治疗。

其他药物治疗	
α-1 抗胰蛋白酶强化治疗	<ul style="list-style-type: none">静脉强化治疗可能会减缓肺气肿的进展 (B级证据)
镇咳药	<ul style="list-style-type: none">尚无确凿证据表明镇咳药对慢阻肺患者有益 (C级证据)
血管扩张剂	<ul style="list-style-type: none">血管扩张剂不会改善结局，并可能会损害氧合作用 (B级证据)
阿片类药物	<ul style="list-style-type: none">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患者的呼吸困难 (B级证据)
肺动脉高压治疗	<ul style="list-style-type: none">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的肺动脉高压患者 (B级证据)

α-1抗胰蛋白酶强化治疗

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

α -1-抗胰蛋白酶强化治疗是将 α -1抗胰蛋白酶缺乏症（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指标作为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，接受治疗的患者可以减少肺功能的下降⁽⁹²⁵⁾，尤其是对FEV₁占预计值35-49%的患者中最为有效⁽⁹²⁶⁾。FEV₁预测值为35-60%的既往吸烟或戒烟的AATD患者被建议为强化治疗最佳受试者（**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，并且通常被评估为进行强化治疗。其他基因型没有被认为有风险或可能从强化治疗中获益。最近研究表明在Z基因杂合子中发生轻度慢阻肺的风险增加^(106,107)，与ZZ不同，Z基因杂合子在不吸烟的情况下都不会发生慢阻肺，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⁽⁹²⁷⁻⁹²⁹⁾。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有肺功能的快速下降，尤其是戒烟后的患者⁽⁹³⁰⁾。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⁽⁹³⁰⁾。

AAT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⁽⁹³¹⁾。根据既往观察性研究，建议FEV₁≤65%预计值的AATD患者接受静脉强化治疗。但以CT扫描为评估结果的上述研究建议，与AATD相关的肺部疾病且FEV₁>65%的患者均应考虑为存在进行性肺部疾病。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⁽⁹³²⁾。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

镇咳药在慢阻肺患者中的作用尚未确定⁽⁹³³⁾。

血管扩张剂

尚未在伴有重度/与不成比例的肺动脉高压的慢阻肺患者中进行相应的血管扩张剂的治疗评估。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患者中应禁用⁽⁹³⁴⁾。研究表明，西地那非不会改善慢阻肺患者的康复治疗结果，反而会适度增加肺动脉压⁽⁹³⁵⁾。他达拉非似乎并不能改善轻度肺动脉高压慢阻肺患者的运动能力或健康状况⁽⁹³⁶⁾。

黏液高分泌的管理

慢性支气管炎（CB）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) 止咳。另外，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⁽⁹³⁷⁾。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⁽⁹³⁸⁾。

黏液廓清治疗如振荡性呼气末正压（OPEP）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患者的黏液瘀滞、症状和生活质量有改善作用^(939,940)。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，在慢阻肺患者中，雾化高渗盐水的研究范围有限，且结果尚不一致⁽⁹⁴¹⁻⁹⁴⁵⁾。

长效抗胆碱能药物（主要是噻托溴和阿地溴铵）可改善中度至重度慢阻肺患者的咳痰、咳嗽症状⁽⁹⁴⁶⁻⁹⁴⁹⁾。无论患者是否存在黏液高分泌，双联长效支气管舒张剂联合吸入性糖皮质激素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。

与安慰剂相比，使用祛痰药与受试者每月减少 0.03 次急性加重相关，即每年减少约 0.36 次，或每 3 年减少一次急性加重。然而，该结果的异质性非常高，因此解读时需谨慎⁽⁸⁸¹⁾。在慢性支气管炎或慢阻肺受试者中，我们在合理范围内认为祛痰药治疗在减少急性加重和对总体生活质量方面的改善作用不大⁽⁸⁸¹⁾。重组人源 DNase 对于有黏脓性痰液的慢阻肺患者来说，同样没有显示获益^(950,951)。目前正在开发新型祛痰药⁽⁹⁵²⁾。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（CFTR）增效剂 icentricaftor 的患者，其 FEV₁ 和痰菌定植情况有所改善⁽⁹⁵³⁾。新的支气管镜干预措施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。目前正在评估液氮定量冷冻喷雾、流变成形术和靶肺去神经术在黏液高分泌表型中的应用价值⁽⁹⁵⁴⁻⁹⁵⁷⁾。

证据概述：非药物治疗

自我管理

Delphi法定义了慢阻肺患者自我管理干预的概念：“慢阻肺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”⁽⁶²⁴⁾。该过程需要患者和有提供自我管理干预的医疗照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⁽⁶²⁴⁾。

系统综述提供了自我管理干预措施可改善慢阻肺临床结局的证据。2022年的一项Cochrane综述报告

称，对慢阻肺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⁽⁹⁵⁸⁾。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患者带来的获益^(959,960)。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⁽⁹⁶¹⁾和PIC-COPD⁽⁹⁶²⁾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适当治疗，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⁽⁹⁵⁸⁾。

一项随机对照研究显示，对近期出院的慢阻肺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⁽⁹⁶³⁾。

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：“这一过程需要患者与有能力提供自我管理干预措施的医疗专业人员之间反复互动”。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，对于因急性加重而入院的慢阻肺患者，在出院时开始进行健康指导，对降低再入院和急诊就诊的风险有积极作用⁽⁹⁶⁴⁾。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有了显著的提高⁽⁹⁶⁵⁾。

综合照护方案

慢阻肺是一种复杂的疾病，需要多方医疗照护人员的密切配合。理论上，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。然而，关于这方面的证据较为分散。一项纳入52项研究的荟萃分析表明，综合疾病管理可能会改善特定疾病的生活质量、运动能力、入院率和住院天数，但未能改善死亡率⁽⁹⁶⁶⁾。然而在组织完善的初级医疗系统内进行的大型多中心研究并未证实这一点⁽⁹⁶⁷⁾。此外，通过远程医疗进行综合干预并未显示出显著效果^(968,969)。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，综合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。

体力活动

肺康复治疗，包括社区和家庭康复，是一种被明确证据证明对慢阻肺有临床获益的方法。然而，挑战在

于如何鼓励患者并维持体力活动。有证据表明，慢阻肺患者的体力活动会减少⁽⁹⁷⁰⁾，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⁽⁹⁷¹⁻⁹⁷³⁾。为了提高患者的体力活动水平，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⁽⁹⁷¹⁾。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⁽⁹⁷⁵⁾。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塞肺病患者受益，从而增加体能锻炼⁽⁹⁷⁶⁾。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。一项随机对照研究评估了通过社区体育锻炼指导干预对有慢阻肺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⁽⁹⁷⁷⁾。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⁽⁹⁷⁸⁾。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患者的肺功能并提高运动能力⁽⁹⁷⁹⁾。

运动训练

一项对随机对照研究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活动水平⁽⁹⁸⁰⁾。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⁽⁹⁸¹⁾。

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%⁽⁹⁸²⁾，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）⁽⁹⁸³⁾。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^(984,985)。

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，与慢阻肺的常规照护相比可提高运动能力⁽⁹⁸⁶⁾。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。

通过优化支气管舒张剂使用可以增强运动训练的效果⁽⁷⁷⁴⁾，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^(282,987)。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受量⁽⁹⁸⁸⁾。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⁽⁹⁸⁹⁾。此外，通过全身振动训练也可提高运动能力⁽⁹⁹⁰⁾。

吸气肌训练可增强吸气肌的力量⁽⁹⁹¹⁾，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⁽⁹⁹²⁻⁹⁹⁴⁾。

肺康复治疗

肺康复治疗对慢阻肺患者的益处非常显著 (图3.23), 研究表明, 肺康复是改善呼吸困难、健康状况和增强运动耐力最有效的治疗手段⁽⁹⁹⁵⁾。肺康复适用于大多数慢阻肺患者; 现已证实, 在所有严重程度等级的慢阻肺患者中, 肺康复治疗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, 呼吸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呼吸康复中获益^(996,997)。

在许多慢阻肺患者中, 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风险增加相关⁽⁹⁹⁸⁾。一项大型的随机对照试验显示, 对于无静息性低氧血症但存在运动性缺氧的患者, 长期氧疗并没有带来临床改善⁽⁹⁹⁹⁾。在肺康复治疗期间, 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, 对于慢阻肺患者在运动训练期间进行氧疗, 仅有少量证据支持⁽¹⁰⁰⁰⁾, 而且纳入的大部分研究的质量均较差。一项大型、双盲、随机对照试验⁽⁶³¹⁾结果表明, 在训练时氧疗或医疗气体可显著改善慢阻肺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长期氧疗 (LTOT) 的重度慢阻肺患者, 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 (HFNT)。HFNT可降低呼吸肌负荷和呼吸频率, 同时增加呼气时间⁽¹⁰⁰¹⁾。在一项随机对照试验中, 与常规吸氧相比, 训练期间给予HFNT并未使耐受时间、主要结局或健康状况获得更大改善⁽¹⁰⁰²⁾。然而, 观察到给予HFNT后, 6分钟步行距离可获得大幅改善。另一项类似的小规模试验也表明步行距离有所改善⁽¹⁰⁰³⁾。此外, 接受HFNT治疗后, 耐受时间和6MWD达到最小临床重要差异 (MCID) 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。

肺康复治疗	<ul style="list-style-type: none"> ● 肺康复治疗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) ● 肺康复治疗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) ● 肺康复治疗可减少因近期发生急性加重(自上一次住院时间≤4周)的患者的再次住院风险 (B级证据) ● 肺康复治疗可减轻焦虑和抑郁症状 (A级证据)
教育与自我管理	<ul style="list-style-type: none"> ● 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) ● 在与医疗照护专业人士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)
综合医疗方案	<ul style="list-style-type: none"> ● 目前,综合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	<ul style="list-style-type: none"> ● 体力活动是死亡率的有力预测因素 (A级证据)。应鼓励慢阻肺患者增加体力活动水平,然而,目前仍不确定如何更好地确保成功

大型随机对照试验研究数据表明,对于慢阻肺急性加重住院后的患者,进行呼吸康复治疗是有效的。一项纳入13项随机对照试验的系统综述显示,在住院期间或出院后4周内接受肺康复治疗的患者,其死亡率和再住院次数有所降低⁽⁷⁰¹⁾。尽管对死亡率的长期影响并未发现统计学显著差异,但呼吸康复治疗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19万例慢阻肺住院患者在出院后90天内开始接受肺康复治疗。结果显示,肺康复可以降低一年内死亡(尽管罕见)风险⁽⁷⁰⁴⁾和再入院的发生⁽¹⁰⁰⁴⁾。另外,一项研究则发现,患者出院前开始肺康复治疗可能会通过未知机制降低其生存期⁽¹⁰⁰⁵⁾。总体来看,肺康复治疗被认为是最具成本效益的治疗策略之一⁽⁶¹⁵⁾。

然而，肺康复治疗也存在许多挑战。潜在获益患者的转诊、肺康复治疗的接受和完成往往受限，部分原因是医疗照护提供者的忽视，以及患者对呼吸康复治疗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，建议至少 6 周的肺康复时间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治疗可作为替代方案；在肺康复治疗项目时长限制在 4 周以内的国家可能尤为有效⁽¹⁰⁰⁶⁾。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，即在中度至重度慢阻肺患者中可以减少久坐时间并增加体力活动⁽¹⁰⁰⁷⁾。保证患者充分参与治疗的一个主要阻碍是肺康复治疗的可及性，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^(614,656,662,1008)。

肺康复治疗可在许多不同的场所进行⁽⁶¹⁴⁾。在随机对照试验中显示，只要进行肺康复治疗的频率和强度相当^(1009,1010)，基于社区和家庭的项目与基于医院的项目一样有效⁽¹⁰¹¹⁾。在经济受限的国家或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，使用固定式自行车进行运动训练的家庭方案⁽¹⁰⁰⁹⁾或步行方案⁽¹⁰¹⁰⁾可作为传统医院康复训练方案的替代。还有证据表明，标准化的家庭肺康复治疗可改善慢阻肺患者的呼吸困难⁽¹⁰¹²⁾。但在现实生活中，传统的有监护的肺康复治疗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治疗的慢阻肺患者，居家运动训练可能是一种不太有效的选择⁽¹⁰¹³⁾。另一个挑战是肺康复治疗的获益往往会随时间而减弱。另外现有的 11 项随机对照研究的结果相互矛盾，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^(618,1014)。肺康复治疗可能有助于减轻焦虑和抑郁症状⁽¹⁰¹⁵⁾。

远程康复治疗

慢阻肺的住院或门诊肺康复治疗可有效改善部分临床相关结局^(995,1016)。有明确证据表明，呼吸康复的核心内容包括与特定疾病的教育相结合的运动训练和自我管理干预措施^(614,995)，这几乎可以使所有慢阻肺患者获益⁽¹⁰¹⁷⁻¹⁰¹⁹⁾。

但在开展呼吸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，导致线下的呼吸康复项目和治疗设备的缺失。在许多地区，已在开展的呼吸康复项目往往位于城市地区。因此，对于许多慢阻肺患者而言参加呼吸康复治疗存在困难。即便对于居住在城市地区的患者，门诊PR需要频繁的交通往来，这仍可能成为一项挑战。

远程康复治疗已被提出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面对面PR，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。最近的一项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⁽¹⁰²⁰⁾。

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研究中，结果显示远程康复治疗是安全的，且在某些结局方面与治疗中心的呼吸康复相似。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治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⁽¹⁰²¹⁾ 并准确预测运动能力⁽¹⁰²²⁾。

无论病情严重程度如何，康复锻炼是对每一位慢阻肺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⁽¹⁰²³⁾。

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) 干预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（呼吸康复后评估）。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呼吸康复指导，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^(334,1024-1028)。据报告，有30%-60%的慢阻肺住院患者存在营养不良⁽¹⁰²⁹⁾；高达50%的慢阻肺患者的体重低于其理想体重的90%⁽¹⁰³⁰⁾。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^(1031,1032)。由于通气不足导致日常能量需求增加⁽¹⁰³⁴⁾，气流阻塞的严重程度与营养不良存在关联⁽¹⁰³³⁾。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⁽¹⁰³⁵⁻¹⁰³⁷⁾。

慢阻肺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6分钟步行距离^(679,1029)。然而，现有研究尚未一致证实营养支持可改善肺功能^(679,1038-1040)。肺康复治疗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⁽¹⁰⁴¹⁾。在营养不良的慢阻肺住院患者中，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⁽¹⁰⁴²⁾。

慢阻肺的介入治疗和手术治疗

慢阻肺与气道和肺实质结构的变化密切相关，这些变化为介入治疗和手术治疗提供了潜在的靶点，旨在缓解患者呼吸困难、减少咳嗽和咳痰，并改善生活质量（图3.24）。



慢阻肺的肺部结构相关治疗包括主要针对气道和肺气肿的治疗。通过临床、生理学和影像学检查，对患者进行表型分析，对于选择适当的治疗方法和评估介入治疗的获益、时机和类型至关重要。呼吸科、胸外科和影像科的多学科协作是确保良好的临床治疗结局所必需。

目前，III期临床试验主要集中于针对气道的治疗。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，在特定病例中，还包括肺移植。下文对这些治疗进行了综述。

在考虑对肺气肿患者采取手术和介入治疗时，关键因素包括：患者在接受了最佳药物治疗后患者症状的严重程度、CT成像中观察到的肺部特定结构异常和特征、是否存在肺部和肺外合并症、生理学评估以及平衡个体患者的获益和风险。

肺气肿患者的肺部手术治疗

肺大疱切除术

巨型肺大疱切除术是一种罕见但有效的方法，旨在切除占一侧胸腔容积三分之一以上、压迫邻近正常肺组织的肺大疱。据报道，该手术可减轻患者的呼吸困难，并改善肺、呼吸肌和心脏功能以及运动耐力⁽¹⁰⁴³⁻¹⁰⁴⁵⁾。对于不适合进行切除手术的患者，血液或凝血酶灌注可能有效⁽¹⁰⁴⁶⁻¹⁰⁴⁸⁾。

肺减容术 (LVRS)

肺过度充气是导致呼吸功能受损的主要原因，并与住院率和死亡率的增加有关。过度充气加剧了呼吸困难症状，并由于胸壁弹性的增加及呼吸肌和心肌肌力的降低导致运动量减少。在以肺气肿为主要病理表型的慢阻肺患者中，过度充气最为明显。

LVRS可通过切除肺部肺气肿最严重部分，以减少过度充气⁽¹⁰⁴⁹⁾，并增加肺组织弹性回缩力和密度⁽¹⁰⁵⁰⁾。LVRS引起的结构改变可显著改善呼气流量，增加胸壁弹性以及提高呼吸肌和心肌肌力^(1051,1052)，从而改善FEV₁、步行距离和生活质量⁽¹⁰⁵³⁻¹⁰⁵⁶⁾。LVRS可单侧或双侧进行。在美国国家肺气肿治疗试验（NETT，一项纳入了重度肺气肿患者的随机对照试验）中，双侧LVRS改善了上叶肺气肿和康复后运动能力较差患者的生存期⁽²⁸⁹⁾。然而，在肺康复后运动能力较强患者中，尽管在进行LVRS后健康状态和运动能力得到改善，但进行LVRS后生存期未见差异。对NETT数据进行的患者治疗5年后的分析结果显示，患者肺功能、运动能力、气短症状和生活质量均得到持续改善⁽¹⁰⁵⁷⁾。

研究证实，在FEV₁≤预计值20%且存在经肺HRCT评估为均质性肺气肿，或DLco≤预计值20%的重度肺气肿患者中，LVRS导致的死亡率高于药物治疗⁽¹⁰⁵⁸⁾。据报道，除了较低的DLco以外，较低的FEV₁和BMI也可增加死亡率⁽¹⁰⁵⁹⁾。术后BODE（体重指数、气流阻塞程度、呼吸困难程度和运动能力）是LVRS术后生存期的预测因素⁽¹⁰⁶⁰⁾。有研究结果显示，肺过度充气严重，部分DLco严重受损的患者可通过LVRS获得较佳的临床获益⁽¹⁰⁶¹⁾，这可能与患者存在可供切除的气肿靶向区域相关。使用三维计算机断层成像识别靶区域有利于选择可切除的目标区域⁽¹⁰⁶²⁾。NETT进行的一项前瞻性经济分析研究表明，LVRS成本高于不包括手术的医疗方案⁽¹⁰⁶³⁾。

继NETT研究之后，经验丰富的研究中心称LVRS术后患者的生理和功能均显著改善，发病率和死亡率有所降低^(1064,1065)。然而，在全球范围内，接受LVRS的患者数量仍然较少^(1065,1066)。尽管LVRS显示临床获益，但由于一些患者因素，例如难以获得转诊、可能增加手术并发症以及有限的长期照护，导致接受LVRS的患者较少⁽¹⁰⁶⁷⁾。此外，由于对相关并发症的不确定性，或缺乏与多学科团队讨论患者适应症，呼吸科医生常不愿意转诊患者进行LVRS⁽¹⁰⁶⁸⁾。为了实现肺减容手术的成功，建立多学科团队是选择潜在适合LVRS患者和协调术后照护的关键⁽¹⁰⁶⁹⁾。

肺移植

每年有超过1,000例慢阻肺患者接受肺移植，约占所有接受移植患者的30.6%⁽¹⁰⁷⁰⁾。自实施供肺源分配评分（LAS）系统以来，通过肺移植治疗的慢阻肺患者数量超过了通过移植治疗间质性肺疾病的患者数量。对

于那些接受了最大化药物治疗但仍发生疾病进展的慢阻肺患者，不适合进行肺减容手术，且BODE指数为5-6、 $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ (6.6 kPa) 和/或 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ (8 kPa) 且 $\text{FEV}_1 < 25\%$ 的时，应考虑进行肺移植⁽¹⁰⁷¹⁾。当慢阻肺患者的BODE指数 > 7 、 $\text{FEV}_1 < 15$ 至 20% 且在过去一年中发生了3次或以上重度急性加重、1次重度急性加重伴高碳酸血症性呼吸衰竭，或中度至重度肺动脉高压时，也应考虑将其加入肺移植名单⁽¹⁰⁷¹⁾。在过去十年中，越来越多高龄、较高BMI、既往胸部手术史、营养状况差、既往有慢性感染、心血管疾病或肺外合并症的慢阻肺患者接受了肺移植⁽¹⁰⁷²⁾。

肺移植对慢阻肺患者的主要临床获益是改善生活质量，除了合并重度AATD或BODE评分较高的重度肺受损的患者，肺移植不会延长生存期^(1043,1073-1079)。慢阻肺患者肺移植后的中位生存期为5.9年⁽¹⁰⁷⁰⁾。在进行肺移植的慢阻肺患者中，超过70%为双肺移植；其余为单肺移植⁽¹⁰⁸⁰⁾。双肺移植为慢阻肺患者提供了更长的生存期，尤其是在 < 60 岁的患者中^(1081,1082)。

在自体肺中发生的肺过度充气和肺癌是双肺移植在慢阻肺患者中更具优效性的原因^(1083,1084)。据报告，单肺移植后的自体肺肺癌的发生率为 5.2% - 6.1% ^(1083,1085)。慢阻肺单肺移植后自体肺过度充气的发生率报告为 15% - 30% ^(1086,1087)。自体肺顺应性过高，异体肺水肿且顺应性降低，当此类的慢阻肺患者接受正压通气后，可能会导致自体肺过度充气。然而，一些研究显示单肺移植对慢阻肺患者移植后并发症的发病率并无影响，甚至可改善单肺移植后的生存期^(1086,1088,1089)。

一般而言，供体器官短缺和费用较高导致肺移植手术有限，因此单肺移植和双肺移植需要在个体患者因素与社会需求之间达到平衡，以为合格受供者增加供体池⁽¹⁰⁹⁰⁾。肺移植后慢阻肺患者中最常见的并发症为急性排异反应、闭塞性细支气管炎、机会性感染和淋巴增生性疾病⁽¹⁰⁹¹⁾。

慢阻肺患者的支气管镜介入治疗

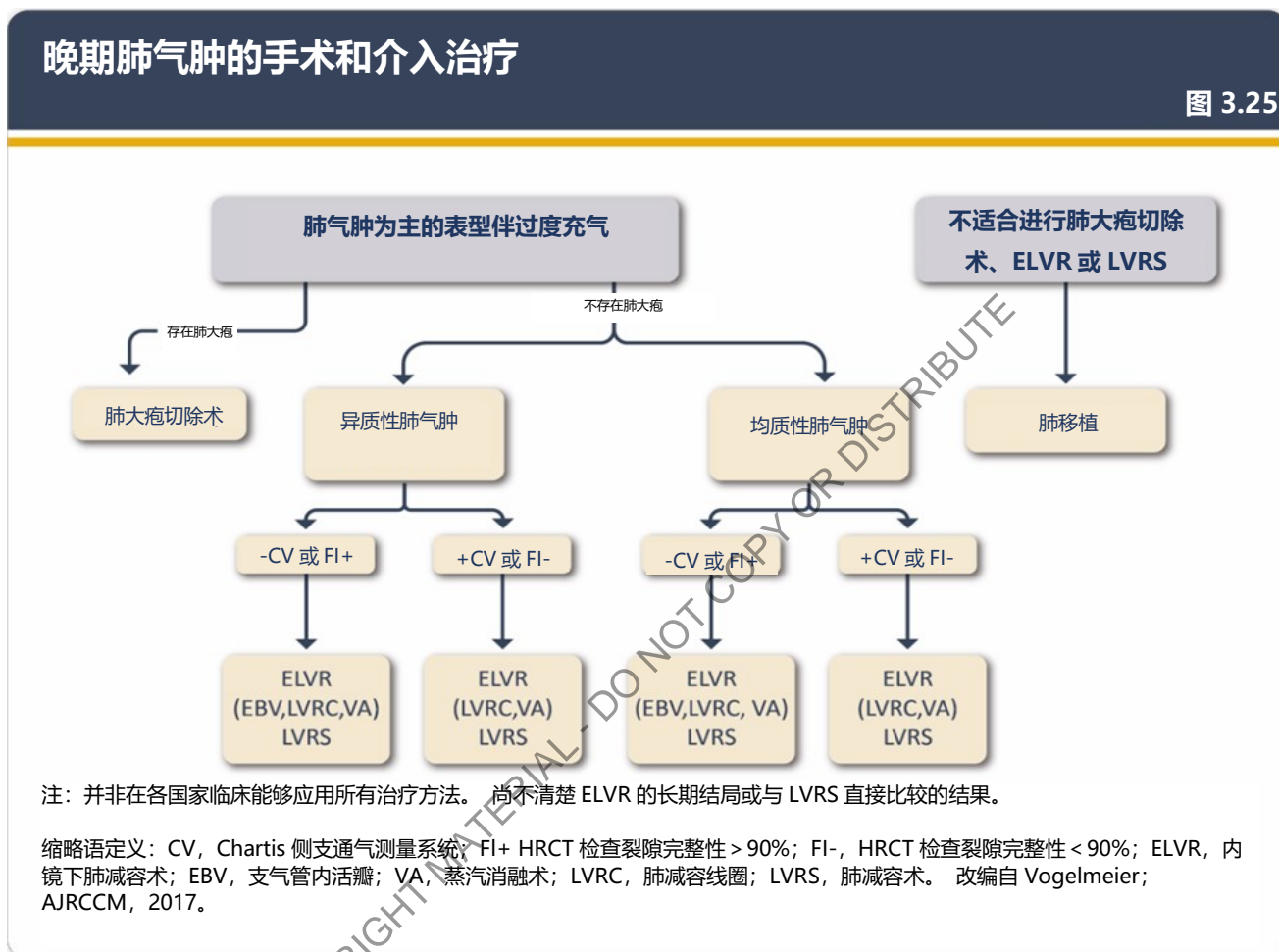
- ▶ 在患有异质性或均质性肺气肿和最佳医疗照护后疗效不佳的肺严重过度充气的患者中，可考虑肺减容术或经支气管镜肺减容术，如支气管内单向活瓣、肺线圈减容或消融术⁽¹⁰⁹²⁾。然而，在许多国家，其中一些疗法（热蒸汽消融和支气管线圈减容）尚未广泛用于临床治疗。
- ▶ 对于部分存在肺大疱的患者，可考虑进行肺大疱切除术。
- ▶ 部分极重度且无相关禁忌症的慢阻肺患者，可考虑进行肺移植。

