

影响 AECOPD 合并 CO₂ 潴留患者应用全身糖皮质激素的相关因素分析

焦维克 张文 张灿辉 刘志新 甘玉燕 彭志文 严刚 邓新宇 薛青 吴建辉
福建医科大学附属宁德市医院(宁德师范学院附属宁德市医院)呼吸与危重症医学科,
福建宁德 352100
通信作者:吴建辉, Email: wujianhui1234@163.com

【摘要】 目的 探讨影响慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)合并二氧化碳(CO₂)潴留患者应用全身糖皮质激素的相关因素,指导制定减少全身糖皮质激素暴露的策略。**方法** 选择2017年1月至2019年12月福建医科大学附属宁德市医院收治的AECOPD合并CO₂潴留患者作为研究对象。收集患者一般资料、既往史、1年内急性加重次数,入院时有无肺炎、诱发COPD原因、是否合并心力衰竭、血气分析及血清嗜酸粒细胞计数(EOS)、白蛋白(Alb)和载脂蛋白E(ApoE)水平,以及急性加重期呼出气一氧化氮(FeNO)水平、接受雾化吸入糖皮质激素和无创机械通气治疗情况。根据住院期间患者累计全身糖皮质激素暴露情况分为推荐剂量组(暴露水平在推荐剂量范围内,泼尼松累计剂量≤200 mg)和超量组(暴露水平超过推荐剂量,泼尼松累计剂量>200 mg)。比较两组患者的临床资料,并将单因素分析中 $P<0.1$ 的可能相关因素纳入多因素 Logistic 回归分析,筛选影响 AECOPD 合并 CO₂ 潴留患者全身糖皮质激素暴露水平的相关因素。**结果** 按研究对象入院顺序连续入选 151 例 AECOPD 合并 CO₂ 潴留患者,排除 8 例,最终共 143 例患者纳入分析。143 例患者中,68 例接受了推荐剂量全身糖皮质激素,75 例接受了超量全身糖皮质激素;两组患者年龄、稳定期 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、1年内急性加重次数、合并心力衰竭比例,入院时氧合指数(PaO₂/FiO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、血清EOS和ApoE水平,以及急性加重期接受雾化吸入糖皮质激素和无创机械通气治疗比例差异均有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示,稳定期 FEV1% [优势比(OR)=0.957,95%可信区间(95%CI)为 0.921~0.994, $P=0.023$]、1年内急性加重次数(OR=1.530,95%CI为 1.121~2.088, $P=0.007$)、合并心力衰竭(OR=3.022,95%CI为 1.263~7.231, $P=0.013$)、入院时 PaCO₂(OR=1.062,95%CI为 1.010~1.115, $P=0.018$)和EOS水平(OR=0.103,95%CI为 0.016~0.684, $P=0.019$)以及急性加重期接受雾化吸入糖皮质激素(OR=0.337,95%CI为 0.145~0.783, $P=0.011$)和无创机械通气治疗(OR=0.422,95%CI为 0.188~0.948, $P=0.037$)是影响 AECOPD 合并 CO₂ 潴留患