采用支气管镜介入治疗减少重度肺气肿患者过度充气

鉴于LVRS相关发病率和死亡率，评估了侵入性更低的经支气管镜肺减容术⁽¹⁰⁹³⁾，其中包括各种不同的用于肺减容术的支气管镜操作（即内镜下肺减容术，ELVR），包括气道旁路支架、支气管内单向活瓣（EBV）、支气管线圈、肺封堵和热消融技术⁽¹⁰⁹³⁾。尽管这些技术之间存在明显差异，但它们在减少胸部容积以改善肺、胸壁和呼吸肌力学方面的目标却很相似。

是否选择经支气管镜肺减容术（如支气管内活瓣、线圈置入或消融术）或手术切除（如肺减容术、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：通过HRCT确定肺气肿的严重程度和类型；通过HRCT显示的间裂完整性或生理学评估（如内镜下球囊封堵和血流）来判断评估是否存在肺叶间侧支通气；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。EBV的成功取决于治疗和非治疗肺叶之间是否存在完整的叶间裂，而其他治疗技术则不然。据报道，蒸汽消融术是唯一一种在肺段而非肺叶水平成功实施的肺减容疗法⁽¹⁰⁹⁴⁾。图3.25 概述了治疗肺气肿患者的各种介入和手术方案。



支气管内单向活瓣 (EBV)

EBV是所有ELVR技术中研究最充分的治疗方法。RCT显示，在无肺叶间侧支通气的选定受试者中，与对照组相比，6个月和12个月时FEV₁和6分钟步行距离以及健康状况显著增加^(291,501)。两项研究中支气管内活瓣植入治疗组的不良反应包括气胸、活瓣脱落或活瓣移位⁽⁵⁰¹⁾。在26.6%接受支气管内活瓣植入治疗的受试者中观察到气胸，通常发生在手术后的前72小时内（76%）^(291,1095,1096)。但在一项研究中，与均质性肺气肿患者相比，异质性患者也显示出了获益⁽⁵⁰¹⁾。

EBV治疗组的早发性气胸可能是由于肺结构改变，因为活瓣治疗导致肺气肿靶肺叶急性容积下降，触发同侧非靶肺叶快速扩张，这是裂隙完整或无侧支通气的患者成功实现靶肺叶闭塞的公认指标⁽²⁹⁰⁾。胸膜粘连也

可能是气胸的促发因素⁽¹⁰⁹⁷⁾。气胸的发生强调了进行该操作的医生需要具备手术并发症管理方面的专业知识⁽²⁹⁰⁾。

但在术后阶段，与常规治疗相比，经EBV治疗患者的急性加重和呼吸衰竭发作次数往往较少。对 EBV 与 LVRS 的治疗效果和并发症进行比较后发现，EBV 与支气管内瓣膜治疗效果相当，但并发症较少⁽²⁹¹⁾。此外，无论是在上叶还是下叶进行 ELVR，其获益相当^(290,291)。

生存期改善与接受EBV治疗的肺叶术后肺不张相关⁽¹⁰⁹⁸⁻¹¹⁰⁰⁾。与未接受ELVR的匹配人群相比，接受EBV的重度肺过度充气患者中也显示了生存期改善⁽¹¹⁰¹⁾。

当询问重度肺气肿患者的医学治疗偏好时，大多数患者会选择EBV治疗而不是LVRS或继续使用药物治疗⁽¹¹⁰²⁾。经EBV的ELVR目前已用于临床，并在许多国家获批用于治疗裂隙完整或缺乏侧支通气的患者^(291,1103,1104)。下述经支气管镜肺减容术并不取决于是否存在完整的裂隙或缺乏侧支通气。

气道旁路支架

气道旁路支架建立经中心气道壁进入肺气肿实质的经支气管通道，目的是促进陷闭气体的排空。在一项前瞻性随机对照临床试验中，患者的肺功能、6 MWD或生活质量均出现短期改善，但未发现持久改善⁽¹¹⁰⁵⁾。

肺封堵

一项评估使用肺封堵达到肺减容效果的多中心研究遭提前终止；据研究报告，介入治疗会使部分生理学参数显著获益，但会导致较高的发病率和死亡率⁽¹¹⁰⁶⁾。

热蒸汽消融术

在前瞻性RCT中，对肺气肿病变更严重的节段进行靶向热蒸汽消融以产生纤维化和肺不张后，6个月时的肺功能和健康状况达到具有临床意义且有统计学差异的改善。慢阻肺急性加重为最常见的严重不良事件。在之后的12个月随访中观察到了疗效的持续改善^(1094,1107)。该治疗在临床上的可用性较为有限。

自激活线圈介入治疗

一项多中心试验纳入了晚期均质性和异质性肺气肿患者，观察了植入肺部的镍钛合金线圈相比常规治疗对6分钟步行距离、肺功能和健康状况的变化。研究显示，与对照组相比，线圈介入治疗可使6分钟步行距离增加，对FEV₁和通过圣乔治呼吸问卷评定的生活质量也有小幅改善⁽¹¹⁰⁸⁻¹¹¹⁰⁾。基线残气量 > 200%预计值、肺气肿评分中低衰减面积 > 20%且无气道病变的患者更可能出现具有临床意义的肺功能和生活方式改善⁽¹¹¹¹⁾。

线圈介入治疗组中，主要并发症包括肺炎、气胸、咯血和慢阻肺急性加重发生率更高⁽¹¹⁰⁹⁾。该治疗的临床可用性较为有限。

经支气管镜肺减容术的优化需要更多临床数据来支持，从而在缺乏裂隙完整性或显示侧支通气的患者中实现经支气管镜肺减容，并完善操作流程以减少并发症、改善长期临床结局⁽¹¹⁰⁹⁾。

肺移植前或移植后LVRS或ELVR的序贯治疗效果

由于慢阻肺是一种进展性疾病，因此在进行 LVRS 或 ELVR 之后可能会进行肺移植。相反，接受单肺移植的患者可能会在随后接受 LVRS 或 ELVR，以治疗过度充气的自体肺。对于过度充气的晚期肺气肿患者，LVRS 或 ELVR 可能是一种有效的治疗方法，一方面可以推迟肺移植的需要，另外也可以作为优化可能需要进行肺移植患者病情的手段⁽¹¹¹²⁻¹¹¹⁴⁾。对于一些接受单肺移植的患者，进行 LVRS 或 ELVR 以减少原肺过度充气，可改善肺功能和表现状态⁽¹¹¹⁵⁻¹¹²⁰⁾。在LVRS后接受肺移植的患者中，需要重新探查的术后出血和需要透析的肾功能不全的发生率或体外膜肺氧合（ECMO）的使用率可能更高^(1121,1122)。据报告，先前的ELVR对后续肺移植后的发病率或生存率无影响，但可能影响微生物定植^(1122,1123)。

气道为主的治疗方法

主要累及气道的异常，例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效的频繁重度急性加重，也是临床实践中面临的挑战。

过度动态气道塌陷 (EDAC)

EDAC或气管支气管软化症（TBM）是一种大气道疾病，会随着呼气发生异常塌陷。常见症状为呼吸困难、咳嗽和喘息，伴无法咳痰。在一项针对吸烟者的横断面分析中，通过CT成像观察到的过度动态气道塌陷发生率为5%，且与生活质量恶化和更频繁且更严重的急性加重相关⁽¹¹²⁴⁾。气道支架植入术和气管成形术可能对特定的患者有益^(1125,1126)。

慢性支气管炎是导致患者咳嗽和咳痰症状恶化的常见和重要促发因素，并能导致生活质量恶化和死亡率增加。无任何特定医学干预可显著且持续地缓解慢性支气管炎。目前临床已提出更新的干预措施，即通过消除气道杯状细胞增生和粘膜下腺来减少黏液高分泌。

液氮冷冻喷雾

在中心气道给予液氮定量冷冻喷雾，并对 0.1mm-0.5 mm 的深的上皮进行消融⁽⁹⁵⁴⁾。治疗后，正常上皮快速再生，且无瘢痕形成，从而成为潜在治疗慢性支气管炎的方法⁽¹¹²⁷⁾。

另一种治疗慢性支气管炎的新方法是流变术(1128)。流变术将短脉冲的高频电能递送至气道上皮、靶向粘膜下组织和杯状细胞，以促进更健康的组织再生。评价这些治疗有效性的III期随机临床试验正在进行(1129,1130)。

肺去神经术

靶向肺去神经术是另一种治疗方法，目前正在进行III期临床试验，该试验评估了靶向肺去神经术对已接受最佳吸入治疗仍发生频发中度或重度急性加重患者的疗效(1131,1132)。该疗法主要破坏进入和离开肺部的副交感神经传导。在慢阻肺患者中，基底副交感神经张力升高，乙酰胆碱水平升高，黏液生成和气道收缩增加。该治疗使用具有射频能量的水冷导管破坏副交感神经传导，同时可保护气道表面(956,957,1132,1133)。

稳定期慢阻肺的介入治疗要点见图 3.26。

稳定期慢阻肺患者的介入治疗

图 3.26

肺减容术

- 肺减容术可改善患有上叶肺气肿且康复治疗运动能力低下的重度肺气肿患者的生存期 (**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**)

移植

- 在经过适当筛选的极重度慢阻肺患者中已证实肺移植可改善生活质量和功能 (**C级证据**)
- 对于极重度慢阻肺患者 (疾病进展, BODE 评分为 7 - 10, 且不适合进行肺减容术), 如果具有以下至少一项条件, 可考虑转诊肺移植: (1)高碳酸血症相关的急性加重住院史 ($P_{CO_2} > 50\text{mmHg}$); (2) 尽管进行了氧疗, 仍出现肺动脉高压和/或肺心病; (3) $FEV_1 < 20\%$ 且 $DL_{CO} < 20\%$ 或均质肺气肿 (**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个月降低呼气末肺容积并改善运动耐量、健康状况和肺功能。支气管内活瓣 (**A级证据**); 肺线圈介入 (**B级证据**); 热蒸汽消融术 (**B级证据**)

正在研究的支气管镜介入治疗

- 评估使用冷冻喷雾、流变术和靶向肺去神经术治疗难治性急性加重和慢性支气管炎患者的有效性III期试验正在进行

慢阻肺患者的手术治疗

一般手术

术后肺部并发症与术后心脏并发症同样重要且同样常见，也是在慢阻肺患者中一般手术造成风险增加的主要原因⁽¹¹³⁴⁾。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、肥胖和慢阻肺严重程度。术后肺部并发症的全面定义应仅包括重大肺部呼吸系统并发症，即肺部感染、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的恶化⁽¹¹³⁵⁻¹¹³⁷⁾。

慢阻肺患者术后肺部并发症风险的增加可能随慢阻肺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，但如果切口接近膈肌，风险也会增加⁽¹¹³⁷⁾。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%⁽¹¹⁰⁵⁾。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/或运动能力受限的稳定期慢阻肺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

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^(1138,1139)。肺功能较差导致手术并发症风险较高的慢阻肺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^(1138,1139)。

在术后预计肺功能（FEV₁或DLco < 预测值的30-40%）或运动能力（峰值VO₂ < 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、初级照护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。

第 4 章：慢阻肺急性加重管理

更新要点：

- 慢阻肺急性加重定义为14天内以呼吸困难和/或咳嗽、咳痰加重为特征的事件。慢阻肺急性加重通常与气道感染、污染或其他肺部损伤引起的局部和全身炎症增加相关。
- 由于这些症状并非慢阻肺的特异性临床表现，应注意除外与ECOPD混淆的其他疾病，尤其是肺炎、充血性心力衰竭和肺栓塞。
- 慢阻肺急性加重的治疗目标是降低当前急性加重造成的不良影响，并预防再次急性加重的发生。
- 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。
- 应尽快启用长效支气管舒张剂维持治疗。在频繁急性加重和血嗜酸性粒细胞水平升高的患者中，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。
- 在重度急性加重患者中，使用全身性糖皮质激素可改善肺功能（FEV₁）及氧合，并缩短康复时间（包括住院时间）。治疗持续时间通常不应超过5天。
- 存在应用抗菌素指征时，使用抗菌素可缩短康复时间、降低早期复发及治疗失败的风险并缩短住院持续时间。治疗疗程应为5天。
- 甲基黄嘌呤会增加副作用风险，不建议使用。
- 因为无创机械通气可改善气体交换，减少呼吸做功和降低插管风险，缩短住院时间并提高生存率，对于存在急性呼吸衰竭的ECOPD患者，若无绝对禁忌症，应首选无创机械通气。
- 急性加重的恢复时间存在差异，需要长达 4~6 周才能恢复，部分患者无法恢复至急性加重前的功能状态。一次急性加重后，应开始采取适当措施预防急性加重（参见第3章）。

定义

慢阻肺急性加重 (ECOPD) 是指以14天内呼吸困难和/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, 通常和呼吸道感染、空气污染或其他原因造成的局部或全身炎症反应加重相关⁽³⁰⁴⁾。

考虑因素

慢阻肺急性加重为慢阻肺管理中的重要事件, 会对健康状况、住院率和再住院率及疾病进展产生负面影响^(435,436)。慢阻肺急性加重通常伴随气道炎症加重、黏液分泌增加及明显的气体陷闭。这些变化导致呼吸困难加重, 这是急性加重的主要症状。其他症状包括痰液粘稠度及量的增加, 及咳嗽和喘息加重^(1140,1141)。慢阻肺患者发生其他急性事件的风险增加, 尤其是失代偿性心力衰竭^(1142,1143)、肺炎^(1144,1145)、肺栓塞^(1146,1147), 这些事件也可能与ECOPD表现相似或进一步加重ECOPD。因此, 虽然呼吸困难加重 (尤其是与咳嗽和脓痰相关) 且无其他症状或表现的慢阻肺患者可能被诊断为ECOPD, 但其他患者也可能出现呼吸道症状加重, 尤其是无ECOPD典型特征的呼吸困难, 应仔细考虑和/或检查这些潜在的混杂因素或促发因素。在一些患者中, 以下疾病 (一种或多种) 会出现类似慢阻肺急性加重的临床表现, 因此应加以鉴别 (图4.1)。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISSEMINATE



当前，急性加重发生后可被分为以下几类：

- ▶ 轻度（仅使用短效支气管舒张剂治疗，SABDs）
- ▶ 中度（使用SABDs和口服糖皮质激素±抗菌素治疗）或
- ▶ 重度（患者需要住院或急诊就诊）。重度急性加重也可能会伴发急性呼吸衰竭。

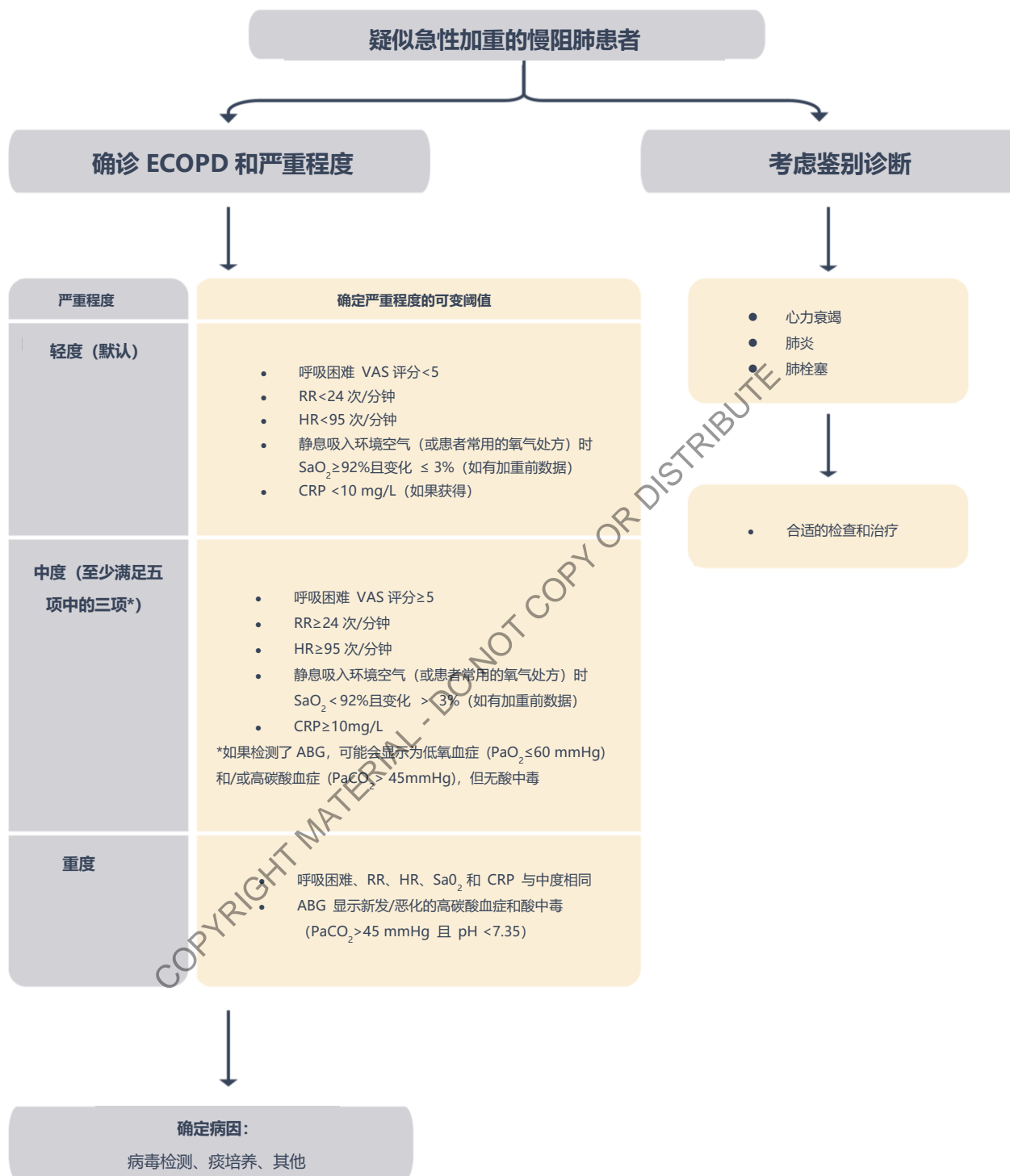
目前对ECOPD严重程度的分级主要是基于医疗资源的实际使用情况，这种定义具有一定的局限性。由于各国可用于治疗患者的可用资源存在差异，同时当地习俗也会影响就医和住院标准，因此报告的ECOPD结局存在显著变异性⁽¹¹⁴⁸⁾。图4.2显示了基于现有最佳证据提出的临床诊断和评估方法⁽³⁰⁴⁾。

1.	完成对慢阻肺和潜在呼吸系统及非呼吸系统伴随疾病的全面临床评估，包括引起患者症状和体征的其他可能原因：主要是肺炎、心力衰竭和肺栓塞。
2.	<p>评估：</p> <p>a. 症状，呼吸困难严重程度（可通过使用 VAS 评估）和咳嗽情况记录。</p> <p>b. 体征（呼吸急促、心动过速），痰量和痰色，呼吸窘迫（辅助呼吸肌参与呼吸）。</p>
3.	使用其他合适的检查（如脉搏血氧测定、实验室检查、CRP、动脉血气分析）来评估严重程度。
4.	确定急性加重的原因（病毒性、细菌性、环境性、其他）。

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。

这些易于获取的临床变量有助于定义不同急性加重的严重程度（罗马提案）⁽³⁰⁴⁾。罗马提案建议依据死亡率的差异将因急性加重的住院慢阻肺患者分为轻度、中度和重度加重^(1149,1150)。基于现有文献的全面回顾，并使用Delphi法就可变阈值达成一致，严重程度分类总结见图4.3。

在可能没有实验室的基层医疗机构中，可通过容易获得的呼吸困难强度（使用 VAS 0-10呼吸困难量表，0表示完全无呼吸短促感受，10表示最严重呼吸短促）、呼吸频率、心率和氧饱和度水平来确定严重程度。如果可行，建议检测血C反应蛋白（CRP）水平。为确定是否需要呼吸机支持（通常在急诊室或医院），应测量动脉血气或同等水平的血气分析。急性加重水平的评估从轻度变为中度，其中三个变量需要超过既定阈值。前瞻性的验证研究有助于我们准确地定义急性加重及其严重程度，同时也有助于验证和改进现有的评估方法。这些研究能够为我们提供更准确、可靠的界值，以区分不同严重程度的急性加重。此外，前瞻性研究还可以帮助我们找到更特异的生物标志物，这些标志物相比C反应蛋白（CRP）能够更准确地评估急性加重的严重程度。



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

缩写: VAS 呼吸困难视觉模拟量表; RR 呼吸频率; HR 心率; SaO₂ 血氧饱和度; CRP C-反应蛋白; ABG 动脉血气; PaO₂ 动脉氧分压。

目前已认识到，许多急性加重事件并未上报给专业医护人员以获得治疗，尽管这些事件的持续时间通常较短，但仍会对健康状况产生严重影响^(1151,1152)。因此，慢阻肺患者需要接受教育以了解急性加重症状的重要性以及何时需要寻求专业医疗救助。WHO已制定了急性加重管理的最基本干预措施⁽⁷⁴²⁾。

急性加重主要由呼吸道病毒感染引起，细菌感染和环境因素（例如环境空气污染和过热）也会引发和/或加重这些事件^(1153,1154)。短期暴露于细颗粒（PM_{2.5}）和粗颗粒物（PM₁₀）会导致住院、急诊就诊和门诊就诊次数增加⁽¹¹⁵⁴⁾，并导致慢阻肺急性加重的死亡率上升^(1153,1155,1156)。另一项研究表明，轻、中度慢阻肺患者短期暴露于二氧化氮及PM_{2.5}与急性加重的风险相关⁽¹⁰¹⁾。急性加重患者中分离出的最常见病毒为人鼻病毒（普通感冒的病因）、流感、副流感病毒和偏肺病毒，这些病毒通常在急性加重后一周内检出^(1157,1158)。当伴发病毒感染时，急性加重通常会更严重且持续时间更长，并可能导致更多次住院，这种现象在冬季尤为常见。在中度和重度急性加重患者的痰中可能会检出丝状真菌（尤其是曲霉菌属）⁽¹¹⁵⁹⁻¹¹⁶¹⁾，但目前尚不清楚其临床相关性。尽管侵袭性肺曲霉病发生率较低（1.3-3.9%）⁽¹¹⁶²⁾，但其在基线气流阻塞更严重、近期使用广谱抗菌素或全身性糖皮质激素以及低白蛋白血症的患者中较常见⁽¹¹⁶³⁾。曲霉菌致敏也被认为是急性加重风险增加的一个标志⁽¹¹⁶⁴⁾。然而，目前对侵袭性肺曲霉病的诊断仍具有挑战性⁽¹¹⁶⁵⁾。

急性加重可能导致痰液增加，如果出现脓性痰，则最有可能是细菌感染所致^(1141,1157,1166)。研究表明，在较大比例的慢阻肺患者中，其气道、肺和血液中嗜酸性粒细胞会明显增加⁽¹¹⁶⁷⁻¹¹⁶⁹⁾。痰液中嗜酸性粒细胞增多与病毒易感性相关⁽¹¹⁶⁶⁾。研究发现与痰液或血液嗜酸性粒细胞增加相关的急性加重患者可能会对全身使用糖皮质激素更为敏感⁽¹¹⁷⁰⁾，但需要更多的前瞻性试验来验证这一假设⁽¹¹⁷⁰⁾。

慢阻肺急性加重症状通常持续7-10天，但也可能会持续更长时间。有高达20%的患者在第8周时仍未恢复至加重前的状态⁽¹¹⁷¹⁾。慢阻肺急性加重促使疾病进展⁽¹¹⁷²⁾，特别是那些急性加重恢复缓慢的患者，其疾病进展的可能性更大⁽¹¹⁷³⁾。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，则再次急性加重的可能性增加^(439,1174)（见第2章）。

频繁急性加重倾向被定义为每年发生两次或两次以上急性加重。与急性加重频率较低的患者相比，具有频繁急性加重倾向的患者健康状况更差且患有更多合并症⁽⁴³⁶⁾。急性加重易感性增加的原因仍未明确。但频繁急性加重患者对呼吸困难的感知更强⁽⁴⁸⁹⁾，这表明对呼吸困难的感知可能会诱发呼吸道症状出现或加重，而不仅仅作为生理因素或致病因素。患者未来急性加重频率的最强预测因子仍然是过去一年的急性加重次数⁽⁴³⁹⁾。尽管一些研究表明，相当大比例的患者会发生急性加重频率的改变，尤其在FEV₁恶化的情况下，但是目前普遍认为这类患者表现出的临床表型相对稳定⁽¹¹⁷⁵⁾。

其他导致急性加重风险增加和/或严重程度增加的因素包括：肺动脉/主动脉横截面积值增加（即比值>1）⁽³⁰¹⁾，经胸部CT影像学测定的肺气肿或气道壁增厚的百分比增高⁽¹¹⁷⁶⁾，以及存在慢性支气管炎

维生素D具有免疫调节作用，并与急性加重的病理生理有关。与许多慢性疾病一样，慢阻肺患者的维生素D水平也低于健康人群。部分（但并非所有）研究表明，对重度缺乏维生素D患者给予补充可使急性加重和入院率减少50%^(896,1178)。因此，建议对所有因急性加重住院的患者进行维生素D水平的评估和检查以确定是否重度缺乏（ $<10\text{ ng/ml}$ 或 $<25\text{ nM}$ ），随后按需进行补充治疗。

治疗选择

治疗医疗场所

慢阻肺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，并预防再次急性加重的发生⁽¹¹⁷⁹⁾。结合急性加重的严重程度和/或基础疾病的严重程度的不同，可分为门诊或住院接受治疗。超过80%的急性加重病例在门诊通过药物治疗（包括支气管舒张剂、糖皮质激素和抗菌素）进行管理^(439,740,1180)。

住院的指征*

图 4.4

- 重度症状，例如：静息状态下呼吸困难突然加重、高呼吸频率、血氧饱和度降低、意识模糊、嗜睡
- 急性呼吸衰竭
- 新发体征（例如发绀、外周水肿）
- 初始治疗后急性加重无改善/治疗失败
- 存在严重合并症（例如心力衰竭、新发心律失常等）
- 家庭照护不足

*需考虑当地医疗资源

评估慢阻肺急性加重期间是否需要住院的指征参见图4.4。当慢阻肺急性加重患者到急诊科就诊时，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，以及是否存在需要无创通气支持来纠正的呼吸做功增加或气体交换受损。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）。图4.5概述了对重度但非危及生命的慢阻肺急性加重的管理。

由于慢阻肺急性加重的临床表现具有异质性，因此建议应根据**住院患者**的临床表现评估急性加重的严重程度，并采用以下分类⁽¹¹⁸¹⁾。

无呼吸衰竭：呼吸频率： ≤ 24 次/分；心率 < 95 次/分；不使用辅助呼吸肌；精神状态无变化；低氧血症可通过文丘里面罩吸氧 [吸氧浓度 (FiO_2) 为24%~35%] 而改善； $PaCO_2$ 无增加。

急性呼吸衰竭 - 未危及生命：呼吸频率： > 24 次/分；使用辅助呼吸肌；精神状态无变化；低氧血症可通过文丘里面罩吸氧 [$FiO_2 > 35\%$] 而改善；高碳酸血症即 $PaCO_2$ 较基线值增加，或升高至50-60 mmHg。

急性呼吸衰竭 - 危及生命：呼吸频率： > 24 次/分；使用辅助呼吸肌；精神状态的急性变化；低氧血症不能通过文丘里面罩吸氧或 $FiO_2 > 40\%$ 而改善；高碳酸血症即 $PaCO_2$ 较基线值增加，或 > 60 mmHg或存在酸中毒 ($pH \leq 7.25$) 。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

- 评估症状的严重程度、血气分析、胸片检查
- 给予氧疗，获得连续动脉血气、静脉血气和脉搏血氧测定
- 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
 - 酌情使用储雾罐或空气驱动雾化器
- 考虑使用口服糖皮质激素
- 当出现细菌感染征象时，考虑使用抗菌素（口服）
- 考虑进行无创机械通气（NIV）
- 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）

*需考虑当地资源

急性加重住院后的慢阻肺患者长期预后较差，5年死亡率高达约为50%⁽¹¹⁸²⁾。与不良预后相关的独立因素包括：高龄、低BMI（体重指数）、合并症（例如：心血管疾病或肺癌）、既往因慢阻肺急性加重住院史、急性加重指标的临床严重程度和出院后需要长期氧疗⁽¹¹⁸³⁻¹¹⁸⁵⁾。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患者急性加重后的死亡风险⁽¹¹⁸⁶⁾。寒冷天气亦可能增加死亡风险⁽¹¹⁸⁷⁾。

最新的一项Cochrane综述指出，仅采用包括单一短期教育干预的慢阻肺急性加重行动计划，并结合持续的支持，可减少急性加重的住院率。此类教育干预还被发现可提高使用糖皮质激素和抗菌素治疗慢阻肺急性加重的效果⁽¹¹⁸⁸⁾。

所有急性加重的管理要点参见图4.6。

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

- 推荐将短效吸入性 β_2 受体激动剂（联合或不联合短效抗胆碱能药物）作为急性加重的初始支气管舒张剂治疗（**C 级证据**）
- 全身性糖皮质激素可改善肺功能（FEV₁）和氧合，并缩短恢复时间和住院时间。治疗持续时间通常不应超过 5 天（**A 级证据**）
- 存在抗菌素指征时，相应可使用抗菌素缩短恢复时间、降低早期复发风险、减少治疗失败的风险并缩短住院持续时间。治疗持续时间通常为 5 天（**B 级证据**）
- 甲基黄嘌呤会增加副作用风险，不建议使用（**B 级证据**）
- 因为无创机械通气可改善气体交换，减少呼吸功和降低插管需求，缩短住院时间并提高生存率，对于存在急性呼吸衰竭的 ECOPD 患者，若无绝对禁忌症，应首选无创机械通气（**A 级证据**）

药物治疗

慢阻肺急性加重最常用的三类药物为支气管舒张剂、糖皮质激素和抗菌药物。

支气管舒张剂

尽管并无 RCT 的高质量证据，但仍建议将短效吸入 β_2 受体激动剂（联合或不联合短效抗胆碱能药物）作为慢阻肺急性加重的初始支气管舒张剂选择^(1135,1189)。一项关于短效支气管舒张剂给药途径的系统综述显示使用定量吸入器（MDI）（加或不加储雾罐）或使用雾化器递送药物，FEV₁ 并无显著差异^(527,1190)。尽管对于病情较重的患者，雾化可能是一种更容易的给药方法。建议不要对患者实施连续雾化给药，而是使用 MDI 每小时给药一次，每次 1-2 揆，给药 2-3 次，随后根据患者的反应，每 2-4 小时给药一次。关于在急性加重期间使用吸入性长效支气管舒张剂（ 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 的建议，目前尚无评估其疗效的临床研究。但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。目前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^(1191,1192)。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急性加重患者 PaCO₂ 升高的潜在风险⁽¹¹⁹³⁾。

糖皮质激素

多项研究数据表明（主要基于医院数据），慢阻肺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（FEV₁）和氧合⁽¹¹⁹⁴⁻¹¹⁹⁷⁾，降低早期反复住院和治疗失败的风险⁽¹¹⁹⁸⁾，缩短住院时间^(1194,1196,1199)。

推荐剂量为泼尼松40 mg（等效）/天，持续给药5天⁽¹²⁰⁰⁾。一项观察性研究显示，长期口服糖皮质激素治疗慢阻肺急性加重与肺炎和死亡风险增加相关⁽¹²⁰¹⁾。口服泼尼松与静脉给药疗效相当⁽¹²⁰²⁾。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ECOPD的替代方案，其效果与甲泼尼龙静脉给药无差异^(1195,1203,1204)，治疗方案的选择取决于当地的治疗费用^(1205,1206)。即使短期使用糖皮质激素也可能导致肺炎、脓毒症和死亡风险增加⁽¹²⁰⁷⁾，因此应仅限于在重度急性加重的患者中使用。近期研究指出，对于嗜酸性粒细胞水平较低的慢阻肺患者，糖皮质激素治疗急性加重可能疗效欠佳^(439,1167,1170,1208)，因此，需要更多的试验以进一步研究减少糖皮质激素用量的治疗方案。

抗菌素

慢阻肺急性加重诱因可能为病毒或细菌^(1158,1209)，但急性加重期抗菌素的使用仍存在争议^(326,1210,1211)。这一不确定性主要来源于未区分支气管炎（急性或慢性）和慢阻肺急性加重的研究，无安慰剂对照的研究，和/或无胸部X线检查（未排除肺炎）的研究。急性加重患者出现细菌感染的临床表现（如脓性痰增加）时，可使用抗菌素^(326,1211)。此外，如果痰液呈白色或无色，通过观察痰液颜色来调整抗菌素十分安全，且并不会引发不良反应。另一方面，观察的脓性特征对高细菌负荷的灵敏度为94.4%，特异性为52%，表明脓性痰与细菌负荷存在因果关系⁽³²⁶⁾。

一项安慰剂对照研究的系统综述显示，抗菌素可使短期死亡风险降低77%，治疗失败风险降低53%，脓痰发生风险降低44%⁽¹²¹²⁾。该系统综述为使用抗菌素治疗中度或重度慢阻肺急性加重、咳嗽和咳痰增加提供了证据^(1212,1213)。在诊断为中度慢阻肺的患者中开展的多项RCT支持了这些数据⁽¹²¹⁴⁾。一项RCT研究显示，在门诊患者的口服糖皮质激素基础上加用多西环素，并未延长下一次急性加重的时间⁽¹²¹⁵⁾。痰培养在门诊环境下难以进行，因其至少需要两天的时间，并且受限于现有技术，常常无法提供可靠的结果。目前正在慢阻肺急性加重患者中开展对气道感染的生物标志物的相关研究，以提供更好的诊断结果。对C反应蛋白（CRP）开展的早期研究结果存在争议^(1216,1217)。一项随机试验发现，在英国初级照护门诊的慢阻肺病患者中，通过即时CRP检测指导抗菌素使用，结果显示抗菌素使用显著减少，且患者结局并未受到影响⁽¹²¹⁸⁾。另一项荷兰研究也观察到相似的结果（抗菌素使用减少且治疗失败率未增加）。在推荐依据CRP指导抗菌素治疗之前，还需要在其他环境条件下进一步验证。不过，数据显示，当CRP水平较低时，抗菌素的使用率可安全地从77.4%降至47.7%⁽¹²¹⁹⁾。

降钙素原（PCT）是一种在炎症和感染时反应性升高的急性期反应物，已有研究评价了其在慢阻肺急性加重期指导抗菌素治疗的作用⁽¹²²⁰⁾。关于PCT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菌素治疗可降低抗菌素暴露量和副作用，并具有相同的临床疗效⁽¹²²¹⁻¹²²³⁾。然而，一项在慢阻肺急性加重住院患者中开展的系统综述和荟萃分析发现，由降钙素原指导抗菌素治疗并未显著降低总体抗菌素暴露量⁽¹²²⁴⁾。此外，在ICU接受治疗的慢阻肺急性加重患者中，由降钙素原指导开始或停止抗菌素可导致患者死亡率高于接受标准抗菌素治疗方案的患者⁽¹²²⁵⁾。基于以上相互矛盾的结果，目前无

法推荐在慢阻肺急性加重患者中根据降钙素原水平决定是否使用抗菌素，需要采用严格的方法学进行验证性试验。

综上所述，慢阻肺急性加重患者，抗菌素应用指征包括：（1）呼吸困难加重、痰量增加和痰液变脓性3种症状同时出现；（2）或仅出现其中2种症状，但包含痰液变脓性；（3）或需要有创或无创机械通气(1141,1158)。一项荟萃分析表明，在慢阻肺急性加重的门诊患者中，≤5天的抗菌素治疗与长期常规治疗具有相同的临床和细菌学疗效。此外，较短的抗菌素暴露可能会降低细菌耐药风险，并减少相关的并发症。抗菌素的推荐治疗疗程为5-7天(1226)，门诊患者的抗菌素治疗疗程≤5天(1225,1227)。

抗菌素的选择应基于当地细菌耐药性状况。通常，初始经验性治疗为氨基青霉素（阿莫西林）/克拉维酸、大环内酯类、四环素，或者特定患者使用喹诺酮类。对于频繁急性加重、重度气流阻塞(1228,1229)和/或需要机械通气的急性加重患者(1230)，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）或对上述抗菌素不敏感的耐药病原体。给药途径（口服或静脉给药）取决于患者的进食能力和抗菌素的药代动力学，最好给予口服治疗。呼吸困难改善和脓痰减少提示治疗有效。

辅助治疗

根据患者的临床状况，应考虑维持液体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。在疑似因急性加重住院的慢阻肺患者中，高达5.9%的患者发现患有肺栓塞(1146)。慢阻肺住院患者发生深静脉血栓形成和肺栓塞的风险增加(1231,1232)，因此应采取针对血栓栓塞预防措施(1233,1234)。在任何时候，医务人员都应该强烈要求患者戒烟。

呼吸支持

氧疗

氧疗是急性加重住院治疗的关键部分。为了改善低氧血症，补充氧气时应调整患者血氧饱和度至88-92%(1235)。开始氧疗后应经常或根据临床需要进行血气分析，以确保氧合改善达标且无二氧化碳潴留和/或酸中毒恶化。指脉血氧测定不如动脉血气分析准确(488)，尤其是在肤色较深的个体中，指脉血氧测定可能会高估血氧含量(1236)。一项研究表明，与动脉血气相比，静脉血气评估碳酸氢盐水平和pH值同样准确(1237)。但由于研究纳入的大多数患者就诊时pH>7.30，静脉血与动脉血测量的PCO₂水平不同，并且未报告气流阻塞的严重程度，因此需要获得更多数据来验证静脉血气对急性呼吸衰竭时的临床决策的有效性(1237)。与鼻导管相比，文丘里面罩能更精准且更可控的输送氧气(1135)。

经鼻高流量吸入治疗

经鼻高流量吸入治疗（HFNT）可通过特殊装置（例如：Vapotherm®、Comfort Flo®或Optiflow®）输送加热和加湿的空气-氧气混合物，在婴儿中以高达8 L/min，成人中高达60 L/min的速率输送氧气(1238)。

请务必阅读并理解标题为“重要目的&免责声明”的段落

HFNT可降低呼吸频率和呼吸困难程度、减少呼吸做功、改善气体交换、改善肺容积和动态顺应性、跨肺压均一性(1239,1240)。这些生理获益可积极改善急性低氧性呼吸衰竭患者的氧合和临床结局(1239-1242)。据报告,在急性加重期发生急性高碳酸血症的患者以及特定的稳定性高碳酸血症慢阻肺患者中, HFNT可改善氧合和通气、降低高碳酸血症并提高健康相关生活质量(1239,1243-1245)。然而, 目前对HFNT在慢阻肺患者总人群中的价值评估受到一些限制, 包括较小的样本量、患者群体的异质性以及较短的随访持续时间(1246)。一项基于低质量研究的荟萃分析显示并无明显获益(1247)。据报告, 在急性高碳酸血症的慢阻肺急性加重期患者、及接受长期氧疗的稳定高碳酸血症慢阻肺患者中, 使用HFNT可改善氧合和通气、降低高碳酸血症、延长至下一次中度急性加重的时间并改善健康相关生活质量评分(1248)。一项RCT研究显示HFNT不能降低急性加重住院慢阻肺患者插管的发生率(1249)。应注意的是, 欧洲呼吸学会(ERS)临床实践指南建议慢阻肺合并高碳酸血症急性呼吸衰竭患者使用HFNT之前试用无创机械通气(1250)。需要进行良好设计的前瞻性多中心随机对照试验, 以研究HFNT在发生急性或慢性高碳酸血症性呼吸衰竭的慢阻肺患者中的作用。

通气支持

一些患者需要立即入住呼吸科病房或重症监护室(ICU) (图4.7)。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专科病房。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(1189)。

入住呼吸科病房或内科重症监护室的指征*

图 4.7

- 对初始急诊治疗反应不佳的重度呼吸困难
- 精神状态改变(意识模糊、嗜睡、昏迷)
- 氧疗和无创通气后仍持续存在或恶化的低氧血症 ($\text{PaO}_2 < 5.3 \text{ kPa}$ 或 40 mmHg) 和/或重度/恶化的呼吸性酸中毒 ($\text{pH} < 7.25$)
- 需要有创机械通气
- 血流动力学不稳定 - 需要血管加压药物

*需考虑当地资源。

无创机械通气 (NIV) 的应用指征

图 4.8

至少符合以下一项:

- 呼吸性酸中毒 ($\text{PaCO}_2 \geq 6.0 \text{ kPa}$ 或 45 mmHg 且动脉 $\text{pH} \leq 7.35$)
- 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)
- 常规氧疗仍不能纠正持续低氧血症

有创机械通气的应用指征

图 4.9

- 无法耐受NIV或NIV失败
- 处于呼吸或心脏停搏后状态
- 意识状态下降、镇静药物无法控制的躁动
- 明显误吸或反复呕吐
- 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
- 危及生命的低氧血症, 且患者无法耐受NIV

无创机械通气

相较于有创通气 (插管和正压通气), 无创机械通气 (NIV) 是慢阻肺急性加重合并急性呼吸衰竭患者的首选的呼吸支持方式。已在RCT中证实NIV成功率达80-85%^(641,1251-1254)。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 。此外, NIV还可降低呼吸频率、呼吸做功和呼吸困难程度, 同时也可降低呼吸机相关肺炎等发生并缩短住院时间。更重要的是, NIV可降低死亡率和插管率^(1252,1255-1257)。一旦患者的病情得到改善, 并能够耐受至少4小时的无辅助呼吸, 可直接停用NIV, 无需任何“戒断”期⁽¹²⁵⁸⁾。**图4.8**总结了NIV的指征⁽¹²⁵⁴⁾。

有创机械通气

急性加重期间接受有创机械通气的应用指征请参见**图4.9**, 其中包括NIV初始治疗失败的患者⁽¹²⁵⁹⁾。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⁽¹²⁵⁹⁾。需要注意经无创通气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⁽⁶⁴¹⁾。终末期慢阻肺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⁽⁶⁴¹⁾。应尽可能明确患者个人的治疗意愿，如预立的指示或“生前遗嘱”，使得这些困难更容易解决。主要危害包括呼吸机相关性肺炎（尤其是在多重耐药微生物普遍存在的情况下）、气压伤和容积伤，以及气管切开风险和呼吸机依赖等风险。

合并急性呼吸衰竭的慢阻肺患者的急性死亡率低于因非慢阻肺原因接受机械通气的患者⁽¹²⁶⁰⁾。尽管如此，仍有证据表明，由于对预后无根据的悲观认识，导致可能生存的患者经常被拒绝进入重症监护室进行气管插管⁽¹²⁶¹⁾。一项大型研究显示合并急性呼吸衰竭的慢阻肺患者住院死亡率为17-49%⁽¹²⁶²⁾。在有创机械通气前肺功能较差（FEV₁ < 预测值30%）、患有非呼吸系统合并症或因病居家的患者中，未来的12个月内报告了更多的死亡病例。既往未诊断合并症、因可逆诱因（例如感染）导致呼吸衰竭、或活动能力尚可且未长期使用氧疗的患者，在呼吸机支持后预后较好。

出院和随访

急性加重的诱发因素、疾病严重程度、影响、治疗和病程因患者而异，各个国家的社区设施和医疗照护系统也有所不同。因此，尚缺乏统一的出院标准。目前已认识到，导致短期内再入院和全因死亡率增加的复发性急性加重与因急性加重导致的初次住院相关⁽¹²⁶³⁾。

研究与再入院和死亡率相关的特征后，发现当前的常规管理方式存在一些缺陷，包括肺功能检查和动脉血气分析⁽¹²⁶⁴⁾。一项系统综述表明，慢阻肺急性加重初次住院后30天和90天全因再住院的重要危险因素包括：合并症、既往急性加重史和住院，以及住院时间延长⁽¹²⁶⁵⁾。此外，患者的死亡率与年龄、酸中毒性呼吸衰竭、通气支持及合并症（包括焦虑和抑郁）有关⁽¹²⁶⁶⁾。

为解决上述问题，已经开展了一些研究，探讨了针对出院时所采取的随访方案，其中包括教育、药物优化、吸入技术监督和纠正、合并症评估和优化管理、早期康复、远程监测以及持续患者随访等措施（**图4.10**）⁽¹²⁶⁷⁾。尽管这些措施似乎较为合理，但目前并无充分的数据证实这些措施会影响再住院率或短期死亡率^(1264,1266,1268,1269)，并且几乎无证据表明其存在成本效益⁽¹²⁶⁶⁾。一项RCT显示，远程监测对于慢阻肺患者的住院或急性加重发生率并没有产生影响⁽¹²⁷⁰⁾。然而，在患者出院前讨论并执行这些访视措施仍然是良好的临床实践，特别是采用包括基于动机访谈的健康指导方法时，这些措施对患者健康状况和再住院率方面的有效性可能会得到改善⁽⁹⁶⁴⁾。

1. 全面回顾所有临床和实验室数据。
2. 检查维持治疗和知晓患者情况。
3. 重新评估吸入技术。
4. 确保患者知晓停用急救药物（糖皮质激素和/或抗菌素）的情况。
5. 评估是否需要继续进行任何形式的氧疗。
6. 提供合并症管理和随访计划。
7. 确保随访安排：早期随访<4周，晚期随访<12周。
8. 已识别所有临床表现或检查指标异常。

1-4 周随访

- 评估患者在日常环境下的适用能力
- 检查患者对治疗方案的理解程度
- 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的能力，并考虑可行肺康复治疗
- 症状：CAT或mMRC
- 判断合并症情况

12-16 周随访

- 评估患者在日常环境下的适用能力
- 检查患者对治疗方案的理解程度
- 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的能力
- 肺量计检查：FEV₁
- 症状：CAT或mMRC
- 判断合并症情况

唯一可能的例外为早期康复，因为一些证据表明，其与死亡率增加有关，但原因仍不明确⁽¹²⁶⁹⁾。然而其他数据表明，出院后早期康复（即在4周内）可能会改善生存率⁽⁷⁰²⁾。

应尽可能在出院后进行早期随访（1个月内），因其有助于减少急性加重相关再住院⁽¹²⁷¹⁾。然而，许多患者本身的因素会妨碍早期随访的实施；未能进行早期随访的患者，其90天内的死亡率会增加。这可能同时反映出患者的依从性、有限的医疗服务获取渠道、缺乏社会支持和/或存在更严重的疾病。早期随访可以系统评估出院后治疗，并可以根据需要调整治疗方案。

建议在3个月时进行再次随访，以确保患者恢复至稳定的临床状态，并可对患者的症状和肺功能（通过肺量计检查）进行评估，有条件可使用多种评分系统（例如BODE）评估预后⁽¹²⁷²⁾。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有助于更准确地判断是否需要长期氧疗⁽¹²⁷³⁾。

对于反复急性加重和/或住院患者，应进行胸部CT判断是否存在支气管扩张症和肺气肿^(483,1274)。进一步

详细评估患者是否存在合并症，并给予相应管理（图4.10）⁽¹²⁷⁴⁾。

急性加重的预防

急性加重后，应采取适当措施预防再次急性加重（图 4.6 和图 4.11）。以下措施已被证实可显著降低急性加重风险/频率。详情请参阅第 3 章。

值得注意的是，COVID-19疫情期间，根据来自不同国家的观察性研究结果⁽¹²⁷⁵⁻¹²⁷⁸⁾，因慢阻肺急性加重而住院的患者数明显减少。这可能与采取了防护措施相关（例如佩戴口罩、避免社交接触、规律洗手等），也可能是因为患者在急性加重期间因担心感染新冠病毒而未寻求医疗帮助。如果是这种情况，则预测慢阻肺相关死亡率会出现相应增加。美国和英国进行的两项研究^(1275,1279)并未报告新冠大流行期间慢阻肺相关死亡率增加。因此，在药物和非药物治疗的基础上，对于存在急性加重高风险的患者，在冬季可进一步考虑采取额外的防护措施。

降低慢阻肺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+ ICS LABA+ LAMA+ ICS
抗炎药物（非激素类）	罗氟司特
抗感染药物	疫苗 长期使用大环内酯类
化痰药物	N-乙酰半胱氨酸 羧甲司坦 厄多司坦
其他	戒烟 康复治疗 肺减容术 维生素 D 防护措施（如佩戴口罩、尽量减少社交接触、勤洗手）

第 5 章：慢阻肺和合并症

更新要点：

- 慢性阻塞性肺疾病通常会与其他疾病（合并症）共存，可能对病程产生显著影响。
- 一般而言，合并症的存在不应改变慢阻肺的治疗，无论是否存在慢阻肺，合并症应按照常规标准治疗。
- 心血管疾病是慢阻肺常见且重要的合并症。
- 肺癌是慢阻肺患者的常见合并症，也是导致死亡的主要原因之一。
 - 根据对一般人群的建议，推荐每年对吸烟引发的慢阻肺患者进行一次低剂量CT扫描（LDCT）来筛查肺癌
 - 由于缺乏充足的数据确定获益大于危害，因此不建议每年对非吸烟引发的慢阻肺患者进行LDCT来筛查肺癌
- 骨质疏松症和抑郁/焦虑为慢阻肺常见的重要合并症，通常诊断不足，且与不良的健康状况及预后不良相关。
- 胃食管反流（GERD）与急性加重风险增加及较差的健康状态相关。
- 当慢阻肺为多种疾病治疗计划的一部分时，应注意确保治疗的简洁性，并尽量减少用药种类。

引言

慢阻肺通常与可能对预后产生显著影响的其他疾病（合并症）共存^(305,462,463,1280-1284)。其中一些疾病独立于慢阻肺发生，而另一些可能与慢阻肺存在因果关系，比如存在共同的危险因子，或者互相增加发病风险或严重程度。慢阻肺的特征可能与其他疾病相同，这种机制表明慢阻肺与某些合并症间的关联^(1285,1286)。慢阻肺的进展（如体力活动减少或继续吸烟）可增加合并症的风险。无论慢阻肺和合并症是否相关，在慢阻肺患者的管理中均必须包括对其合并症的发现和治疗。重要的是，与慢阻肺有相同症状的合并症可能会被忽视，例如心力衰竭和肺癌（呼吸困难）或抑郁（疲劳和体力活动减少）。

合并症在任何严重程度慢阻肺中都很常见⁽¹⁶⁸⁾，进行鉴别诊断往往较为困难。例如，在慢阻肺合并心力衰竭患者中，慢阻肺急性加重可能会伴随心力衰竭恶化，反之亦然。尽管慢阻肺受到多种合并症的影响，但慢阻肺本身也是对其他疾病结局产生不利影响的最重要合并症之一。例如，与非慢阻肺患者相比，充血性心力衰竭或进行心脏手术（例如冠状动脉旁路移植术）合并慢阻肺患者的发病率和死亡率更高^(1287,1288)。

以下为针对稳定期慢阻肺患者中一些常见合并症管理的简要介绍。这些建议可能不足以管理所有慢阻肺患者，也不能替代每种合并症的诊治指南。

心血管疾病 (CVD)

- ▶ 一项基于无心血管病史慢阻肺患者的大型初级照护人群研究显示，慢阻肺患者出现心血管严重事件（包括急性心肌梗死、卒中或心血管相关死亡）经校正后其发生风险增加了25%⁽¹²⁸⁹⁾。

心力衰竭

- ▶ 慢阻肺患者中收缩性或舒张性心力衰竭的患病率在20-70%之间⁽¹²⁹⁰⁾，年发病率为3-4%。发生心力衰竭是全因死亡率一项重要且独立的预测因素。
- ▶ 未确诊的心力衰竭可能与慢阻肺急性加重有类似表现或伴发慢阻肺急性加重；在因高碳酸血症性呼吸衰竭而接受机械通气的慢阻肺患者中，有40%的患者存在左心室功能障碍^(1291,1292)。
- ▶ 使用 β_1 受体阻滞剂可提高心力衰竭患者的生存率，推荐用于合并心力衰竭的慢阻肺患者。选择性 β_1 受体阻滞剂应该且仅用于有心血管疾病适应症的慢阻肺患者，而非单独用于预防慢阻肺急性加重⁽⁸⁹²⁾。
- ▶ 由于并无证据支持替代治疗策略，因此应根据常规心力衰竭指南治疗急性心力衰竭。在常规治疗中增加无创通气可改善慢阻肺急性加重引起的高碳酸血症性呼吸衰竭以及心力衰竭伴急性肺水肿患者的预后⁽¹²⁹³⁾。

缺血性心脏病 (IHD)

- ▶ 所有慢阻肺患者均应根据其危险因素特征考虑是否存在缺血性心脏病。可通过全球风险计算器（可在美国国家心肺血液研究所网站获取⁽¹²⁹⁴⁾）评估心血管风险，并根据当前推荐共识开始治疗。
- ▶ 在慢阻肺急性加重期间和之后至少90天内，合并IHD高风险患者发生心血管事件（死亡、心肌梗死、卒中、不稳定性心绞痛和短暂性脑缺血发作）的风险增加⁽¹²⁹⁵⁾。因慢阻肺急性加重住院与急性心肌梗死、缺血性卒中和颅内出血的90天死亡率相关⁽¹²⁹⁶⁾。单纯心肌肌钙蛋白异常的患者不良结局风险增加，包括短期（30天）和长期死亡率^(1297,1298)。

- ▶ 无论是否合并慢阻肺，缺血性心脏病的治疗都应遵循指南，反之亦然。

心律失常

- ▶ 心律失常在慢阻肺中较为常见，反之亦然⁽¹²⁹⁹⁾。其中，房颤较为常见，并与FEV₁降低相关⁽¹³⁰⁰⁾。
- ▶ 发生重度呼吸困难的慢阻肺患者时常伴发房颤，后者可能是急性加重的诱因或结果⁽¹³⁰¹⁾。
- ▶ 房颤不会改变慢阻肺的治疗。支气管舒张剂既往被认为是潜在的促心律失常药物^(1302,1303)；但现有证据表明，长效β₂受体激动剂⁽¹³⁰⁴⁾、抗胆碱能药物（和ICS）总体安全性在可接受范围内^(740,783,819,1305-1309)。尽管如此，当使用短效β₂受体激动剂^(1304,1310)和茶碱时仍应谨慎，这可能会诱发房颤并使心室率难以控制⁽¹³¹¹⁻¹³¹³⁾。

外周血管疾病

- ▶ 外周动脉疾病（PAD）通常与动脉粥样硬化性心脏病相关，可能会对慢阻肺患者的日常活动和生活质量造成显著影响⁽¹³¹⁴⁾。
- ▶ 在一项涵盖不同严重程度慢阻肺患者的大型队列研究中，8.8%的患者被诊断为PAD，高于非慢阻肺对照组（1.8%）⁽¹³¹⁴⁾。
- ▶ 该研究还指出，与未患PAD的慢阻肺患者相比，合并PAD的慢阻肺患者的身体机能和健康状况较未合并者更差。临床医生应对存在心血管事件风险的慢阻肺患者考虑患有PAD的可能性，并充分了解他们的功能损害。

高血压

- ▶ 高血压可能是慢阻肺患者最常见的合并症，并可能影响预后^(1285,1286)。未经最佳治疗的高血压导致的心脏舒张功能障碍可能与运动不耐受相关，并表现出与慢阻肺急性加重相似的症状，从而导致慢阻肺患者住院⁽¹²⁹⁰⁾。这些数据强调了对合并潜在高血压的慢阻肺患者采取最佳血压控制的重要性^(1315,1316)。
- ▶ 应根据常规指南治疗高血压，并无证据表明应根据有无慢阻肺采取不同的高血压治疗方法。近期发表的高血压指南，不再像以往一样强调使用选择性β受体阻滞剂治疗的作用，并无证据表明，在心血管风险增加的慢阻肺患者中，使用心脏选择性β受体阻滞剂会降低LABA治疗的获益或增加心血管风险⁽¹³¹⁷⁾。
- ▶ 应按常规方式治疗慢阻肺，因为尚无直接证据表明应根据是否合并高血压对慢阻肺采取不同的治疗方法。

肺癌

肺癌是全球恶性肿瘤的主要死因，肺癌的死亡人数高于结肠癌、乳腺癌和前列腺癌的总和，每年全球估计有160万人死于肺癌⁽¹³¹⁸⁾。而遗憾的是，绝大多数肺癌病例在诊断时已处于晚期，从而导致其总生存率较低⁽¹³¹⁹⁾。因此，肺癌的一级预防、二级预防和早期诊断对提高生存率至关重要。已有流行病学和观察性队列研究证实慢阻肺与肺癌之间存在相关性^(1286,1320-1322)。这两种疾病的共同起因不仅仅是烟草暴露。慢阻肺中的遗传易感性、DNA甲基化的表观遗传学改变、局部肺慢性炎症和异常肺修复机制也是导致肺癌发生的重要危险因素⁽¹³²³⁻¹³²⁵⁾。通过肺量计检测的气流阻塞的严重程度与肺癌更高风险发生的正或负相关性仍存在争议^(367,1322)。有研究表明，肺癌与肺气肿严重程度之间的相关性强于肺癌与气流阻塞程度之间的相关性，并且观察到同时在CT诊断肺气肿与肺量计诊断气流阻塞的患者的肺癌风险最大^(1326,1327)。肺癌的最佳预防措施（与慢阻肺一致）为避免吸烟，而对于吸烟者来说，最好的预防措施是戒烟⁽¹³²⁸⁾。

研究显示LDCT筛查使肺癌的生存率获得改善^(395,396,1329)。基于一篇考察了肺癌筛查准确性、获益和危害的系统综述，美国预防服务工作组（USPSTF）于2021年更新了肺癌筛查的建议⁽¹³³⁰⁾。USPSTF还委托美国国家癌症研究所（NCI）癌症干预和监测建模网络（CISNET）进行协作建模研究，以提供开始和停止肺癌筛查的最佳年龄、最佳筛查间隔以及评估不同筛查策略获益和危害的相关信息。USPSTF目前建议对存在20包年吸烟史、目前吸烟或过去15年内戒烟的50-80岁成人每年进行LDCT肺癌筛查。USPSTF建议，若个人15年未吸烟，或预期寿命有限或因健康问题无法接受根治性肺部手术，则停止筛查。此外，CISNET建模分析支持对吸烟负担较低的年轻人进行筛查，以解决当前肺癌筛查存在的种族和性别差异⁽¹³³⁰⁻¹³³⁴⁾。在吸烟相关慢阻肺患者中，推荐对50-80岁、存在20包年吸烟史、目前吸烟或过去15年内戒烟的患者每年进行LDCT肺癌筛查。据报告，慢阻肺也是从不吸烟者发生肺癌的一个独立危险因素^(1335,1336)，其他危险因素包括生物燃料暴露、二手烟、氡气、空气污染、肺癌家族史和石棉暴露。目前尚不建议对从未吸烟的慢阻肺患者每年进行LDCT常规筛查，因为筛查的潜在危害似乎超过发现早期肺癌的潜在获益⁽¹³³⁷⁾。

尽管这一建议得到了多家重要医学协会的支持，但仍存在几个重要问题。研究表明，如果在当前筛选标准中附加其他因素（例如年龄、吸烟史、BMI、是否存在气流阻塞和/或肺气肿以及肺癌家族史等），则CT筛查的获益将提高^(399,1338)。

在初级医疗研究中证实，在可行的情况下筛查计划是有用的，但必须在适当的环境中实施，以避免过度诊断、对良性病变进行不必要的诊断程序而导致发病率和死亡率增加、焦虑和随访不充分⁽¹³³⁹⁾。另一方面，在丹麦进行的一项研究表明，参与肺癌筛查计划可明显促进戒烟⁽¹³⁴⁰⁾，一项对不同研究进行的综述得出了如下结论：LDCT筛查期间戒烟可改善肺量计结果，并使在基线筛查CT中发现的微小结节缩小，从而对肺癌和慢阻肺产生有益的影响⁽¹³²⁸⁾。作为CT扫描筛查项目一部分，戒烟干预可能具有效用(图5.1)。

- 年龄 > 55岁
- 吸烟史 > 30包年
- CT扫描显示存在肺气肿
- 存在气流阻塞 $FEV_1/FVC < 0.7$
- BMI < 25 kg/m²
- 肺癌家族史

吸入性糖皮质激素 (ICS) 和肺癌发生率

吸入性糖皮质激素被推荐用于特定的慢阻肺患者，但其对肺癌发生的潜在影响一直存在争议。一些来源于大型数据库或观察性队列的回顾性分析⁽¹³⁴¹⁾表明，使用ICS可降低肺癌风险，但所有研究中并未一致地控制混杂因素⁽¹³⁴²⁻¹³⁴⁷⁾。据报道，诊断为哮喘⁽¹³⁴⁷⁾或接受较高剂量ICS治疗的患者⁽¹³⁴⁶⁾人群中，与当前吸烟者相比⁽¹³⁴⁵⁾，ICS对既往吸烟者的保护作用更为明显。一篇包含两项观察性研究和4项RCT研究的综述表明，在使用较高剂量吸入性糖皮质激素的观察性研究中，ICS对肺癌具有保护作用，但RCT中未见这一获益⁽¹³⁴⁸⁾。一项避免永恒时间偏倚设计的分析⁽⁸³⁹⁾和一项观察性研究(>65,000例患者)显示，使用ICS对肺癌发生率并无影响⁽¹³⁴⁹⁾。相比之下，一项基于数据库的研究显示，与未接受ICS治疗的患者相比，接受ICS治疗的患者发生肺癌的风险增加⁽¹³⁵⁰⁾。大型前瞻性RCT的报告重点关注了中度至重度慢阻肺患者的肺功能下降、急性加重减少或死亡率(研究中通过临床终点委员会来分析死亡原因)，研究显示随机接受ICS治疗与未接受ICS治疗的患者中癌症死亡率并无差异^(448,566,697,740,819,1308)。

观察性研究与RCT之间相互矛盾的结果可能是由患者人群的差异、肺癌风险的表征方法、随访时间(干预性试验中更短)、永恒时间偏倚的影响以及肺癌检测的严格程度等因素所致。根据现有数据，ICS似乎不会增加或降低肺癌风险，但仍需要开展充分计划的研究来阐明这些重要问题。

支气管扩张

▶ 随着在慢阻肺患者评估中越来越多地使用CT检查，既往未发现的支气管扩张被识别出来⁽¹³⁵¹⁾。研究中对慢阻肺患者支气管扩张的患病率进行了分析，但结果并不一致，患病率范围为20%-69% (平均患病率为54.3%)⁽³²³⁾。

▶ 这种基于影像学标准的诊断是否与支气管扩张症的临床诊断具有相同的影响，目前仍不明确。两项系统综述和荟萃分析对伴或不伴支气管扩张的慢阻肺患者的特征进行了比较。结果表明，在患有慢阻肺合并支

气管扩张的男性人群中具有以下特征：吸烟史较长、每日咳痰量较大、急性加重更为频繁、肺功能较差、炎症生物标志物水平较高、潜在致病微生物长期定植较多、铜绿假单胞菌分离率较高且死亡率升高^(322,323)。

- ▶ 应依据常规指南进行治疗。

- ▶ 关于慢阻肺的治疗，一些患者可能需要使用更强和更长时间的抗菌素治疗。对于细菌定植或反复下呼吸道感染患者，ICS可能不宜使用。

阻塞性睡眠呼吸暂停和失眠

- ▶ 美国成人中慢阻肺的估计患病率13.9%^(1352,1353)，同时美国成人中9%-26%的人群受到阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA，一种表现为上呼吸道闭塞反复发生的睡眠障碍）的影响⁽¹³⁵⁴⁾。

- ▶ 与单独患有慢阻肺或OSA的患者相比，同时患有两种疾病的患者预后更差⁽¹³⁵⁵⁾。与单纯的OSA患者相比，合并慢阻肺及OSA的患者睡眠期间血氧饱和度下降的发生频率更高，且伴有低氧血症和高碳酸血症的总睡眠时间更长⁽¹³⁵⁶⁾。

- ▶ 合并OSA的慢阻肺患者中呼吸暂停事件会伴发更严重的低氧血症和更频繁的心律失常⁽¹³⁵⁷⁾。此外，与单纯患慢阻肺或OSA的患者相比，合并慢阻肺的OSA患者更可能出现肺动脉高压^(1358,1359)。

- ▶ 据报告，同时患有慢阻肺和OSA的患者使用正压通气可减少全因住院、急诊室就诊、中重度急性加重频率以及相关医疗费用^(639,1360)。

- ▶ 慢阻肺患者的失眠与较高的门诊就诊率和住院率相关⁽¹³⁶¹⁾。

牙周炎和口腔卫生

慢阻肺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⁽¹³⁶²⁾。一项更完整的研究支持牙周炎和慢阻肺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 α_1 抗胰蛋白酶缺乏症相关时⁽¹³⁶³⁾。

患牙周炎的风险随慢阻肺患者的急诊就诊次数增加而增加⁽¹³⁶⁴⁾。常见牙周病原体的抗体水平与慢阻肺急性加重频率呈负相关⁽¹³⁶⁵⁾。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⁽¹³⁶⁶⁾。在缺乏有效的慢阻肺根治性疗法的情况下，很难证明治疗慢阻肺对牙周炎的预防作用。

然而，牙周炎在慢阻肺中很常见，通常需要单独治疗，这可能会减少慢阻肺急性加重。

代谢综合征和糖尿病

- ▶ 研究表明，代谢综合征和显性糖尿病在慢阻肺患者中较为常见，后者可能会影响预后⁽⁴⁶²⁾。
- ▶ 胰岛素抵抗与女性慢阻肺风险增加相关，但男性中则未见相关性⁽¹³⁶⁷⁾。
- ▶ 据估计，代谢综合征的患病率估计超过30%⁽¹³⁶⁸⁾。
- ▶ 应根据糖尿病常规指南治疗糖尿病。慢阻肺仍应按常规治疗。

胃食管反流 (GERD)

- ▶ GERD是急性加重的独立危险因素，与较差的健康状况相关^(439,1369,1370)。GERD导致急性加重风险增加的机制尚未完全明确。
- ▶ 通常使用质子泵抑制剂来治疗GERD。一项小型单盲研究表明，这些药物可降低慢阻肺急性加重的风险⁽¹³⁷¹⁾，但在预防急性加重的价值仍存在争议。慢阻肺合并 GERD 最有效的治疗仍有待商榷^(1372,1373)。

骨质疏松症

- ▶ 骨质疏松症是一种重要且常见的合并症^(463,1285)，其常漏诊⁽¹³⁷⁴⁾，与较差的健康状况和预后不良相关。
- ▶ 骨质疏松症通常与肺气肿⁽¹³⁷⁵⁾、体重指数下降⁽¹³⁷⁶⁾ 和较低的去脂体重有关⁽¹³⁷⁷⁾。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，慢阻肺患者中出现骨密度偏低和骨折的情况也十分常见^(1378,1379)。
- ▶ 应根据骨质疏松症治疗指南进行治疗。
- ▶ 尽管存在骨质疏松症，但慢阻肺仍应按常规方式治疗。在药物流行病学研究中发现ICS与骨折之间存在相关性，但这些研究并未充分考虑慢阻肺严重程度或急性加重及其治疗。
- ▶ 全身用糖皮质激素可显著增加骨质疏松症的风险，应尽可能避免慢阻肺急性加重反复发生。

贫血

慢阻肺患者中贫血很常见，报告的患病率为7.5%-34%⁽¹³⁸⁰⁾。慢阻肺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⁽¹³⁸⁰⁻¹³⁸⁶⁾。

慢性疾病引起的贫血是慢阻肺中最常见的贫血类型，其次是缺铁性贫血^(1387,1388)，主要与全身慢性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、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂，肾功能不全和雄激素等⁽¹³⁸⁹⁻¹³⁹⁷⁾。

尽管贫血已被确定为慢阻肺的一种重要合并症，但尚未确定这些患者的最佳血红蛋白和红细胞压积水平，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

继发性红细胞增多症一直被认为是慢阻肺的常见合并症，在慢阻肺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%^(1382,1384,1398)。有趣的是，在COPD Gene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⁽¹³⁹⁹⁾。尽管在引入长期氧疗（LTOT）后，慢阻肺患者红细胞增多症的患病率有所下降⁽¹⁴⁰⁰⁾，但一项研究报告指出，接受LTOT的重度慢阻肺患者的患病率仍为8.4%⁽¹³⁸³⁾。

来自中度至极重度慢阻肺患者的大型队列（COPD Gene队列）数据表明，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⁽¹³⁹⁹⁾。在慢阻肺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⁽¹⁴⁰¹⁾。吸烟会导致碳氧血红蛋白增加，从而增加慢阻肺患者的红细胞容积和继发性红细胞增多的风险^(1402,1403)。

慢阻肺患者的继发性红细胞增多症可能与肺动脉高压^(1404,1405)、静脉血栓栓塞⁽¹⁴⁰⁵⁾和死亡率相关^(1406,1407)。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（慢阻肺死亡率的一个预测因子）以及伴发的间质性肺病或肺血管疾病相关。

在慢阻肺中，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。

焦虑和抑郁

- ▶ 焦虑和抑郁是慢阻肺的重要且易漏诊的合并症^(335,1408-1410)，两者均与预后不良^(1409,1411)、较小年龄、女

性、吸烟、低FEV₁、咳嗽、高SGRQ评分以及心血管疾病史相关^(42,335,1410)。

- ▶ 并无证据表明慢阻肺患者合并的焦虑和抑郁在治疗上不同。
- ▶ 对于合并心理障碍的患者，慢阻肺的治疗应遵循常规。研究发现，体育锻炼通常可为抑郁患者带来获益^(1412,1413)，应强调肺康复治疗的潜在影响。
- ▶ 慢阻肺在其他精神疾病患者中非常常见，但往往漏诊和治疗不足^(1414,1415)。
- ▶ 一项系统综述显示，慢阻肺患者自杀的可能性是非慢阻肺人群的1.9倍⁽¹⁴¹⁶⁾。
- ▶ 诊断为慢阻肺后，患者更易发生抑郁，重度呼吸困难患者发生抑郁的风险更高⁽¹⁴¹⁷⁾。

认知障碍

- ▶ 认知障碍（CI）在慢阻肺患者中较为常见⁽¹⁴¹⁸⁾。有资料提示，CI的平均患病率为32%⁽¹⁴¹⁹⁾。患病率和严重程度因评估类型不同而存在差异⁽¹⁴²⁰⁾。大量神经心理测试表明，高达56%的患者可能会发生CI^(1421,1422)。纵向队列研究表明，中年诊断出慢阻肺的患者发生CI的风险更高^(1418,1423)，并且慢阻肺与痴呆发生有关⁽¹⁴²⁴⁾。
- ▶ CI可见于各种严重程度的慢阻肺患者⁽¹⁴²²⁾。
- ▶ CI会导致日常生活基本活动受损^(1425,1426)，并且与健康受损状况相关^(1427,1428)。
- ▶ 同时合并CI和慢阻肺会导致住院风险增加⁽¹⁴²⁹⁾，并延长急性加重的住院时间⁽¹⁴³⁰⁾。
- ▶ 目前尚不清楚CI对慢阻肺患者自我管理能力的影响⁽¹⁴²⁵⁾，尽管吸入装置使用不佳与CI存在关联⁽¹⁴²⁵⁾。

衰弱

- ▶ 衰弱可被定义为存在下述五种表现：(1)不明原因体重下降；(2)疲乏；(3)握力下降；(4)行走速度下降；(5)躯体活动降低(体力活动下降)⁽¹⁴³¹⁾。
- ▶ 在一项队列研究中，慢阻肺患者中衰弱的发生率高于无慢阻肺的患者，这可能有助于识别预后较差的慢阻肺患者⁽¹⁴³²⁾。
- ▶ 一项荟萃分析报告称，衰弱和衰弱前期与慢阻肺患者的全因死亡、急性加重和住院治疗相关⁽¹⁴³³⁾。

▶ 欧洲呼吸学会发表了治疗成人慢性呼吸系统疾病衰弱的现有证据的综述，其中包括老年照护、康复、营养、药物和心理治疗等临床管理方案⁽¹⁴³⁴⁾。

慢阻肺作为多种共存疾病中的一种

▶ 在任何老龄人群中，将有越来越多的人罹患慢性病共病（定义为患有两种或两种以上慢性疾病），而且大部分包含慢阻肺。

▶ 慢性病共病患者会同时出现多种疾病所导致的症状，因此其症状和表现较为复杂，通常归因于慢性状态下以及急性事件期内的多种原因。

▶ 并无证据表明当同时患有多种疾病时应采取不同的治疗策略治疗慢阻肺；但应注意，大多数证据来自于将慢阻肺作为唯一显著疾病所开展的研究⁽⁴⁶⁴⁾。

▶ 鉴于这些患者经常面临难以耐受的多种药物治疗，因此慢阻肺治疗应尽可能简单。

其他考虑因素

▶ 可考虑检查慢阻肺患者是否存在维生素D缺乏症。

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

第 6 章：COVID-19 和慢阻肺

更新要点：

- 对于新发症状或原有呼吸道症状加重、发热和/或可能出现与COVID-19相关的其他任何症状（即使这些症状较轻）的慢阻肺患者，应检测其是否可能感染SARS-CoV-2。
- 患者应继续按照医嘱接受口服和吸入药物治疗慢阻肺。
- 在社区COVID-19高发期间，肺量计应仅限于需要进行紧急或必要检查以诊断慢阻肺和/或评估肺功能状态以进行介入治疗或外科手术的患者。
- 保持物理距离并采取防护措施，或就地隔离，均不应导致被社会孤立和丧失活动能力。患者应通过远程通讯与朋友和家人保持联系，并继续保持积极心态。还应该确保患者具有充足的药物。
- 应鼓励患者利用可靠资源获取关于COVID-19及管理COVID-19的医学信息。
- 提供慢阻肺患者远程（电话/虚拟/在线）随访指南和可打印的检查表。

引言

对于慢阻肺患者来说，对感染COVID-19的担忧以及COVID-19大流行对社会基本功能和/或对其健康状况相关的社会服务造成的影响会给患者病情造成额外的压力。COVID-19大流行使得慢阻肺的常规管理和诊断变得更为困难，原因在于面对面就诊咨询减少、难以进行肺量计检查以及常规肺康复治疗，家庭照顾计划受到限制。患者还面临药物短缺的问题⁽¹⁴³⁵⁾。一些卫生服务部门仍在努力解决。

SARS-CoV-2病毒的急剧传播使关于该病毒及其影响的文献被大量发表。随着时间的推移，对病毒的了解也愈加深入，但SARS-CoV-2变异株的出现和疫苗的引入使大流行早期阶段的研究结果不完全适用。本章声明使用了已发表的GOLD方法进行数据回顾，并以现有证据的最佳评估为依据。

SARS-CoV-2 感染风险

在病毒附着于宿主细胞期间，病毒的刺突蛋白可与ACE2（血管紧张素转换酶2）结合，跨膜蛋白酶丝氨酸2（TMPRSS2）也可促进病毒入侵⁽¹⁴³⁶⁾。ACE2和TMPRSS2表达上的差异可能会调节个体对SARS-CoV-2感染的易感性和SARS-CoV-2感染临床病程。慢阻肺患者中ACE2 mRNA表达增加⁽¹⁴³⁷⁻¹⁴³⁹⁾，并且在BMI较高和急性加重频率较高的慢阻肺患者中进一步增加^(1440,1441)。ICS可调节ACE2 mRNA的表达^(1437,1442-1444)。

目前仍不明确慢阻肺是否会影响感染SARS-CoV-2的风险。很少有应用随机抽样的人群研究评估SARS-CoV-2检测阳性的危险因素，大多数研究是对转诊的进行检测或出现症状的患者进行抽样调查，很少包含关于合并症的信息。一项全面综述比较了全球具有高质量数据的16个国家的COVID-19人群与国家特定人群中合并慢阻肺的患病率，发现在10个国家中患病率无显著差异，4个国家的慢阻肺患病率较高，2个国家的患病率较低⁽¹⁴⁴⁵⁾。大多数对社区中SARS-CoV-2检测人群进行的研究，均未显示慢性呼吸系统疾病是导致阳性结果的独立危险因素^(1446,1447)。尽管有一项研究证明了这一点⁽¹⁴⁴⁸⁾。

多项报告COVID-19住院患者的合并症情况的研究表明，慢阻肺的患病率低于预期⁽¹⁴⁴⁹⁻¹⁴⁵¹⁾；这些结果受到样本量较小以及合并症数据不完整的限制。一项关于合并症相关综合数据的大型研究显示，COVID-19住院患者中慢阻肺的患病率较高（19%）⁽¹⁴⁵²⁾。尽管许多患者存在多种合并症，但对828万患者的基础医疗队列所进行的进一步研究显示，慢阻肺是患者入院的一项独立危险因素（HR 1.55；95% CI 1.46-1.64）⁽¹⁴⁴⁸⁾。一项系统性综述（仅包括来自世界各地的高质量研究）发现，校正混杂变量后，慢阻肺患者住院风险略高（校正比值比[aOR]1.45；95%CI 1.30, 1.61）⁽¹⁴⁴⁵⁾。

据报告，在某些^(1275,1451-1458)但并非全部^(1448,1459-1461)系列研究中，慢阻肺是导致疾病加重或死亡的独立危险因素。在全球范围内，观察高质量研究并校正混杂变量后，发现慢阻肺患者入住ICU（aOR 1.28；95%CI 1.08, 1.51）和死亡（aOR 1.41；95%CI 1.37, 1.65）的风险略高⁽¹⁴⁴⁵⁾。在慢阻肺患者中，肺功能下降、CAT评分较高、体重过轻、抑郁和既往在住院或二级医疗中接受过慢阻肺治疗已被证明是预测重度COVID-19的因素⁽¹⁴⁶²⁾。

不良预后的风险增加有多种原因，包括既往治疗依从性较差、自我管理困难、大流行期间接受治疗的机会有限和肺功能下降^(1463,1464)。有证据表明，在大流行期间，慢阻肺的住院率降低^(1275-1277,1465)。原因尚不明确，但急性加重患者在大流行期间应按照常规方式进行评估，并在必要时住院治疗。

在多变量分析中，已患慢阻肺不会增加患者在感染急性COVID后出现长期症状的风险^(1466,1467)。

目前尚无评价吸烟对SARS-CoV-2感染风险影响的同行评议研究，但研究表明，吸烟与COVID-19住院患者的疾病严重程度和死亡风险增加相关^(1468,1469)。

总之，根据当前证据，慢阻肺患者感染SARS-CoV-2的风险似乎并未大幅增加，但这可能是疫情防护策略的效果。慢阻肺患者因COVID-19而住院的风险增加，发展为重症和死亡的风险也可能升高。

各类检查

针对 SARS-CoV-2 感染的检测

出现呼吸道症状、发热或其他提示SARS-CoV-2感染症状的慢阻肺患者，即使症状轻微也应接受可能感染的检测（图6.2）。有报告发现，通过CT发现的COVID-19患者中出现假阴性RT-PCR检测，这些患者最终通过连续采样后最终检测结果呈阳性⁽¹⁴⁷⁰⁾。如果慢阻肺患者接触已知感染COVID-19的患者，则应联系其医疗服务提供者，以确定是否需要特定检测。对于随后出现感染的患者可进行抗体检测以进行临床评估。

检测到SARS-CoV-2并不能排除合并其他呼吸道病原体感染的可能性⁽¹⁴⁷¹⁾。除检测SARS-CoV-2外，美国疾病控制与预防中心（CDC）还鼓励根据患者年龄、季节或临床环境对呼吸系统疾病的其他诱因进行检测。

有些患者出现了长期携带的病毒再激活或再次感染，这可能是受到合并症或妨碍免疫应答药物的影响⁽¹⁴⁷²⁾。应在疑似COVID-19复发或复发的患者中进行复检。

慢阻肺患者与非慢阻肺人群的肺部微生物群存在差异⁽¹⁴⁷³⁾。肺部微生物群可改变对病毒感染的免疫应答，但截至目前尚无来自人体或动物研究的直接证据表明肺部微生物群在修饰COVID-19疾病方面的作用⁽¹⁴⁷⁴⁾及其对慢阻肺患者的潜在影响。

肺量计检查&肺功能测试

进行肺量计检查和肺功能测试可能会导致SARS-CoV-2传播，因为检测期间可能发生咳嗽、产生飞沫^(1475,1476)。在社区COVID-19高发期间，肺量计检查应仅限于需要进行紧急或必要检查以诊断慢阻肺，和/或评估肺功能状态以确定介入手术或外科手术的患者。ATS和ERS提供了关于应采取的检测和预防措施的建议^(1475,1476)。应尽可能对患者进行SARS-CoV-2的RT-PCR检测，并在进行肺功能测试前获得结果。RT-PCR检测结果呈阳性的患者，通常应推迟检测直至患者的结果呈阴性。由于COVID-19的患病率随时间而变化，应重新评估操作程序，并可能恢复常规肺量计检查⁽¹⁴⁷⁷⁻¹⁴⁷⁹⁾。

当无法进行常规肺量计检查时，可使用在家测量的呼气峰流量（PEF）结合已经验证的患者问卷来支持或排除慢阻肺的可能诊断^(375,1480-1482)。然而，PEF与肺量计检查结果的相关性不佳⁽¹⁴⁸³⁻¹⁴⁸⁵⁾且特异性较低⁽³⁴³⁾，无法区分阻塞性与限制性肺功能障碍。在诊断慢阻肺时，还可为患者提供个人电子便携式肺量计来确认气流

阻塞^(1486,1487)，指导患者如何使用这种肺量计，并且使用视频会议技术观察患者在家的使用情况。

支气管镜检查

有些慢性阻塞性肺病患者，可能需要支气管镜进行诊断和治疗。应推迟支气管镜检查，直至患者PCR检测结果呈阴性^(1488,1489)。在COVID-19感染状态不明确的紧急情况下，应将所有病例按照阳性病例处理。如果可以，应使用一次性支气管镜⁽¹⁴⁸⁸⁾，相关人员应穿戴个人防护装备（PPE）。

放射学

胸片对轻度或早期COVID-19感染并不敏感⁽¹⁴⁹⁰⁾，通常并不适合对无症状人群进行COVID-19筛查。胸片适用于存在中度至重度COVID-19症状的慢阻肺患者以及存在呼吸状态恶化证据的患者（**图6.1**）⁽¹⁴⁹¹⁾。COVID-19肺炎变化大多是双侧的⁽¹⁴⁹²⁾。胸片可用于排除或确认其他诊断（例如大叶性肺炎、气胸或胸腔积液）。床旁肺部超声检查也可用于检测COVID-19的肺部表现⁽¹⁴⁹³⁾。



图 6.1

计算机断层扫描（CT）筛查可能会在无症状的 SARS-CoV-2感染者⁽¹⁴⁹⁴⁾显示肺炎的证据，在最终检测结果呈阳性的COVID-19（通过CT结果确定）患者中报告了假阴性RT-PCR检测结果⁽¹⁴⁷⁰⁾。已建议使用CT作为COVID-19诊断检测和严重程度评估的一部分⁽¹⁴⁹¹⁾，对于慢阻肺患者，并无特殊考虑因素。已评估了COVID-19（根据CT确定）的初始特征及其随时间的进展⁽¹⁴⁹⁵⁾。与无慢阻肺的患者相比，在感染COVID-19的慢阻肺患者中，CT显示磨玻璃样阴影、局部斑片状阴影和间质异常的比率增加⁽¹⁴⁹⁶⁾。对患有肺气肿和COVID-19的患者开展的小型病例样本研究发现，许多患者存在双侧磨玻璃样阴影伴实变区域；然而，除了

表现形式存在差异外，患者的肺基底部病变更为明显⁽¹⁴⁹⁷⁾。

感染控制要求可能会限制CT的使用⁽¹⁴⁹⁸⁾，如果CT使用受限，则COVID-19患者可首选胸片，除非呼吸系统恶化的特征需要使用CT。据报道，COVID-19患者深静脉血栓和肺血栓栓塞的发生率增加⁽¹⁴⁹⁹⁻¹⁵⁰⁴⁾。如果怀疑患者发生肺栓塞，应进行胸部CT血管造影。

慢阻肺患者的防护策略

在社区COVID-19高发期间，慢阻肺患者应遵循基本的感染控制措施，以预防SARS-CoV-2感染，包括保持社交距离和洗手，这与减少COVID-19的发病率有关（图6.1）⁽¹⁵⁰⁵⁾。佩戴口罩或面罩可降低感染传播风险（感染源控制）⁽¹⁵⁰⁶⁾。尚不清楚口罩和呼吸器在保护患者免受感染方面的有效性，但外科口罩和N95口罩都能有效预防医护人员感染流感样疾病和实验室确诊的流感⁽¹⁵⁰⁷⁾。美国胸科医师学会、美国肺科协会、ATS和慢阻肺基金会发布了一份联合声明，阐述了慢性肺病患者在COVID-19大流行期间佩戴口罩的重要性⁽¹⁵⁰⁸⁾。

佩戴紧密贴合的N95口罩会造成额外的吸气阻力。慢阻肺患者在静息状态佩戴N95口罩10分钟后再行走6分钟，呼吸频率、外周血氧饱和度和呼出的CO₂水平均受到不良影响⁽¹⁵⁰⁹⁾；但即便在重度气流阻塞的患者中，佩戴外科口罩似乎也不会影响通气⁽¹⁵¹⁰⁾，总体而言，在体力活动期间使用布口罩或外科口罩的负面影响可忽略不计⁽¹⁵¹¹⁾。在某些国家，某些特定场合要求必须佩戴口罩，但呼吸困难且无法耐受佩戴口罩的患者可以免除；然而，不管何时需要，慢阻肺患者应尽可能佩戴口罩。大多数情况下，较宽松的面罩（甚至是防护面罩）是可以耐受且有效的⁽¹⁵¹²⁾。

如果计划乘飞机，应用LTOT的患者应遵循正常标准处理⁽¹⁵¹³⁾，尽管除非必要，这些患者应尽量避免旅行。应通过鼻导管提供氧疗⁽¹⁵¹⁴⁾，佩戴外科面罩并在适当情况下保持距离。

防护措施或就地隔离是一种防止易感人群接触冠状病毒的方法。该方法为全面保持物理距离措施或封控的替代方法。在一些国家该方法已用于重度慢阻肺患者。在英国，如果慢阻肺患者的FEV₁<50%且mMRC≥3，存在因急性加重住院史或需要LTOT或NIV，则建议对其进行防护。建模显示，防护措施是保护个体并控制SARS-CoV-2影响的一种有效策略⁽¹⁵¹⁵⁾。如果要求慢阻肺患者进行防护，建议他们在做好防护的同时，重要的是保持活动且尽可能多做运动。应制定相应计划以确保食物、药物、氧气、支持性照护服务和其他基本必需品的供应。

低收入和中等收入国家在防护条件上可能面临挑战，比如许多家庭无法为高风险个体提供单独的房间，

并且这些家庭可能依赖他们提供的收入或经济支持⁽¹⁵¹⁶⁾。

疫苗接种

COVID-19疫苗对需要住院、入住ICU或急诊室或紧急门诊就诊的SARS-CoV-2感染病例（包括患有慢性呼吸系统疾病的患者）非常有效⁽⁵⁶¹⁾。慢阻肺患者应根据国家推荐接种COVID-19疫苗。

区分 COVID-19 感染与慢阻肺的日常症状

COVID-19感染症状与慢阻肺的常见症状可能难以区分。在超过60%的COVID-19患者中观察到咳嗽和呼吸困难，但通常还伴有发热（>60%的患者）以及疲劳、意识障碍、腹泻、恶心、呕吐、肌肉酸痛、嗅觉丧失、味觉障碍和头痛⁽¹⁴⁵²⁾。

在COVID-19患者中，最初症状可能较轻，但肺功能可能会迅速恶化（**图6.2**）。在肺功能已经下降的慢阻肺潜在患者中，症状较轻的前驱症状尤为明显。缺乏对前驱症状的认识可能会延误早期诊断，初步数据表明，报告急性加重和疑似感染COVID-19的慢阻肺患者很少评估前驱症状⁽¹⁵¹⁷⁾。在出现急性加重症状（尤其是伴有发热、味觉或嗅觉受损或胃肠道不适）的慢阻肺患者，始终需要高度警惕COVID-19。

慢阻肺患者中持续存在的症状可能会导致诊断困难。一项研究发现，只有65%的人群在SARS-CoV-2检测呈阳性后14-21天恢复到先前的健康水平⁽¹⁵¹⁸⁾。一些患者持续出现咳嗽、疲乏和呼吸急促数周，少数患者持续数月⁽¹⁵¹⁸⁻¹⁵²⁰⁾。延迟康复在患有多种慢性病的患者中更为常见，但与慢阻肺并无特定关联⁽¹⁵¹⁸⁾。

COVID-19 大流行期间慢阻肺的药物维持治疗

在COVID-19大流行期间，使用吸入性和全身性糖皮质激素预防和治疗慢阻肺是存在争议的。ICS对有急性加重史的慢阻肺患者的急性加重总体具有保护作用（**第3章**）。但与ICS使用相关的肺炎风险会增加，从而会担心ICS免疫抑制可能会增加某些个体感染的易感性。

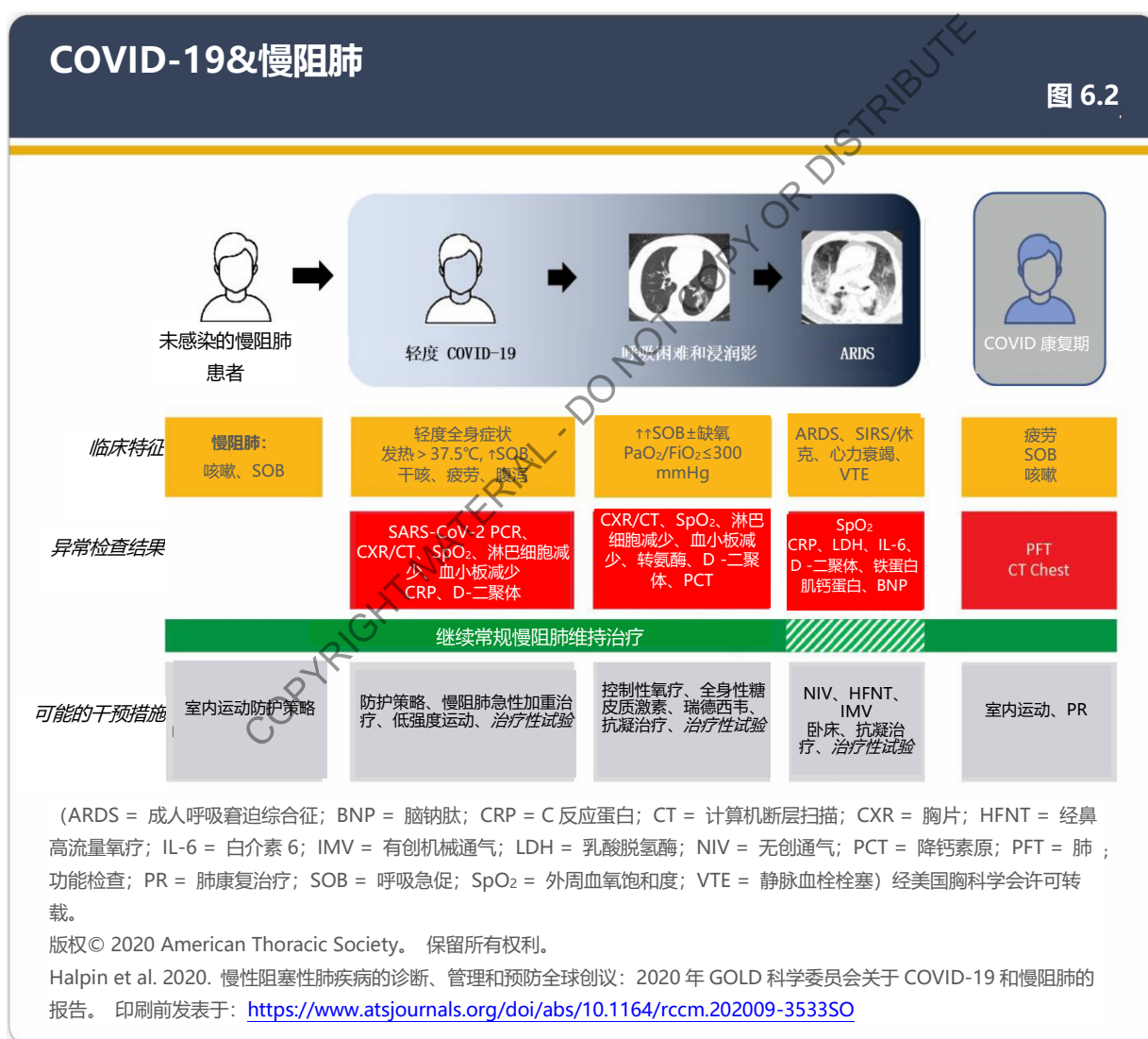
实验室研究显示，糖皮质激素可减少抗病毒干扰素（I型和III型）的产生，增加鼻病毒和流感病毒的复制⁽¹⁵²¹⁻¹⁵²³⁾。相比之下，其他实验室数据显示，糖皮质激素和长效支气管舒张剂可减少冠状病毒（包括SARS-CoV-2）的复制⁽¹⁵²⁴⁾。这些实验室分析表明ICS对COVID-19具有潜在的保护作用，但尚未得到临床研究的验证。

系统性文献综述发现尚无在慢阻肺患者中开展的，关于使用ICS与冠状病毒感染（包括COVID-19、

请务必阅读并理解标题为“重要目的和责任免责声明”的段落

SARS和中东呼吸综合征[MERS]) 临床结局之间关系的临床研究⁽¹⁵²⁵⁾。最近一项研究表明, 在慢阻肺患者中使用ICS并无防护作用, 且会增加患COVID-19的风险⁽¹⁵²⁶⁾, 但结果可能会因 ICS 的适应症而混淆⁽¹⁵²⁷⁾。对最近一项研究的系统综述发现, 没有证据表明ICS的使用与更差的结局相关⁽¹⁴⁴⁵⁾; 然而, 结论再次受到相似混杂因素、缺乏合并症的报告和调整、以及研究样本量较小的限制。对于未患慢阻肺的患者, ICS的使用似乎可降低入院或死亡的风险, 并降低症状的持续时间⁽¹⁵²⁸⁾。尚无确凿的数据支持为了降低患COVID-19的风险或反过来因为担心药物治疗可能会增加发生COVID-19的风险, 而改变慢阻肺药物维持治疗。

同样, 尚无关于慢阻肺患者使用长效支气管舒张剂、LAMA或LABA、罗氟司特、大环内酯类药物和SARS-CoV-2感染的临床结局/风险相关的数据; 因此, 除非有证据出现, 否则这些患者应继续使用上述治疗慢阻肺所需的药物。



雾化器的使用

雾化治疗可增加气溶胶生成和疾病传播的风险。尽管喷出的大部分气溶胶来自装置^(1529, 1530), 但患者可能呼出含病毒的气溶胶, 并且使用雾化器时咳嗽产生的飞沫可能被喷出的气体更广泛地散播。已证实SARS-

CoV-2可在气溶胶中存活达3小时⁽¹⁵³¹⁾，并且有报告称，该病毒会传播给接触过接受雾化治疗的 COVID-19 住院患者的医护人员⁽¹⁵³²⁾。应尽可能使用加压定量吸入器（pMDI）和干粉吸入器（DPI）及软雾吸入器（SMI）代替雾化器给药。应避免在其他人在场的情况下使用，并确保雾化器在开窗附近区域或空气循环加强区域中使用，这可最大限度地降低经由雾化治疗向患者家中其他人传播的风险⁽¹⁵³³⁾。

接受呼吸支持的COVID-19重症患者可能需要使用雾化器。在这种情况下，保持回路完好并防止病毒传播至关重要。在呼吸支持患者中，使用振动筛孔雾化器可添加药物，而无需破坏回路便可进行雾化给药⁽¹⁵³⁴⁾。

肺康复治疗

在大流行期间，许多肺康复治疗计划已暂停，以降低SARS-CoV-2的传播风险。当发病率较高时，基于中心的康复治疗并不合适。应鼓励患者在家中保持运动，并可得到家庭康复治疗计划的支持，尽管家庭康复治疗计划的效果可能不及监督下的常规肺康复治疗（第3章），但仍比不进行康复治疗要好。技术性解决方案（例如基于网络或智能手机的应用程序）^(975,1535)可能有助于支持家庭康复治疗计划。应采用控制感染的一般原则，并遵循当地指南⁽¹⁵³⁶⁾。

慢阻肺患者的复诊

为了尽量减少SARS-CoV-2的传播，许多医疗体系减少了面对面就诊，并引入了在线、电话和视频链接远程咨询。可以远程对慢阻肺患者进行常规复诊⁽¹⁵³⁷⁾，并且已创建了支持进行上述沟通的工具，包括关于如何准备远程访视的说明、与患者商定访视日程以及提供随访标准化检查表（请参见第6章结尾处的随访章节）。

慢阻肺患者的 COVID-19 治疗

针对COVID-19治疗的随机临床试验重点关注抗病毒治疗和抗炎治疗。一些药物对治疗重症COVID-19住院患者产生了积极结果，包括使用全身性糖皮质激素⁽¹⁵³⁸⁾。WHO制定了COVID-19治疗起居指南⁽¹⁵³⁹⁾，目前推荐使用抗病毒药物、糖皮质激素、IL-6受体阻滞剂和巴瑞替尼治疗COVID-19。欧洲呼吸学会还制定了关于COVID-19住院成人管理的起居指南⁽¹⁵⁴⁰⁾。尚未对这些疗法在慢阻肺患者中的有效性进行亚组分析。

在缺乏亚组数据的情况下，推荐患有COVID-19的慢阻肺患者应接受与其他COVID-19患者相同的标准治疗（图6.3）。此外，推荐将慢阻肺患者纳入关于COVID-19治疗的随机对照试验中，并对其结果进行亚组

分析。

疑似或确诊为 COVID-19 的慢阻肺患者的管理要点

图 6.3

SARS-CoV-2 检测	<ul style="list-style-type: none">● 如果患者出现新发或恶化的呼吸道症状、发热和/或其他任何可能与COVID相关的症状，则进行咽拭子/唾液PCR
其他检查	<ul style="list-style-type: none">● 除非必要，否则应避免进行肺量计检查● 考虑对COVID肺炎进行CT检查，并排除其他诊断，例如PE● 除非必要，否则应避免进行支气管镜检查● 评估合并感染
慢阻肺药物治疗	<ul style="list-style-type: none">● 确保充足的药物供应● 维持治疗保持不变，包括ICS● 采用与治疗急性加重一致的建议，应用抗菌素和口服糖皮质激素● 如果有需要，雾化治疗可以与个人防护设备一起使用
慢阻肺非药物治疗	<ul style="list-style-type: none">● 尽可能保持体力活动
防护策略	<ul style="list-style-type: none">● 根据国家建议进行COVID-19疫苗接种● 遵循基础感染控制措施● 保持物理距离● 佩戴口罩
COVID-19 治疗	<ul style="list-style-type: none">● 使用抗病毒药物、糖皮质激素和免疫调节剂治疗● 尽可能使用HFNT或NIV治疗呼吸衰竭● 如果HFNT或NIV失败，则使用有创机械通气● COVID-19后康复治疗● 确保感染COVID-19后适当的随访

慢阻肺急性加重

预防和治疗急性加重是重要的慢阻肺管理目标（第3章）。COVID-19感染给急性加重的预防和管理造成了特殊障碍⁽¹⁴⁶⁴⁾，包括由于对未患慢阻肺的COVID-19患者进行治疗从而导致患者获得治疗的机会有限、全球供应链中断以及大流行导致的经济困难使得患者无法负担药物⁽¹⁴⁶⁴⁾。反之，随着各国实行封控以及停止工业活动，污染物的排放量大幅减少，环境空气质量得到改善⁽¹⁵⁴¹⁾。这可能有助于解释COVID-19大流行期间所报告的慢阻肺住院病例的减少^(1276,1465,1542)。

请务必阅读并理解标题为“重要目的和责任免责声明”的段落

冠状病毒是引起慢阻肺急性加重的呼吸道病毒之一⁽¹⁵⁴³⁾。迄今为止，尚未有 MERS-CoV、SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 感染导致慢阻肺急性加重的报道。尽管如此，任何感染 SARS-CoV-2 并出现呼吸症状而需要改变维持治疗药物的慢阻肺患者均符合急性加重的定义（第4章）。由于多种症状重叠，很难区分典型急性加重与 COVID-19 感染症状。如果怀疑患者感染 COVID-19，则应进行 RT-PCR 检测。如果患者确诊为 COVID-19 感染，则无论其是否存在慢阻肺，均应治疗 COVID-19 感染。

SARS-CoV-2 感染可引起特别的病理生理学变化，包括血管损伤、低氧血症相关肺炎、凝血功能障碍、高强度全身炎症（“细胞因子风暴”）和多器官受累^(1544,1545)。这些特征与典型的慢阻肺急性加重极为不同⁽¹⁵⁴⁶⁾。但 SARS-CoV-2 感染症状可能与慢阻肺急性加重相似。与慢阻肺急性加重相比，COVID-19 患者更常被报告有发热、厌食、肌痛和胃肠道症状，而咳痰则较少见。淋巴细胞的明显降低为 SARS-CoV-2 感染的常见表现^(1501,1547)。COVID-19 感染者中慢阻肺患者比非慢阻肺患者的疲劳、呼吸困难和腹泻更加严重⁽¹⁴⁹⁶⁾。

在 COVID-19 患者中，淋巴细胞减少症、血小板减少症、D-二聚体、C 反应蛋白（CRP）、降钙素原、肌酸激酶、转氨酶、肌酐和乳酸脱氢酶（LDH）的升高与不良结局风险的增加独立相关⁽¹⁵⁴⁸⁾。没有理由怀疑这一情况在感染 COVID-19 的慢阻肺患者中会存在差异（图6.2）。

全身性糖皮质激素

需要重视在 COVID-19 患者中广泛使用全身性糖皮质激素^(1549,1550)。对 SARS 和 MERS 患者开展的观察性研究显示，全身性糖皮质激素（通常采用高剂量）的使用与改善生存率并无相关性，但研究表明糖皮质激素可导致副作用，包括骨坏死和病毒清除减少⁽¹⁵⁵¹⁻¹⁵⁵⁴⁾。在大流行开始时，WHO 最初不建议定期使用糖皮质激素治疗 COVID-19 感染，但如下两种临床情况除外：成人呼吸窘迫综合征（ARDS）和慢阻肺急性加重，这两种情况可被认为是全身性糖皮质激素的适应症⁽¹⁵⁵⁵⁾。

一项在 COVID-19 住院患者中进行的大型随机试验表明，6 mg/天的地塞米松最长 10 天的治疗可降低接受有创机械通气或单纯氧疗患者的死亡率⁽¹⁵³⁸⁾。一项小型观察性研究报告，使用甲基泼尼松可提高患有 ARDS 的 COVID-19 患者的生存率⁽¹⁵⁵⁶⁾。进一步研究还表明，使用全身性糖皮质激素能降低 COVID-19 肺炎患者（尤其是未接受有创机械通气或加压支持的患者）的 28 天死亡率⁽¹⁵⁵⁷⁾。

无论是否存在 SARS-CoV-2 感染的证据，对于慢阻肺的急性加重，均应按照常规适应症使用全身性糖皮质激素（第4章），并无证据表明该方法可增加对 SARS-CoV-2 感染的易感性或导致结局的恶化（图6.2）。

抗菌素

如果患者在慢阻肺急性加重时出现三种主要症状中的至少两种（包括脓痰增多），或者需要机械通气，则需要给予抗菌素治疗（第4章）。

COVID-19合并细菌感染的报道少见⁽¹⁵⁵⁸⁾。但合并细菌感染的风险会随COVID-19严重程度的增加而增加。在入住ICU的COVID-19患者小样本队列中，通过多重PCR检测，发现多达46%的样本合并细菌感染⁽¹⁵⁵⁹⁾。在由于COVID-19患者的临床表现、生物标志物和影像学数据可能并无价值，诊断合并细菌感染可能较为困难，尤其对于重症患者。实际上，大多数住院患者（尤其是重症患者）均接受过经验性抗菌素治疗⁽¹⁵⁴⁷⁾。现行WHO指南建议，对重症COVID-19患者，在当地/国家指南的指导下使用广谱抗菌素，对较轻的COVID-19感染者，在临床怀疑合并细菌感染时，也可使用广谱抗菌素⁽¹⁵⁵⁵⁾。在缺乏具体研究的情况下，这些建议也可用于感染SARS-CoV-2的慢阻肺患者。

慢阻肺急性加重时，无论是否存在SARS-COV-2感染的证据，均应根据常规指征（第4章）使用抗菌素，尤其对更容易合并细菌或真菌感染的已感染COVID-19的慢阻肺患者⁽¹⁴⁹⁶⁾。

肺内和肺外并发症

ARDS可能为COVID-19的一部分，并被视为COVID-19的主要肺部并发症⁽¹⁵⁶⁰⁾，在持续性活动性损伤区域发生病毒感染，会导致持续性或一过性异质性肺损伤⁽¹⁵⁶¹⁾。一些早期的研究报道这种情况下的ARDS可能与典型ARDS不同^(1562,1563)。但后续研究表明，典型ARDS的肺部损伤严重程度也存在很大个体差异⁽¹⁵⁶⁴⁾，典型ARDS患者与COVID-19患者存在很大的重叠^(1565,1566)。尚不清楚这种类型ARDS导致的长期影响是否与上文提到的纤维化病变不同^(1567,1568)。

尽管呼吸道为COVID-19的主要靶器官，但肺外受累也较为常见，并由此导致发病、残疾和死亡^(1545,1569)。肺外受累主要有肾脏、心脏、神经、皮肤、肝脏和胃肠道表现⁽¹⁵⁷⁰⁾。但尚不清楚这些表现是直接由SARS-CoV-2感染导致，还是由继发现象（包括不适当或过度免疫应答、血管病变、治疗或呼吸功能受损引起的缺血性损伤）引起。伴发的呼吸系统合并症（例如慢阻肺）可能会加重这些过程。与肺部相比，肾脏、肝脏、心脏和大脑中报告的SARS-CoV-2病毒载量水平较低⁽¹⁵⁷¹⁾，表明这些器官是继发性受累。

抗凝治疗

COVID-19与高凝状态相关⁽¹⁴⁹⁹⁾，即使使用了低分子量肝素（LMWH）或普通肝素进行血栓预防，ICU和病房患者的静脉血栓栓塞（VTE）发生率仍比预期高2-4倍⁽¹⁵⁷²⁾。由于慢阻肺患者的VTE风险增加^(1573,1574)，COVID-19住院的患者应接受预防血栓的药物（图6.2）。即使接受了预防血栓治疗，血栓栓塞的发生率仍较高，因此许多医疗机构均采用中等强度（即，每日两次LMWH，而非每日一次），甚至采用高强度抗凝策略来预防血栓⁽¹⁵⁷⁵⁾。一般来说，LMWH比普通肝素更受推崇，可减少工作人员暴露，但临床医生应遵循当地给药剂量和用药指南。

患 COVID-19 肺炎的慢阻肺患者的通气支持

COVID-19患者中缺氧性呼吸衰竭的患病率约为19%⁽¹⁵⁷⁶⁾。在COVID-19导致重度低氧血症的患者中，多达20%的患者使用了通气支持⁽¹⁵⁷⁷⁾，约5%的患者需要ICU照护和高级呼吸支持⁽¹⁵⁷⁸⁾。自引入疫苗接种以来，ICU入院率已下降⁽¹⁵⁷⁹⁾。然而，一些患者仍然需要通气支持，这些患者的死亡风险仍然很高^(1454,1580,1581)。据部分（并非所有）研究报告，慢阻肺可增加呼吸衰竭和ICU住院的风险^(1448,1453)。

在因COVID-19导致的中度至重度缺氧性呼吸衰竭住院患者中，早期报告的有创机械通气（IMV）使用率存在较大差异（2.3%-33%）⁽¹⁵⁸²⁾。这可能部分反映了无创通气（NIV）和经鼻高流量吸入治疗（HFNT）在使用率方面的差异⁽¹⁵⁸²⁾。这也可能是由于在大流行初期担心病毒传播而提倡早插管^(1583,1584)，尚缺乏相关数据支持⁽¹⁵⁸⁵⁾。

虽然早期报告显示了不同结局⁽¹⁵⁸⁶⁾，但有一些研究表明，HFNT显著降低了插管率和IMV，但对死亡率的影响各不相同^(1587,1588)。对于急性低氧血症性呼吸衰竭，应优先考虑HFNT，而不是NIV，因为HFNT的失败率可能较低⁽¹⁵⁸⁹⁻¹⁵⁹¹⁾。对于意识清醒的非插管低氧血症患者，也建议俯卧位通气⁽¹⁵⁹²⁾。

NIV为急性呼吸衰竭的慢阻肺患者的常规标准治疗（第4章）。NIV可能有益于治疗患有COVID-19肺炎的慢阻肺患者的高碳酸血症性呼吸衰竭，但由于跨肺压和潮气量较高，NIV也可能会加重肺损伤⁽¹⁵⁹³⁾。应密切监测HFNT或NIV患者的病情恶化，尽早插管和使用IMV，并考虑采取与其他形式的ARDS类似的肺部保护策略^(1594,1595)。PaO₂/FiO₂<150 mmHg可能是评价NIV失败和死亡风险增加的有用指标⁽¹⁵⁹⁶⁾。

在COVID-19大流行开始时，有合理的依据支持对患有极重度COVID-19相关ARDS患者使用体外膜肺氧合（ECMO），大型队列研究的结果表明，COVID-19相关ARDS患者在第一波大流行期间的结局与非COVID-19队列相似^(1582,1597-1603)。随着大流行的持续，可能是由于插管前更广泛使用NIV和糖皮质激素、机械通气策略的变化和病毒新变异株引起的可能的病理生理变化所导致的使用ECMO的患者差异⁽¹⁶⁰⁴⁾，使用ECMO支持的患者死亡率增加。COVID-19中ARDS的症状与其他原因引起的ARDS的症状类似^(1605,1606)，只有在其他策略未能达到改善氧合或通气的目标后，才应考虑ECMO^(1600,1601,1603)。

当向上呼吸道或下呼吸道施加任何形式的额外压力或气流时，可能会产生气溶胶⁽¹⁶⁰⁷⁾。关于使用NIV时气溶胶分散的数据较为有限且相互矛盾^(1530,1607-1609)；但工作人员应使用适当的个人防护设备（PPE）^(1591,1610)，并在有创或无创通气设备呼气端口安装病毒过滤器。同时也建议使用隔离罩以进一步减少工作人员暴露⁽¹⁶¹¹⁾。

康复治疗

患有COVID-19的慢阻肺患者尤其会面临营养不良和骨骼肌流失的风险⁽³³⁴⁾。因此，住院治疗应包括膳食支持和早期活动。机械通气、镇静和长时间卧床休息可能会导致创伤后应激障碍⁽¹⁶¹²⁾、呼吸、认知和心理健康受损以及体力减退^(1613,1614)。老年人和慢阻肺患者更容易受到这些因素的影响^(1615,1616)。

应向所有患有COVID-19的慢阻肺患者提供康复治疗，尤其是那些病情更重或需要入住ICU的患者。多国工作组建议在住院期间进行早期康复治疗，并在出院时及出院后6-8周对重症COVID-19患者筛查可治疗特质⁽¹⁶¹⁷⁾。

对感染 COVID-19 的慢阻肺患者的随访

多个组织已制定指南对COVID-19康复患者进行评估和管理^(1519,1617-1620)，方案通常包括对身体、认知和心理的全面评估，但没有证据表明这些方案不适用于慢阻肺患者，关于这些评估和管理策略结局的高质量数据仍然缺乏。对于潜在有慢阻肺的患者，这些指南尚无具体建议。

对感染COVID-19的慢阻肺患者的监测频度应根据首次发作的严重程度确定。

对于轻症COVID-19患者，应按慢阻肺患者的常规方案进行随访（第3章）。对于中度COVID-19（包括住院和感染性肺炎但无呼吸衰竭）患者，应较常规慢阻肺患者进行更频繁且更准确的监测，并应特别留意患者是否需要接受氧疗。

感染COVID-19后1年，三分之一的患者仍存在CT异常⁽¹⁶²¹⁾，在20%的患者中存在肺磨玻璃样阴影和纤维化样改变，但尚无慢阻肺患者的具体数据。重度/危重病例中CT异常发生率高于轻度/中度病例（38% vs.21%）。随着时间的推移，CT影像逐渐改善，但在COVID-19后4-7个月至1年期间，肺纤维化样改变几乎无改善。如果出院时胸部X线检查异常仍未消退，则应考虑在6个月至1年时再次进行胸部X线检查，可能还需进行CT扫描。还应监测COVID-19发作期间/之后发生的并发症。

慢阻肺患者患重症COVID-19的风险较高^(1594,1622)，存在多种疾病的幸存者常常需要延长ICU住院时间⁽¹⁵⁹⁴⁾。在获得前瞻性研究的证据之前，患重症COVID-19的慢阻肺幸存者应视为存在较高的“危重疾病”⁽¹⁶²³⁾或“慢性危重疾病”发生风险⁽¹⁶²⁴⁾，病情存在重度异质性不仅与急性感染发作有关也与疾病加重前的基础疾病有关⁽¹⁶¹⁴⁾。

用于复杂照护的综合管理的信息丰富的候选模型已有发表，并正在初级医疗机构中进行验证，这些模型

可能会在COVID-19之后进行调整以备使用⁽¹⁶²⁵⁾。

慢阻肺患者的远程随访

引言

在COVID-19大流行期间，慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）认识到需要开发新方法，与慢阻肺患者沟通。远程咨询是使冠状病毒传播风险最小化的最佳途径，在一段时间内会成为一种必需的手段。为便于远程咨询而建立的系统也有助于今后提高医疗照护系统的效率和能力⁽¹⁶²⁶⁾。

在这份简短文件中，GOLD提供了与慢阻肺患者远程沟通的指南，这些指南经常应用在初级或二级医疗机构。该指南包括以下说明：i) 如何准备远程访视；ii) 如何与患者一起制定访视议程；iii) 如何提供慢阻肺患者随访的标准化检查表（无论是面对面、通过电话还是虚拟/在线环境下）。

应始终遵循良好记录保存和临床实践的原则：i) 尊重患者；ii) 尊重患者的隐私和保密权利；iii) 倾听患者的需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。

分诊和优先处理流程

分诊过程有助于决定：a) 是否提供远程（电话或虚拟/在线）咨询还是面对面随访，b) 优先处理哪些患者。

在以下情况下可考虑进行远程随访：

- ▶ 患者或医护人员能够理解该过程并清楚地提供信息；
- ▶ 定期慢阻肺随访或对患者的已知疾病进行随访；
- ▶ 医疗照护专业人士可获取病历和实验室检查结果；
- ▶ 可获得处方和药物，必要时可安排跟进处方。

在以下情况，应优先进行面对面随访：

- ▶ 患者和照护人员难以提供信息；
- ▶ 由于存在严重疾病症状，患者需要立即就医；
- ▶ 患者症状上的变化需要进行鉴别诊断，并需要进行体格检查和/或实验室检查；
- ▶ 患者的治疗只能面对面进行，不能在家中。

面诊的优先次序应考虑慢阻肺患者的疾病严重程度（症状负担和急性加重风险）、近期急诊科就诊和/或

住院、相关严重合并症、年龄和/或独自在家生活等情况。

慢性阻塞性肺疾病远程随访的考虑因素和说明

确保记录整个访视（以书面形式），就像通常面对面随访一样。文件应体现此次访视为远程随访（电话或虚拟/在线），并应具体说明如何获得信息。

1. 开始通话时，首先
 - a. 自我介绍，如有必要，介绍可能与您在一起的任何其他医疗照护专业人员（例如病例管理员、学生、住院医师等）；
 - b. 确认您交谈的对象是否为患者本人（询问患者姓名和出生日期），以及患者同意接受远程随访；
 - c. 如适用，告知患者已开启免提功能；
2. 欢迎患者加入通话
 - a. 确认是否存在技术问题；
 - b. 询问患者是否能清楚地听到您的声音；
 - 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. **检查是否有其他人可听见对话**，以及患者是否同意有人在场；
5. **制定议程**（对需讨论的要素、指定的时间等达成一致）；
6. 使用下方慢阻肺随访检查表中的说明**进行随访访视**，并切记将重点放在患者提出的主要问题上；
7. 结束访视并进行总结
 - a. 要求患者总结讨论内容和主要问题，强调已商定的任何行动计划或干预措施（如果有需要居家完成的任务）；
 - b. 制定随访日期；
 - c. 商定结束会议。

慢阻肺随访检查单

面对面随访

电话随访

虚拟/在线随访

日期: _____年/____月/____日	诊断: _____										
1. 基线症状 - 日常生活中的呼吸急促: mMRC _____ /4 是否每日咳痰: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是, 痰液颜色: _____ 是否频繁咳嗽, <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是											
症状近期是否变化 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 如果是, 自何时开始: _____ <input type="checkbox"/> 痰液颜色: _____ <input type="checkbox"/> 痰液量 ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> 呼吸困难 ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> 疲劳 ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> 咳嗽 ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> 其他 _____ <input type="checkbox"/> 高碳酸血症体征 CAT: _____ /40	<u>维持药物治疗和依从性:</u> <input type="checkbox"/> SABA <input type="checkbox"/> LABA+LAMA <input type="checkbox"/> LABA <input type="checkbox"/> LABA+ICS <input type="checkbox"/> LAMA <input type="checkbox"/> LABA+LAMA+ICS <input type="checkbox"/> 其他: _____ <u>非药物治疗:</u> O ₂ : _____ CPAP: _____ BIPAP: _____										
2. COVID-19 - 如果患者感觉不适, 请检查其他症状: <input type="checkbox"/> 发热 _____ <input type="checkbox"/> 咽痛 <input type="checkbox"/> 嗅觉丧失 <input type="checkbox"/> 其他 _____ 是否接触过COVID-19阳性人群? <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 是否进行过COVID-19检测? <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 如果是 <input type="checkbox"/> 阳性 <input type="checkbox"/> 阴性											
3. 书面行动计划 - <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 说明和任何其他治疗: _____ 最后一次使用 (日期): _____											
4. 近期住院和急诊											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">医院/急诊室</th> <th style="width: 10%;">地点</th> <th style="width: 10%;">日期</th> <th style="width: 10%;">时长</th> <th style="width: 15%;">原因 (Dx)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	医院/急诊室	地点	日期	时长	原因 (Dx)						<u>备注:</u> _____
医院/急诊室	地点	日期	时长	原因 (Dx)							
5. 慢阻肺自我管理 (健康行为) - 已实施 (患者已在日常生活中使用) ?											
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									

<u>备注以及患者根据自身需求应优先考虑的事项:</u>		
6. 主要问题		
1.	2.	3.
7. 总结、干预措施和计划		
(医疗照护专业人士姓名和签名)		

慢阻肺随访检查表的使用说明

1. 介绍

- a. 确定日期、原因以及本次随访是通过面对面、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、痰量和颜色（按痰脓性从低到高排列：黏液；黏液脓性；脓痰）是否发生变化。
- b. 确定维持治疗药物和非药物治疗，以及患者是否按照规定观察治疗。

3. 第2部分 - COVID-19

- a. 评估患者是否存在任何COVID-19症状以及是否需要进行检测。获取当地医疗机构电话号码，以便对患者转诊以进行检测和治疗。
- b. 如果已对患者进行了检测，则需确定何时将获得结果，或结果是阳性还是阴性。如果结果呈阳性，确认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COVID-19预防措施（口罩、洗手、保持社交距离或采取防护措施[如有必要]）。

4. 第3部分 - 行动计划

- a. 描述患者是否已制定书面行动计划。行动计划示例请参见“与慢阻肺共存”项目[1]。描述本行动计划的培训工作是否已完成。描述书面行动计划是否包括家中自行给予处方药，或患者是否需要致电其联系人/医生获得处方。描述最后一次使用的时间以及是否适当使用。

5. 第4部分 - 近期住院和急诊室就诊

请务必阅读并理解标题为“重要目的和责任免责声明”的段落

- a. 写下最近住院和急诊室就诊的日期和地点。

6. 第5部分 - 慢阻肺自我管理行为

- a. 查看列表中描述的每个自我管理行为。您应涵盖与患者可治疗特质（呼吸困难和/或急性加重）相关的内容[2]。描述患者是否已将这些策略纳入到日常生活中（是），完全没有（例如尚未讨论或不适用），以及患者是否不确定“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个项目。避免在一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. 通过描述远程访视期间进行的干预措施、待实施的干预措施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服务机构、医疗照护专业人员等以及将在何时进行下一次随访（请说明是采用面对面随访还是远程随访）。

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. 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>.
4. 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>.
5. United Nations. Sustainable Development Goals, online information available here: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/> [accessed Oct 2023].
6. 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>.
7. 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>.
8. Sin DD, Doiron D, Agusti A, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J* 2023; **61**(5): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36958741>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPD. *Respir Res* 2014; **15**(1): 89 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096860>.
13. 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>.
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2095-128 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245604>.
15. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2163-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245607>.
16. 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>.
17. Tashkin DP, Altose MD, Bleeker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(2 Pt 1): 301-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1736734>.
18. 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>.
19. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; **374**(9691): 733-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716966>.
20. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Website [accessed Oct 2023]. <http://www.who.int>.
21. 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>.

22. World Health Organization. The Global Health Observatory, Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [accessed Oct 2023]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
23. 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>.
24. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; **109**(12): 1553-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564001>.
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; **131**(1): 29-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218553>.
30. 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>.
31. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London, available here: <https://www.imperial.ac.uk/nhli/bold/> [accessed Oct 2023].
32. 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>.
33. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; **139**(4): 752-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20884729>.
34. Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Lababidi H, Al-Hajjaj MS. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; **19**(10): 1252-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26459542>.
35. Denguezli M, Daldoul H, Harrabi I, et al. COPD in Nonsmokers: Reports from the Tunisian Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *PLoS One* 2016; **11**(3): e0151981 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010214>.
36. El Rhazi K, Nejari C, BenJelloun MC, El Biaze M, Attassi M, Garcia-Larsen V. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Fez, Morocco: results from the BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; **20**(1): 136-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688540>.
37. Obaseki DO, Erhabor GE, Gnatiug L, Adewole OO, Buist SA, Burney PG. Chronic Airflow Obstruction in a Black African Population: Results of BOLD Study, Ile-Ife, Nigeria. *COPD* 2016; **13**(1): 42-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451840>.
38. 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>.
39. Fallahzadeh A, Sharifnejad Tehrani Y, Sheikhy A, et al. The burden of chronic respiratory disease and attributable risk factors in North Africa and Middle East: findings from global burden of disease study (GBD) 2019. *Respir Res* 2022; **23**(1): 268 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175873>.
40. 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>.
41. 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>.
42. 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>.
43. 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>.
44. World Health Organization. Evidence-Informed Policy Network: EVIPnet in Action [accessed Oct 2023]. <https://www.who.int/initiatives/evidence-informed-policy-network>.

45. 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>.
46. 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>.
47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. 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>.
51. Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2011; **61**(6): 1-65
52. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(6): 585-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526187>.
53. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; **385**(9963): 117-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530442>.
54. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; **27**(2): 397-412 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452599>.
55. 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 2023].
56. Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The global impact of respiratory disease. Third Edition. ERS, 2021 available at: https://www.firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf [accessed Oct 2023].
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.
62. 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>.
63. Chen X, Zhou CW, Fu YY, et al. Global, regional, and national burden of chronic respiratory diseases and associated risk factors, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)* 2023; **10**: 1066804 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056726>.
64. Li H, Liang H, Wei L, et al. Health Inequality in the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; **17**: 1695-702 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35923358>.
65. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; **5**(9): 691-706 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822787>.
66. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; **310**(6): 591-608 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842577>.
67. Kohansal R, Martinez-Cambor 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>.

68. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; **367**(9518): 1216-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631861>.
69. 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>.
70. 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>.
71. 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>.
72. 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>.
73. 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>.
74. 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>.
75. 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>.
76. 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>.
77. 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>.
78. 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>.
79. 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>.
80. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; **366**(9480): 104-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005317>.
81. 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>.
82. 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>.
83. 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>.
84. 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>.
85. Ramirez-Venegas A, Velázquez-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>.
86. Guldaival F, Polat G, Doruk S, et al. What are the Differences Between Smoker and Non-smoker COPD Cases? Is it a Different Phenotype? *Turk Thorac J* 2021; **22**(4): 284-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35110244>.
87. Ramirez-Venegas A, Montiel-Lopez F, Falfan-Valencia R, Perez-Rubio G, Sansores RH. The "Slow Horse Racing Effect" on Lung Function in Adult Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated to Biomass Exposure. *Front Med (Lausanne)* 2021; **8**: 700836 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307427>.
88. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020; **21**(1): 50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050955>.
89. 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>.
90. 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>.
91. 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>.

92. 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>.
93. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD Gene. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; **190**(7): 756-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133327>.
94. 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>.
95. 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>.
96. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare—Viz Hub. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [Accessed Oct 2023]. 2022:
97. 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>.
98. 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>.
99. 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>.
100. Li J, Sun S, Tang R, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 3079-91 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003742>.
101. 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>.
102. 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>.
103. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; **365**(9478): 2225-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978931>.
104. Blanco I, Diego I, Bueno P, Perez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles 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>.
105. Martinez-Gonzalez C, Blanco I, Diego I, Bueno P, Miravittles 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>.
106. 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>.
107. 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>.
108. 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>.
109. 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>.
110. 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>.
111. Cho MH, Boutaoui N, Klanderma 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>.
112. 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>.
113. 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>.

114. 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>.
115. 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>.
116. 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>.
117. 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>.
118. 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>.
119. 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>.
120. 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>.
121. 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>.
122. 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>.
123. 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>.
124. 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>.
125. 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>.
126. Bose S, Pascoe C, McEvoy C. Lifetime lung function trajectories and COPD: when the train derailes. *Lancet Respir Med* 2023; **11**(3): 221-2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244395>.
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>.
142. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(12): 1540-51 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29406779>.
143. 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>.
144. Cosio BG, Pascual-Guardia S, Borrás-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>.
145. 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>.
146. Martínez F. A., Celli, B.R., Han, M.K., Allinson, J., Bhatt, S.P. Treatment Trials in Pre-COPD and Young COPD: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; **in press**.
147. 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>.
148. 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>.
149. 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>.
150. 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>.
151. 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>.
152. 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>.
153. 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>.
154. 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>.
155. 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>.
156. 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>.
157. 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>.
158. 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>.
159. 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>.
160. 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>.
161. 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>.

162. 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>.
163. 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>.
164. 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>.
165. Hoppers 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>.
166. 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>.
167. 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>.
168. 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>.
169. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; **140**(3): 626-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474571>.
170. 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>.
171. 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>.
172. 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>.
173. 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>.
174. 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>.
175. Miravittles 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>.
176. 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>.
177. 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>.
178. Smyrniotis 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>.
179. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; **363**(23): 2233-47
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121836>.
180. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006; **86**(1): 245-78 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371599>.
181. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol* 2008; **70**: 459-86 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17850213>.
182. Tesfaigzi Y. Regulation of mucous cell metaplasia in bronchial asthma. *Curr Mol Med* 2008; **8**(5): 408-15
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691068>.
183. Chen Y, Zhao YH, Di YP, Wu R. Characterization of human mucin 5B gene expression in airway epithelium and the genomic clone of the amino-terminal and 5'-flanking region. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; **25**(5): 542-53
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713095>.
184. Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S, et al. Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; **38**(3): 256-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18096872>.
185. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; **364**(9435): 709-21
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15325838>.

186. Hayashi T, Ishii A, Nakai S, Hasegawa K. Ultrastructure of goblet-cell metaplasia from Clara cell in the allergic asthmatic airway inflammation in a mouse model of asthma in vivo. *Virchows Arch* 2004; **444**(1): 66-73
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14648220>.
187. Bosse Y, Riesenfeld EP, Pare PD, Irvin CG. It's not all smooth muscle: non-smooth-muscle elements in control of resistance to airflow. *Annu Rev Physiol* 2010; **72**: 437-62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20148684>.
188. Holtzman MJ, Byers DE, Benoit LA, et al. Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease. *Adv Immunol* 2009; **102**: 245-76 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477323>.
189. Lappalainen U, Whitsett JA, Wert SE, Tichelaar JW, Bry K. Interleukin-1beta causes pulmonary inflammation, emphysema, and airway remodeling in the adult murine lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; **32**(4): 311-8
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668323>.
190. Deshmukh HS, Shaver C, Case LM, et al. Acrolein-activated matrix metalloproteinase 9 contributes to persistent mucin production. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; **38**(4): 446-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18006877>.
191. Curran DR, Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; **42**(3): 268-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520914>.
192. Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res* 2010; **20**(1): 62-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935773>.
193. Hung LY, Velichko S, Huang F, Thai P, Wu R. Regulation of airway innate and adaptive immune responses: the IL-17 paradigm. *Crit Rev Immunol* 2008; **28**(4): 269-79 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19166380>.
194. 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>.
195. 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>.
196. 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>.
197. 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>.
198. 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>.
199. 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>.
200. 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>.
201. 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>.
202. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**(1): 32-9
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008642>.
203. 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>.
204. 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>.
205. 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>.
206. 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>.
207. 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>.
208. 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>.
209. 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>.

210. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 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>.
211. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; **51**(3): 267-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8779129>.
212. 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>.
213. 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>.
214. 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>.
215. 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>.
216. 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>.
217. 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>.
218. 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>.
219. 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>.
220. 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>.
221. 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>.
222. 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>.
223. 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>.
224. 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>.
225. 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>.
226. 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>.
227. 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>.
228. 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>.
229. 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>.
230. 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>.
231. 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>.

232. 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>.
233. 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 COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(4): 414-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562134>.
234. 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>.
235. 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>.
236. 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>.
237. Martinez FJ, Curtis JL, Sciurba F, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176**(3): 243-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17431226>.
238. Tam A, Churg A, Wright JL, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **193**(8): 825-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599602>.
239. 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>.
240. 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>.
241. 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>.
242. 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>.
243. 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>.
244. 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>.
245. 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>.
246. 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>.
247. 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>.
248. 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>.
249. 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 2023].
250. Domej W, Oetli 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>.
251. 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>.
252. 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>.
253. 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>.
254. 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>.
255. 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>.

256. 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>.
257. 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>.
258. 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>.
259. 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>.
260. 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>.
261. 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>.
262. 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>.
263. 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>.
264. 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>.
265. 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>.
266. 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>.
267. 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>.
268. 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>.
269. 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>.
270. 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>.
271. 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>.
272. 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>.
273. 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>.
274. 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>.
275. 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>.
276. 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>.
277. 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>.
278. 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>.
279. 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>.
280. 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>.
281. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; **24**(1): 86-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15293609>.

282. 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>.
283. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**(4): 892-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11282762>.
284. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001; **18**(1): 77-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11510809>.
285. Palange P, Valli G, Onorati P, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol (1985)* 2004; **97**(5): 1637-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15234959>.
286. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005; **128**(4): 2025-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236851>.
287. Spahija J, Marchie M, Ghezzi H, Grassino A. Factors discriminating spontaneous pursed-lips breathing use in patients with COPD. *COPD* 2010; **7**(4): 254-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20673034>.
288. Petrovic M, Reiter M, Zipko H, Pohl W, Wanke T. Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; **7**: 797-805 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233798>.
289. 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>.
290. 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>.
291. 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>.
292. 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>.
293. 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>.
294. 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>.
295. 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>.
296. 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 U S A* 2010; **107**(16): 7485-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368443>.
297. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; **134**(4): 808-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842913>.
298. 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>.
299. 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>.
300. 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>.
301. 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>.
302. 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>.
303. 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>.
304. 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>.

305. 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>.
306. Dharmage S, Agusti A. Personal communication. 2022:
307. 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>.
308. Kessler R, Partridge MR, Miravittles 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>.
309. 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>.
310. Miravittles 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>.
311. 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>.
312. 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>.
313. 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>.
314. 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>.
315. 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
316. 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>.
317. 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>.
318. 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>.
319. 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>.
320. 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>.
321. 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>.
322. 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>.
323. 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>.
324. 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>.
325. 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>.
326. 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>.
327. 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>.
328. 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>.

329. 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>.
330. 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>.
331. 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>.
332. 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>.
333. 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>.
334. 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>.
335. 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>.
336. 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>.
337. 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>.
338. 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>.
339. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; **104**(1): 254-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325079>.
340. 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>.
341. 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>.
342. 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): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248954>.
343. 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>.
344. 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>.
345. 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>.
346. 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>.
347. 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>.
348. 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>.
349. 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>.
350. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/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>.
351. 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>.
352. 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>.

353. Çolak 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>.
354. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; **321**(24): 2438-47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237643>.
355. 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>.
356. 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>.
357. 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>.
358. 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>.
359. Albert P, Agustí 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>.
360. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV(1) and/or FVC \geq 12% of control and \geq 200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. *Chest* 2014; **146**(3): 538-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180718>.
361. 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>.
362. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; **147**(9): 633-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17975186>.
363. U. S. Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2022; **327**(18): 1806-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536260>.
364. 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>.
365. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology* 2016; **21**(7): 1227-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27319305>.
366. Kim T, Choi H, Seo JI, et al. Prevalence, Trend, and Risk Factors for Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis of the Nationwide Population-Based Survey from 2010 to 2019 in South Korea. *Copd* 2023; **20**(1): 153-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37036446>.
367. 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>.
368. 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>.
369. Agustí 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>.
370. Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J* 2017; **49**(6): 1602191 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642308>.
371. Lambe T, Adab P, Jordan RE, et al. Model-based evaluation of the long-term cost-effectiveness of systematic case-finding for COPD in primary care. *Thorax* 2019; **74**(8): 730-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285359>.
372. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015; **70**(9): 822-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26048404>.
373. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2015; **2**(2): 103-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26236776>.
374. Siddharthan T, Wosu AC, Pollard SL, et al. A Novel Case-Finding Instrument for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Low- and Middle-Income Country Settings. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; **15**: 2769-77 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173289>.

375. 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>.
376. 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>.
377. 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>.
378. 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>.
379. 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>.
380. Huynh C, Whitmore GA, Vandemheen KL, et al. Derivation and validation of the UCAP-Q case-finding questionnaire to detect undiagnosed asthma and COPD. *Eur Respir J* 2022; **60**(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332067>.
381. 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>.
382. 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>.
383. 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>.
384. Tamaki K, Sakihara E, Miyata H, et al. Utility of Self-Administered Questionnaires for Identifying Individuals at Risk of COPD in Japan: The OCEAN (Okinawa COPD case finding Assessment) Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; **16**: 1771-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168439>.
385. Sogbetun F, Eschenbacher WL, Welge JA, Panos RJ. A comparison of five surveys that identify individuals at risk for airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016; **120**: 1-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27817804>.
386. Martinez FJ, Han MK, Lopez C, et al. Discriminative Accuracy of the CAPTURE Tool for Identifying Chronic Obstructive Pulmonary Disease in US Primary Care Settings. *Jama* 2023; **329**(6): 490-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36786790>.
387. 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>.
388. 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>.
389. 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>.
390. 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>.
391. Yawn BP, Han M, Make BM, et al. Protocol Summary of the COPD Assessment in Primary Care To Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk (CAPTURE) Validation in Primary Care Study. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2021; **8**(1): 60-75 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33156981>.
392. Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, et al. Effectiveness-implementation of COPD case finding and self-management action plans in low- and middle-income countries: global excellence in COPD outcomes (GECO) study protocol. *Trials* 2018; **19**(1): 571 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340648>.
393. 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>.
394. 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>.
395. 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>.
396. 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>.

397. Perrotta F, D'Agnano V, Scialò 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, Quaipe 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. 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>.
401. 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>.
402. 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>.
403. 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>.
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. 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>.
406. 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>.
407. 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>.
408. 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>.
409. 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>.
410. 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>.
411. 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>.
412. 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>.
413. 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): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37321665>.
414. 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>.
415. 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>.
416. 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>.
417. 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>.
418. 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>.

419. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; **6**(1): 59-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19229709>.
420. 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>.
421. American Thoracic Society (ATS). Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. *Am Rev Respir Dis* 1982; **126**: 952-6
422. 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>.
423. 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>.
424. 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>.
425. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; **56**(11): 880-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11641515>.
426. 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>.
427. 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>.
428. 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>.
429. 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>.
430. 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>.
431. Miravittles 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>.
432. 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>.
433. 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>.
434. 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>.
435. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765528>.
436. 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>.
437. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; **41**: 46s-53s <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12795331>.
438. 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>.
439. 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>.
440. 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>.
441. 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>.
442. 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>.

443. 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>.
444. 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>.
445. 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>.
446. 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>.
447. 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>.
448. 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>.
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, Wolosińska 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>.
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. 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>.
463. 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>.
464. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56] Published date: 21 September 2016 [accessed Oct 2023]. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.

465. 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>.
466. 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>.
467. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. *BMC Cancer* 2012; **12**: 498 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23101666>.
468. 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>.
469. 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>.
470. 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>.
471. 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>.
472. 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>.
473. 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>.
474. 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>.
475. 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>.
476. 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>.
477. 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>.
478. 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>.
479. Farkhooy A, Janson C, Arnardottir RH, Malinowski 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>.
480. 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>.
481. 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>.
482. 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>.
483. 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>.
484. 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>.
485. 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>.
486. 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>.
487. 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>.

488. 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>.
489. 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>.
490. 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>.
491. 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>.
492. 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>.
493. 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>.
494. 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>.
495. 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>.
496. 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>.
497. 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>.
498. 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>.
499. 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>.
500. 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>.
501. 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>.
502. 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>.
503. Vasilescu DM, Martinez EJ, 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>.
504. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(2): 178-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808615>.
505. 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>.
506. 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>.
507. Rose JA, Menon AA, Hino T, et al. Suspected Interstitial Lung Disease in COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **207**(1): 60-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35930450>.
508. 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>.
509. 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>.
510. 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>.

511. Miravittles 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>.
512. 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>.
513. 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>.
514. 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>.
515. 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>.
516. 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>.
517. 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>.
518. 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>.
519. 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>.
520. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med* 2020; **41**(3): 495-512 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800202>.
521. 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>.
522. 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>.
523. 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>.
524. Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles 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>.
525. 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>.
526. 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>.
527. 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>.
528. 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>.
529. 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>.
530. 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>.
531. 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>.
532. 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>.
533. 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>.

534. 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
535. 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>.
536. 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.
537. 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>.
538. 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>.
539. 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>.
540. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437444>.
541. Wongsurakiat P, Lertakyamane 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>.
542. 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>.
543. 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>.
544. 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>.
545. 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>.
546. 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>.
547. Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, et al. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* 2023; **72**(3): 1-39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37669242>.
548. 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; (11): CD001390 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21069668>.
549. 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>.
550. 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>.
551. 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>.
552. 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>.
553. 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>.
554. 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 ≥ 50 years

- of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine* 2017; **35**(46): 6321-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28987445>.
555. 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>.
556. 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>.
557. 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>.
558. 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>.
559. Centers for Disease Control and Prevention Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019, online article available here: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm> [accessed Oct 2023].
560. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination, 2016, online information available here: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/lung-disease.html> [accessed Oct 2023].
561. 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>.
562. 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>.
563. 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>.
564. 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>.
565. 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>.
566. 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>.
567. 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>.
568. 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>.
569. 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
570. 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>.
571. 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>.
572. 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>.
573. 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>.
574. 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>.

575. 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://www.cpwy.org/wp-content/uploads/sites/128/2022/03/4.-Leeds-Inhaler-Device-Instruction-Guide-vs-11-Final.pdf> [accessed Oct 2023]. 2018:
576. 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>.
577. Asthma + Lung UK. Using your inhalers. Available at <https://www.asthma.org.uk/advice/inhalers-medicines-treatments/using-inhalers/> [accessed Oct 2023].
578. 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>.
579. 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>.
580. 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>.
581. 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>.
582. 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>.
583. 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>.
584. 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>.
585. 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>.
586. 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>.
587. 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>.
588. 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>.
589. 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>.
590. 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>.
591. 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>.
592. 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>.
593. 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>.
594. 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>.
595. 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>.
596. 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>.
597. 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>.
598. 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>.

599. 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>.
600. 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>.
601. 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>.
602. 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>.
603. 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>.
604. 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>.
605. 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>.
606. 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>.
607. 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>.
608. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet* 2004; **43**(6): 349-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15086274>.
609. 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>.
610. 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
611. 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>.
612. 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>.
613. 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>.
614. 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>.
615. 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>.
616. 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>.
617. 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>.
618. 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>.
619. 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>.
620. 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>.
621. 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>.

622. 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>.
623. 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>.
624. 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>.
625. 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>.
626. 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>.
627. 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>.
628. 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
629. 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>.
630. 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>.
631. 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>.
632. 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>.
633. 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>.
634. Edvardsen A, Akerø 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>.
635. 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>.
636. Raveling T, Vonk J, Struik FM, et al. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **8**(8): CD002878 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34368950>.
637. 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>.
638. Srivali N, Thongprayoon C, Tangpanithandee S, Cheungpasitporn W, Won C. The use of continuous positive airway pressure in COPD-OA overlap syndrome: A systematic review. *Sleep Med* 2023; **108**: 55-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37336060>.
639. 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>.
640. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 121-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22246701>.
641. 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>.
642. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; **174**(12): 1982-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25347545>.
643. 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>.

644. 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>.
645. 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>.
646. 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>.
647. 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>.
648. 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>.
649. 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>.
650. 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>.
651. 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>.
652. 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>.
653. 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/17499893>.
654. 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>.
655. 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>.
656. 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>.
657. Janjua S, Pike KC, Carr R, Coles A, Fortesque 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>.
658. 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>.
659. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonnell 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>.
660. 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>.
661. 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>.
662. 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>.
663. 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>.
664. 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>.

665. 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>.
666. 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>.
667. 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>.
668. 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>.
669. 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>.
670. Ekström 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>.
671. 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>.
672. 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>.
673. 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>.
674. 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>.
675. 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>.
676. 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; (1): CD007354
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091630>.
677. 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; (2): CD005623
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425927>.
678. 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>.
679. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD000998 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235577>.
680. Gouzi F, Maury J, Héraud 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>.
681. 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>.
682. 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>.
683. 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>.
684. 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>.
685. 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>.

686. 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>.
687. 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>.
688. 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>.
689. Disler RT, Green A, Lockett 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>.
690. Halpin DMG, Seamark DA, Seamark CJ. Palliative and end-of-life care for patients with respiratory diseases. *Eur Respir Monograph* 2009; **43**: 327-53
691. Patel K, Janssen DJ, Curtis JR. Advance care planning in COPD. *Respirology* 2012; **17**(1): 72-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008225>.
692. 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>.
693. 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>.
694. Ek K, Andershed B, Sahlberg-Blom E, Ternstedt 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>.
695. National Hospice and Palliative Care Organization. Web Page. 2019. <http://www.nhpc.org> (accessed Oct 2022).
696. Whittaker H, Rothnie KJ, Quint JK. Cause-specific mortality in COPD subpopulations: a cohort study of 339 647 people in England. *Thorax* 2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37328279>.
697. 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>.
698. 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>.
699. 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>.
700. 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>.
701. 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>.
702. 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): CD005305 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975749>.
703. 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>.
704. 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>.
705. 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>.
706. 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>.
707. 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>.
708. 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>.

709. 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>.
710. 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>.
711. 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>.
712. 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>.
713. 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>.
714. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking Cessation: information for specialists. Rockville, MD; 1996.
715. 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>.
716. 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>.
717. 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>.
718. 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>.
719. 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>.
720. 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>.
721. 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>.
722. 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>.
723. 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>.
724. 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://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html [accessed Oct 2023].
725. 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>.
726. 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>.
727. 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>.
728. 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>.
729. 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>.
730. 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>.
731. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; **366**: I5275 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570493>.
732. 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>.

733. 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>.
734. 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>.
735. 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>.
736. 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>.
737. 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 FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; **272**(19): 1497-505 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966841>.
738. 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>.
739. 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>.
740. 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>.
741. 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>.
742. 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](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care) [accessed Oct 2023].
743. O'Donnell DE, Sciruba 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>.
744. 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>.
745. 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>.
746. 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>.
747. 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>.
748. 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>.
749. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon 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>.
750. 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>.
751. 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>.
752. 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>.
753. 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>.
754. 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>.

755. 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; (4): CD001495 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519559>.
756. 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>.
757. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**(10): CD010177 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127118>.
758. 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>.
759. 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>.
760. 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>.
761. Kempsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, 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>.
762. 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>.
763. 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>.
764. 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>.
765. 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>.
766. 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>.
767. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; **8**(4): 479-501 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109098>.
768. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
769. 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>.
770. 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>.
771. 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>.
772. 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>.
773. 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>.
774. 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>.
775. 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>.
776. 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>.

777. 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>.
778. 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>.
779. 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>.
780. 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>.
781. 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>.
782. 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>.
783. 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>.
784. 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>.
785. 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>.
786. 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>.
787. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; **9**(2): 311-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3292130>.
788. 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>.
789. 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>.
790. 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>.
791. 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>.
792. 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>.
793. 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>.
794. 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>.
795. 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>.
796. 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>.
797. 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>.
798. 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>.
799. 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>.
800. 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>.

801. 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; **10**(10): CD008989 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490945>.
802. 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>.
803. 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>.
804. 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>.
805. 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>.
806. 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>.
807. 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>.
808. 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>.
809. 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>.
810. 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>.
811. 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>.
812. 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>.
813. 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>.
814. 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>.
815. 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>.
816. Boardman C, Chachi L, Gavrilu 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>.
817. 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>.
818. 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>.
819. 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>.
820. 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>.
821. 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>.
822. 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>.

823. 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>.
824. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; **375**(13): 1253-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593504>.
825. 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>.
826. 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>.
827. 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>.
828. 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>.
829. 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>.
830. 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>.
831. 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>.
832. 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>.
833. 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>.
834. 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>.
835. 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>.
836. 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>.
837. 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>.
838. 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>.
839. 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>.
840. 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>.
841. 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>.
842. 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>.
843. 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>.

844. 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>.
845. 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>.
846. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; **12**(1): 107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21838890>.
847. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(10): 1358-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406823>.
848. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60**(6): 480-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15923248>.
849. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; **148**(2): 389-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836351>.
850. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; **371**(14): 1285-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196117>.
851. 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>.
852. Welte T, Miravittles 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>.
853. 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>.
854. 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>.
855. 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>.
856. 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>.
857. 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>.
858. 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>.
859. 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>.
860. 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>.
861. 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>.
862. 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>.
863. 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>.
864. 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; (9): CD001288 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178099>.

865. 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>.
866. 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>.
867. 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>.
868. 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>.
869. 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>.
870. 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>.
871. 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>.
872. 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>.
873. 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>.
874. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (11): CD009764 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24288145>.
875. 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>.
876. 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>.
877. 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>.
878. 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>.
879. 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>.
880. 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>.
881. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222376>.
882. 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>.
883. 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>.
884. Poole P, Sathanathan 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>.
885. 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>.
886. 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>.
887. 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>.
888. 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>.

889. 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>.
890. 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>.
891. 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>.
892. 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>.
893. 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>.
894. 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>.
895. 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>.
896. 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>.
897. Rafiq R, Aleva FE, Schrupf 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>.
898. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action (2003) [edited by Eduardo Sabaté]. Online document available at <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682> [accessed Oct 2023].
899. 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>.
900. 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>.
901. 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>.
902. 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>.
903. 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>.
904. 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>.
905. 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>.
906. 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>.
907. 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>.
908. 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>.
909. Moradkhani B, Mollazadeh S, Niloofoor 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>.
910. 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>.

911. 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>.
912. 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>.
913. 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>.
914. 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>.
915. 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>.
916. 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.
917. 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>.
918. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008; **63**(9): 831-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728206>.
919. Swiatoniewska 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>.
920. 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>.
921. 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>.
922. 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>.
923. 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>.
924. 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>.
925. 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>.
926. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 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>.
927. 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>.
928. 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>.
929. 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>.
930. 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>.
931. 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>.
932. 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>.

933. 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>.
934. 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>.
935. 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>.
936. 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>.
937. 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>.
938. 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>.
939. 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>.
940. 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>.
941. 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>.
942. 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>.
943. 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>.
944. 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>.
945. 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>.
946. 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>.
947. McGarvey L, Morice AH, Smith JA, et al. Effect of acclidinium 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>.
948. 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>.
949. 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>.
950. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rDNase Study Group. *Chest* 1998; **113**(5): 1329-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9596315>.
951. 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>.
952. 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>.
953. Rowe SM, Jones I, Dransfield MT, et al. Efficacy and Safety of the CFTR Potentiator Icentrifator (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>.
954. 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>.
955. 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>.

956. 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>.
957. 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>.
958. 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>.
959. 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>.
960. 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>.
961. 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>.
962. Rose L, Istamboulian 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>.
963. 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>.
964. 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>.
965. 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>.
966. Poot CC, Meijer E, Kruijs 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>.
967. Kruijs 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>.
968. 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>.
969. 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>.
970. 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>.
971. 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>.
972. 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>.
973. 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>.
974. 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>.
975. 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>.
976. 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>.

977. 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>.
978. 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>.
979. 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>.
980. 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>.
981. 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>.
982. 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>.
983. 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>.
984. 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>.
985. 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>.
986. 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>.
987. 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>.
988. 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>.
989. 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>.
990. 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>.
991. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyckler 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>.
992. 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>.
993. 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>.
994. 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>.
995. 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>.
996. 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>.
997. 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>.

998. 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>.
999. 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>.
1000. 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>.
1001. 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>.
1002. 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>.
1003. 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>.
1004. 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>.
1005. 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>.
1006. 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>.
1007. 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>.
1008. 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>.
1009. 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>.
1010. 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>.
1011. 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>.
1012. 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>.
1013. 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>.
1014. 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>.
1015. Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavallera 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>.
1016. Lacasse Y, Cates CJ, McCarthy B, Welsh EJ. This Cochrane Review is closed: deciding what constitutes enough research and where next for pulmonary rehabilitation in COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): ED000107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593129>.
1017. Baltzan MA, Kamel H, Alter A, Rotaple M, Wolkove N. Pulmonary rehabilitation improves functional capacity in patients 80 years of age or older. *Can Respir J* 2004; **11**(6): 407-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15510248>.
1018. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**(4): 1248-53 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10508815>.
1019. Verrill D, Barton C, Beasley W, Lippard WM. The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. *Chest* 2005; **128**(2): 673-83 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16100153>.

1020. 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>.
1021. 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>.
1022. 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>.
1023. Silva J, Hipólito N, Machado P, Flora S, Cruz J. Technological features of smartphone apps for physical activity promotion in patients with COPD: A systematic review. *Pulmonology* 2023: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37394341>.
1024. Collins PF, Elia M, Kurukulaarachy 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>.
1025. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaarachy 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>.
1026. 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>.
1027. 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>.
1028. 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>.
1029. 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>.
1030. 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>.
1031. 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>.
1032. Schols A. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest* 2013; **144**(4): 1340-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081345>.
1033. 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>.
1034. 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>.
1035. 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>.
1036. 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>.
1037. 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>.
1038. 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>.
1039. 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>.
1040. 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>.
1041. 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>.

1042. 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>.
1043. 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>.
1044. 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>.
1045. 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>.
1046. 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>.
1047. 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>.
1048. 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>.
1049. 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>.
1050. 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>.
1051. 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>.
1052. 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>.
1053. 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>.
1054. 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>.
1055. 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>.
1056. 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>.
1057. 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>.
1058. National Emphysema Treatment Trial Research Group, 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>.
1059. 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>.
1060. 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>.
1061. 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>.
1062. 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>.
1063. 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>.
1064. 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>.
1065. 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>.
1066. 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>.

1067. 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>.
1068. 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>.
1069. 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>.
1070. 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>.
1071. 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>.
1072. 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>.
1073. 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>.
1074. 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>.
1075. 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>.
1076. 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>.
1077. 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>.
1078. 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>.
1079. 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>.
1080. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (accessed Oct 2022).
1081. 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>.
1082. 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>.
1083. Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; **25**(11): 1297-301 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097492>.
1084. Gonzalez FJ, Alvarez E, Moreno P, et al. The influence of the native lung on early outcomes and survival after single lung transplantation. *PLoS One* 2021; **16**(4): e0249758 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826650>.
1085. Minai OA, Shah S, Mazzone P, et al. Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: characteristics and outcomes. *J Thorac Oncol* 2008; **3**(12): 1404-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19057264>.
1086. Weill D, Torres F, Hodges TN, Olmos JJ, Zamora MR. Acute native lung hyperinflation is not associated with poor outcomes after single lung transplant for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1999; **18**(11): 1080-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10598731>.
1087. Yonan NA, el-Gamel A, Egan J, Kakadellis J, Rahman A, Deiraniya AK. Single lung transplantation for emphysema: predictors for native lung hyperinflation. *J Heart Lung Transplant* 1998; **17**(2): 192-201 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513858>.

1088. Benvenuto LJ, Costa J, Piloni D, et al. Right single lung transplantation or double lung transplantation compared with left single lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2020; **39**(9): 870-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32693937>.
1089. Mal H, Brugiére O, Sleiman C, et al. Morbidity and mortality related to the native lung in single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2000; **19**(2): 220-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10703700>.
1090. 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>.
1091. 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>.
1092. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054132>.
1093. 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>.
1094. 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>.
1095. 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>.
1096. 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>.
1097. 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>.
1098. 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>.
1099. 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>.
1100. 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>.
1101. 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>.
1102. 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>.
1103. 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>.
1104. 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>.
1105. 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>.
1106. 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>.
1107. 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>.
1108. 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>.
1109. Sciruba 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>.
1110. 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>.

1111. Slebos DJ, Cicienia J, Sciruba 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>.
1112. 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>.
1113. 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>.
1114. 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>.
1115. 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>.
1116. 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>.
1117. Crespo MM, Johnson BA, McCurry KR, Landreneau RJ, Sciruba 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>.
1118. 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>.
1119. 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>.
1120. 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>.
1121. Shigemura N, Gilbert S, Bhamra JK, et al. Lung transplantation after lung volume reduction surgery. *Transplantation* 2013; **96**(4): 421-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23736352>.
1122. 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>.
1123. 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>.
1124. 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>.
1125. 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>.
1126. Wright CD, Mathisen DJ. Tracheobronchoplasty for tracheomalacia. *Ann Cardiothorac Surg* 2018; **7**(2): 261-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707504>.
1127. 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>.
1128. 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>.
1129. U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. RejuvenAir® System Trial for COPD With Chronic Bronchitis (SPRAY-CB) [accessed Oct 2023]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893370>.
1130. 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 2023]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677465>.
1131. 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>.
1132. 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>.
1133. 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>.
1134. 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>.

1135. 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>.
1136. 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>.
1137. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; **340**(12): 937-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10089188>.
1138. 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>.
1139. 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>.
1140. Spies R, Potter M, Hollamby R, et al. Sputum Color as a Marker for Bacteria in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2023; **20**(5): 738-48 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36724375>.
1141. 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>.
1142. 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>.
1143. 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>.
1144. 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>.
1145. 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>.
1146. 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>.
1147. 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>.
1148. Calverley PMA, Martinez FJ, Vestbo J, et al. International Differences in the Frequency of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reported in Three Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**(1): 25-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363593>.
1149. Althobiani MA, Shah AJ, Khan B, Hurst JR. Clinicians' and Researchers' Perspectives on a New Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Definition: Rome Wasn't Built in a Day. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **207**(8): 1095-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36656550>.
1150. 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; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37516272>.
1151. 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>.
1152. Vijayasaritha 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>.
1153. Konstantinoudis G, Minelli C, Vicedo-Cabrera AM, Ballester J, Gasparri 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>.
1154. 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>.
1155. 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>.
1156. 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>.

1157. 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>.
1158. 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>.
1159. 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>.
1160. 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>.
1161. 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>.
1162. 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>.
1163. 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>.
1164. 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>.
1165. 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>.
1166. 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>.
1167. 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>.
1168. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; **18**(11): 1264-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299856>.
1169. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med* 2015; **3**(8): e26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26282478>.
1170. 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>.
1171. 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>.
1172. 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>.
1173. 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>.
1174. 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>.
1175. 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>.
1176. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; **261**(1): 274-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788524>.
1177. 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>.
1178. Rafiq R, Aleva FE, Schrupf 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>.
1179. 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>.
1180. 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>.
1181. 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>.

1182. 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>.
1183. Piquet J, Chavaille 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>.
1184. 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>.
1185. 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>.
1186. 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>.
1187. 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>.
1188. 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>.
1189. 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>.
1190. 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>.
1191. 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>.
1192. 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>.
1193. 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>.
1194. 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>.
1195. 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>.
1196. 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>.
1197. 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>.
1198. 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>.
1199. 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>.
1200. 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>.
1201. 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>.
1202. 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>.
1203. 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>.

1204. 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>.
1205. 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>.
1206. 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>.
1207. 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>.
1208. 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>.
1209. 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>.
1210. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD010257 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235687>.
1211. Miravittles 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>.
1212. 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; (2): CD004403 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625602>.
1213. 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>.
1214. Wilson R, Anzueto A, Miravittles 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>.
1215. 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>.
1216. 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>.
1217. 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>.
1218. 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>.
1219. 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): 114-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291514>.
1220. 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>.
1221. 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>.
1222. 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>.
1223. 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>.
1224. 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>.

1225. Daubin C, Valette X, Thiollie 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>.
1226. 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>.
1227. Llor C, Moragas A, Miravittles 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>.
1228. 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
1229. Miravittles 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>.
1230. 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>.
1231. 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>.
1232. 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>.
1233. 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>.
1234. 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
1235. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; **341**: c5462 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20959284>.
1236. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ, Gay SE, Valley TS. Racial Bias in Pulse Oximetry Measurement. *N Engl J Med* 2020; **383**(25): 2477-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326721>.
1237. 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>.
1238. 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>.
1239. 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>.
1240. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(9): 1207-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997805>.
1241. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; **5**(14): 297 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828372>.
1242. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017; **131**: 58-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947043>.
1243. 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>.
1244. Braunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; **14**: 1411-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308647>.
1245. 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>.

1246. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2019; **16**(5-6): 368-77 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656111>.
1247. 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>.
1248. 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>.
1249. 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>.
1250. 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>.
1251. 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>.
1252. 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>.
1253. 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>.
1254. 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>.
1255. 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>.
1256. 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>.
1257. 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>.
1258. 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>.
1259. 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>.
1260. 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>.
1261. 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>.
1262. 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>.
1263. 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>.
1264. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; **147**(5): 1227-34 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940250>.
1265. 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>.
1266. 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>.
1267. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; **10**: 1801-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26366072>.
1268. 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>.

1269. 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>.
1270. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, et al. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **198**(5): 620-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29557669>.
1271. 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>.
1272. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; **6**: 521-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22069363>.
1273. 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>.
1274. 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>.
1275. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* 2021; **19**(1): 124 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993870>.
1276. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* 2020; **171**: 106085 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917356>.
1277. Huh K, Kim YE, Ji W, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax* 2021; **76**(9): 939-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782081>.
1278. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax* 2021; **76**(5): 512-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33273024>.
1279. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA* 2021; **325**(18): 1829-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33787821>.
1280. 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>.
1281. 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>.
1282. 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>.
1283. 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>.
1284. 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>.
1285. 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>.
1286. 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>.
1287. 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>.
1288. 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>.
1289. Maclagan LC, Croxford R, Chu A, et al. Quantifying COPD as a risk factor for cardiac disease in a primary prevention cohort. *Eur Respir J* 2023; **62**(2): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37385658>.
1290. 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>.

1291. Matamis D, Tsagourias M, Papanthanasou 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>.
1292. 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>.
1293. 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>.
1294. 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).
1295. 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>.
1296. 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>.
1297. 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>.
1298. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; **66**(9): 775-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21653926>.
1299. 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>.
1300. 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>.
1301. 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>.
1302. 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>.
1303. 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>.
1304. 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>.
1305. 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>.
1306. 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>.
1307. 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>.
1308. 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>.
1309. 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>.
1310. 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>.
1311. 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>.
1312. 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>.
1313. 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>.
1314. 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>.

1315. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009; **121**(4): 76-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641273>.
1316. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013; **8**(6): e68034 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826360>.
1317. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al. beta-Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018; **15**(5): 608-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29406772>.
1318. 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>.
1319. 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>.
1320. 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>.
1321. 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>.
1322. 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>.
1323. Caramori G, Casolari P, Cavalleco 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>.
1324. 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>.
1325. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; **13**(4): 233-45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23467302>.
1326. 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>.
1327. Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Sciruba 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>.
1328. 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>.
1329. 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>.
1330. U. S. Preventive Services Task Force, 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>.
1331. 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>.
1332. 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>.
1333. 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>.
1334. 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>.
1335. 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>.
1336. 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>.
1337. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Cancer Among People Who Never Smoked, November 2020, <https://www.cdc.gov/cancer/lung/nonsmokers/index.htm> [accessed Oct 2023].
1338. 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>.

1339. 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>.
1340. 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>.
1341. 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>.
1342. 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>.
1343. 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>.
1344. Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir Med* 2009; **103**(1): 85-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793832>.
1345. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer* 2018; **143**(9): 2311-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943812>.
1346. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**(7): 712-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17185647>.
1347. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; **13**: 1833-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922050>.
1348. Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, Fitzgerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. *Respirology* 2017; **22**(1): 61-70 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27761973>.
1349. Sorli K, Thorvaldsen SM, Hatlen P. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. *Lung* 2018; **196**(2): 179-84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427221>.
1350. Wu MF, Jian ZH, Huang JY, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD. *BMC Cancer* 2016; **16**(1): 778 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27724847>.
1351. 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>.
1352. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; **294**(10): 1255-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160134>.
1353. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; **160**(11): 1683-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10847262>.
1354. 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>.
1355. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; **6**(4): 651-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2935359>.
1356. 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>.
1357. 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>.
1358. 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>.
1359. 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>.
1360. 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>.
1361. Luyster FS, Boudreaux-Kelly MY, Bon JM. Insomnia in chronic obstructive pulmonary disease and associations with healthcare utilization and costs. *Respir Res* 2023; **24**(1): 93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36964552>.
1362. 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>.

1363. 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>.
1364. 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>.
1365. 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>.
1366. Apeossos 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>.
1367. 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>.
1368. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016; **13**(3): 399-406 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26914392>.
1369. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort. *Respir Res* 2014; **15**(1): 62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894541>.
1370. 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>.
1371. 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>.
1372. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016; **21**(5): 883-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26970108>.
1373. Benson VS, Mullerova H, Vestbo J, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015; **109**(9): 1147-54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166017>.
1374. 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>.
1375. 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>.
1376. 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>.
1377. 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>.
1378. 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>.
1379. 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>.
1380. 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>.
1381. 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>.
1382. 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>.
1383. 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>.
1384. 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>.
1385. 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>.
1386. 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>.

1387. Schneckentpointner 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>.
1388. 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>.
1389. 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>.
1390. 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>.
1391. 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>.
1392. 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>.
1393. 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>.
1394. 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>.
1395. Oren R, Beerli 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>.
1396. 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>.
1397. 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>.
1398. 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>.
1399. 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>.
1400. 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>.
1401. 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>.
1402. 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>.
1403. 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>.
1404. 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>.
1405. 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>.
1406. 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>.
1407. 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>.
1408. 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>.
1409. 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>.
1410. 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>.

1411. 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>.
1412. 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>.
1413. 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>.
1414. 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>.
1415. 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>.
1416. 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>.
1417. Siraj RA, McKeever TM, Gibson JE, Bolton CE. Incidence of depression and antidepressant prescription in patients with COPD: A large UK population-based cohort study. *Respir Med* 2022; **196**: 106804 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325742>.
1418. 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>.
1419. 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>.
1420. 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>.
1421. 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>.
1422. 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>.
1423. 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>.
1424. 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>.
1425. 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>.
1426. 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>.
1427. 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>.
1428. 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>.
1429. 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>.
1430. 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>.
1431. 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>.
1432. 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>.

1433. 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>.
1434. 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>.
1435. Mahase E. Covid-19: Increased demand for steroid inhalers causes "distressing" shortages. *BMJ* 2020; **369**: m1393 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245751>.
1436. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; **181**(2): 271-80 e8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651>.
1437. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(1): 8-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437628>.
1438. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): epub 2020/04/10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269089>.
1439. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev* 2020; **29**(158): 200199 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153991>.
1440. Higham A, Singh D. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2020; **28**(9): 1586-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428380>.
1441. Watson A, Oberg L, Angermann B, et al. Dysregulation of COVID-19 related gene expression in the COPD lung. *Respir Res* 2021; **22**(1): 164 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051791>.
1442. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(1): 83-90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348692>.
1443. Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J* 2020; **56**(2): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675207>.
1444. Milne S, Li X, Yang CX, et al. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; **58**(1): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33795322>.
1445. Halpin DMG, Rabe AP, Loke WJ, et al. Epidemiology, Healthcare Resource Utilization, and Mortality of Asthma and COPD in COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *J Asthma Allergy* 2022; **15**: 811-25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747745>.
1446. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years. *medRxiv* 2020: 2020.04.09.20059964 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511595>.
1447. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**(9): 1034-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422204>.
1448. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; **106**(19): 1503-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737124>.
1449. Leung JM, Niiikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 2020; **56**(2): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817205>.
1450. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020; **8**(5): 436-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251625>.
1451. Beltramo G, Cottenet J, Mariet AS, et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *Eur Respir J* 2021; **58**(6): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016619>.
1452. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1985 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444460>.
1453. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020; **167**: 105941 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421537>.
1454. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(10): 1345-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667669>.
1455. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; **22**(10): 1915-24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573903>.
1456. Aveyard P, Gao M, Lindson N, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; **9**(8): 909-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812494>.

1457. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med* 2021; **9**(7): 699-711 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33676593>.
1458. Reyes FM, Hache-Marliere M, Karamanis D, et al. Assessment of the Association of COPD and Asthma with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19. A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *J Clin Med* 2021; **10**(10): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34068023>.
1459. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1966 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444366>.
1460. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(11): 1436-47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667668>.
1461. Calmes D, Graff S, Maes N, et al. Asthma and COPD Are Not Risk Factors for ICU Stay and Death in Case of SARS-CoV2 Infection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; **9**(1): 160-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038592>.
1462. Stridsman C, Vanfleteren L, Konradsen JR, et al. Predictors of severe COVID-19 in a registry-based Swedish cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2021; **58**(5): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413151>.
1463. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. *Res Social Adm Pharm* 2021; **17**(1): 1934-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513515>.
1464. Press VG, Gershon AS, Sciruba FC, Blagev DP. Concerns About Coronavirus Disease-Related Collateral Damage for Patients With COPD. *Chest* 2020; **158**(3): 866-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473947>.
1465. Berghaus TM, Karschnia P, Haberl S, Schwaiblmair M. Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med* 2022; **191**: 106120 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839072>.
1466. Jones R, Davis A, Stanley B, et al. Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients. *Pragmat Obs Res* 2021; **12**: 93-104 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408531>.
1467. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021; **51**(9): 1107-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351016>.
1468. World Health Organization. Smoking and COVID-19: Scientific Brief 30 June 2020; online article available here: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19> [accessed Oct 2023].
1469. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020; **22**(9): 1653-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399563>.
1470. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; **296**(2): E115-E7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073353>.
1471. Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol* 2020; **92**(11): 2870-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530499>.
1472. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* 2020; **81**(5): 816-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32619697>.
1473. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016; **21**(4): 590-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852737>.
1474. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. *Hum Microb J* 2020; **17**: 100073 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835135>.
1475. 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 2023].
1476. 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 2023].
1477. 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>.
1478. British Thoracic Society. Guidance for the resumption and continuation of urgent and elective outpatient respiratory services. Available online at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/covid-19/covid-19-resumption-and-continuation-of-respiratory-services> [accessed Oct 2023].
1479. 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>.

1480. 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>.
1481. 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>.
1482. 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>.
1483. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. The relationship between FEV1 and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest* 2006; **130**(5): 1454-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17099024>.
1484. 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>.
1485. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al. The relationship between FEV1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology* 2002; **7**(4): 333-7.
1486. 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>.
1487. 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>.
1488. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; **27**(4): e52-e4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32195687>.
1489. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, et al. The Use of Bronchoscopy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: CHEST/AABIP Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; **158**(3): 1268-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361152>.
1490. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; **296**(2): E72-E8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216717>.
1491. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; **296**(1): 172-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255413>.
1492. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; **34**: 101623 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124>.
1493. Kulkarni S, Down B, Jha S. Point-of-care lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol* 2020; **75**(9): 710 e1- e4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405081>.
1494. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020; **2**(2): e200110 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33778566>.
1495. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; **215**(1): 87-93 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32174129>.
1496. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective observational study. *J Thorac Dis* 2020; **12**(5): 1811-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642086>.
1497. Tittaferrante S, Gupta R, Kim V, Temple University C-RG. Thoracic Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 Patients with Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7**(3): 290-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543160>.
1498. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel. *Radiology* 2020; **296**(2): E106-E12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175814>.
1499. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; **58**(7): 1116-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172226>.
1500. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; **75**(18): 2352-71 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201335>.
1501. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; **382**(18): 1708-20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013>.
1502. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; **18**(5): 1094-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112>.
1503. Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; **18**(7): 1743-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320517>.

1504. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; **46**(6): 1089-98 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367170>.
1505. Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021; **375**: e068302 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34789505>.
1506. Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against COVID-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J* 2020; **55**(6): 2001260 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350103>.
1507. Long Y, Hu T, Liu L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020; **13**(2): 93-101 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167245>.
1508. American College of Chest Physicians, American Lung Association, American Thoracic Society, COPD Foundation. Joint Statement on Importance of Patients with Chronic Lung Disease Wearing Facial Coverings During COVID-19 Pandemic [accessed Oct 2023]. <https://www.chestnet.org/News/Press-Releases/2020/07/Joint-Statement-on-Importance-of-Facial-Coverings>.
1509. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, Park JW, Jeong SH. Risks of N95 Face Mask Use in Subjects With COPD. *Respir Care* 2020; **65**(5): 658-64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992666>.
1510. Samannan R, Holt G, Calderon-Candelario R, Mirsaeidi M, Campos M. Effect of Face Masks on Gas Exchange in Healthy Persons and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; **18**(3): 541-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003954>.
1511. Hopkins SR, Dominelli PB, Davis CK, et al. Face Masks and the Cardiorespiratory Response to Physical Activity in Health and Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; **18**(3): 399-407 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196294>.
1512. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving Personal Protective Equipment Into the Community: Face Shields and Containment of COVID-19. *JAMA* 2020; **323**(22): 2252-3.
1513. Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev* 2018; **27**(148): 180030 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898904>.
1514. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; **7**(4): e35797 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22563403>.
1515. Neufeld Z, Khataee H, Czirok A. Targeted adaptive isolation strategy for COVID-19 pandemic. *Infect Dis Model* 2020; **5**: 357-61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587932>.
1516. SSHAP. Considerations and principles for shielding people at high risk of severe outcomes from COVID-19 (April 2020). Online article available here: <https://www.ids.ac.uk/publications/considerations-and-principles-for-shielding-people-at-high-risk-of-severe-outcomes-from-covid-19-april-2020/> [accessed Oct 2023].
1517. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7**(2): 73-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324976>.
1518. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69**(30): 993-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730238>.
1519. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; **370**: m3026 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784198>.
1520. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; **324**(6): 603-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644129>.
1521. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat Commun* 2018; **9**(1): 2229 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884817>.
1522. Skevaki CL, Christodoulou I, Spyridaki IS, et al. Budesonide and formoterol inhibit inflammatory mediator production by bronchial epithelial cells infected with rhinovirus. *Clin Exp Allergy* 2009; **39**(11): 1700-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549024>.
1523. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG, Tate MD. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci Rep* 2014; **4**: 7176 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25417801>.
1524. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020; **58**(3): 155-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32094077>.
1525. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): 2001009 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32341100>.

1526. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *Lancet Respir Med* 2020;
1527. Singh D, Halpin DMG. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? *Lancet Respir Med* 2020; **8**(11): 1065-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979985>.
1528. Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **3**(3): CD015125 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262185>.
1529. O'Neil CA, Li J, Leavey A, et al. Characterization of Aerosols Generated During Patient Care Activities. *Clin Infect Dis* 2017; **65**(8): 1335-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017249>.
1530. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010; **14**(46): 131-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20923611>.
1531. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; **382**(16): 1564-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182409>.
1532. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69**(15): 472-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298249>.
1533. Tashkin DP, Barjaktarevic IZ. Nebulized Treatments and the Possible Risk of Coronavirus Transmission: Where Is the Evidence? *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; **7**(3): 136-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413251>.
1534. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic S. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; **43**(4): 288-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294813>.
1535. Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al. Physical activity is increased by a 12-week semi-automated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax* 2017; **72**(5): 415-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137918>.
1536. American Thoracic Society. Assembly on Pulmonary Rehabilitation. Guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs, online document [accessed Oct 2023]. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/resources/ats-pr-assembly-re-opening-pr-document-final.pdf>.
1537. Nield M, Hoo GW. Real-time telehealth for COPD self-management using Skype. *COPD* 2012; **9**(6): 611-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22946768>.
1538. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**(8): 693-704 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530>.
1539. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living guideline. Available online at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5> [accessed Oct 2023].
1540. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2022; **60**(2): 2200803 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35710264>.
1541. Muhammad S, Long X, Salman M. COVID-19 pandemic and environmental pollution: A blessing in disguise? *Sci Total Environ* 2020; **728**: 138820 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334164>.
1542. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; **16**(8): e0255659 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343205>.
1543. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax* 2016; **10**(2): 158-74 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26611907>.
1544. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**(2): 120-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596>.
1545. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020; **477**(3): 359-72 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642842>.
1546. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014; **35**(1): 157-63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507843>.
1547. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; **369**: m1996 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32471884>.
1548. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2021; **26**(3): 107-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32934000>.
1549. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ* 2020; **369**: m1936 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457027>.

1550. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; **395**(10225): 683-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32122468>.
1551. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**(6): 757-67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161116>.
1552. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; **31**(4): 304-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15494274>.
1553. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009; **200**(4): 492-500 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19591575>.
1554. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; **395**(10223): 473-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043983>.
1555. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance 27 May 2020; online document available here: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> [accessed Aug 2022].
1556. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; **180**(7): 934-43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524>.
1557. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; **324**(13): 1330-41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876694>.
1558. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; **71**(9): 2459-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954>.
1559. Verroken A, Scohy A, Gerard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre PF. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Crit Care* 2020; **24**(1): 410 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646494>.
1560. Jiang DH, McCoy RG. Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *J Gen Intern Med* 2020; **35**(10): 3036-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700223>.
1561. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* 2020; **33**(11): 2156-68 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32879413>.
1562. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; **24**(1): 154 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299472>.
1563. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**(10): 1299-300 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228035>.
1564. Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FMP. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(9): 1244-52 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805143>.
1565. Brault C, Zerbib Y, Kontar L, et al. COVID-19 versus non-COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome: Differences and Similarities. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(9): 1301-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857595>.
1566. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care* 2020; **24**(1): 529 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859264>.
1567. Lechowicz K, Drozdal S, Machaj F, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med* 2020; **9**(6): 1917 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32575380>.
1568. Rimmelin M, De Mendonca R, D'Haene N, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; **24**(1): 495 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32787909>.
1569. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Ageing Clin Exp Res* 2020; **32**(7): 1189-94 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458356>.
1570. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* 2020; **45**(8): 100618 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439197>.
1571. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; **383**(6): 590-2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402155>.
1572. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020; **40**(11): 1130-51 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006163>.
1573. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salerno M, Pedretti RF. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res* 2003; **112**(4): 203-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987912>.
1574. Kim V, Goel N, Gangar J, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014; **1**(2): 239-49 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25844397>.

1575. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**(1): 122-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387623>.
1576. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; **323**(13): 1239-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533>.
1577. Qiu H, Tong Z, Ma P, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med* 2020; **46**(4): 576-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077996>.
1578. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center; online resource available here: <https://coronavirus.jhu.edu> [accessed Oct 2023].
1579. Rzymiski P, Kasianchuk N, Sikora D, Poniedzialek B. COVID-19 vaccinations and rates of infections, hospitalizations, ICU admissions, and deaths in Europe during SARS-CoV-2 Omicron wave in the first quarter of 2022. *J Med Virol* 2023; **95**(1): e28131 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36068643>.
1580. Schunemann HJ, Khabisa J, Solo K, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med* 2020; **173**(3): 204-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442035>.
1581. Tandon P, Leibner E, Hackett A, et al. The fourth wave: vaccination status and intensive care unit mortality at a large hospital system in New York City. *Acute Crit Care* 2022; **37**(3): 339-46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102004>.
1582. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; **323**(16): 1574-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250385>.
1583. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; **115**(Suppl 3): 111-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291505>.
1584. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(4): e18 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145829>.
1585. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(4): e19 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105633>.
1586. Crimi C, Noto A, Cortegiani A, et al. Noninvasive respiratory support in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19 and other viral infections. *Minerva Anestesiol* 2020; **86**(11): 1190-204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756535>.
1587. Patel M, Gangemi A, Marron R, et al. Use of High Flow Nasal Therapy to Treat Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19. *BMJ Open Respir Res* 2020; **7**: e000650
1588. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **202**(7): 1039-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758000>.
1589. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; **372**(23): 2185-96 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981908>.
1590. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018; **36**(2): 226-33 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780231>.
1591. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; **48**(6): e440-e69 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224769>.
1592. Telias I, Katira BH, Brochard L. Is the Prone Position Helpful During Spontaneous Breathing in Patients With COVID-19? *JAMA* 2020; **323**(22): 2265-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412579>.
1593. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; **369**(22): 2126-36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24283226>.
1594. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**(25): 2451-60 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412710>.
1595. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 2020; **8**(8): 816-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645311>.
1596. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**(1): 67-77 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27753501>.
1597. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020; **396**(10257): 1071-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987008>.
1598. Lorusso R, Combes A, Lo Coco V, et al. ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel. *Intensive Care Med* 2021; **47**(3): 344-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420797>.

1599. Ma X, Liang M, Ding M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit* 2020; **26**: e925364 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759887>.
1600. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J* 2020; **66**(5): 472-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243267>.
1601. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020; **323**(13): 1245-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074258>.
1602. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; **8**(5): 518-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203711>.
1603. Shekar K, Badulak J, Peek G, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J* 2020; **66**(7): 707-21 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32604322>.
1604. Supady A, Combes A, Barbaro RP, et al. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19. *Intensive Care Med* 2022; **48**(10): 1326-37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945343>.
1605. Hamele M, Neumayer K, Sweney J, Poss WB. Always ready, always prepared-preparing for the next pandemic. *Transl Pediatr* 2018; **7**(4): 344-55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30460186>.
1606. Zochios V, Brodie D, Charlesworth M, Parhar KK. Delivering extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19: what, who, when and how? *Anaesthesia* 2020; **75**(8): 997-1001 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319081>.
1607. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020; **55**(5): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299867>.
1608. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 2010; **5**(5): e10717 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20502660>.
1609. Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ, Huber RM. Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. *Chest* 2001; **120**(1): 43-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11451814>.
1610. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. *Respiration* 2020; **99**(6): 521-42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564028>.
1611. Shaw KM, Lang AL, Lozano R, Szabo M, Smith S, Wang J. Intensive care unit isolation hood decreases risk of aerosolization during noninvasive ventilation with COVID-19. *Can J Anaesth* 2020; **67**(10): 1481-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458266>.
1612. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; **40**(2): 502-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21946660>.
1613. Needham DM, Feldman DR, Kho ME. The functional costs of ICU survivorship. Collaborating to improve post-ICU disability. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(8): 962-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498817>.
1614. Herridge MS, Chu LM, Matte A, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**(7): 831-44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974173>.
1615. Griffith DM, Salisbury LG, Lee RJ, et al. Determinants of Health-Related Quality of Life After ICU: Importance of Patient Demographics, Previous Comorbidity, and Severity of Illness. *Crit Care Med* 2018; **46**(4): 594-601 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293149>.
1616. Holm SE, Mu K. Discharge Planning for the Elderly in Acute Care: The Perceptions of Experienced Occupational Therapists. *Physical & Occupational Therapy In Geriatrics* 2012; **30**(3): 214-28
1617. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020; **56**(6): 2002197 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817258>.
1618. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J* 2022; **60**(2): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144991>.
1619. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> [accessed Oct 2023].
1620. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [accessed Oct 2023].
1621. Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2022; **27**(8): 605-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35694728>.
1622. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020; **15**(5): e0233147 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392262>.

1623. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers* 2020; **6**(1): 60
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669623>.
1624. Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med* 2014; **370**(2): 175-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401058>.
1625. Tracy CS, Bell SH, Nickell LA, Charles J, Upshur RE. The IMPACT clinic: innovative model of interprofessional primary care for elderly patients with complex health care needs. *Can Fam Physician* 2013; **59**(3): e148-55
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486816>.
1626. 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 2023].

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHT MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE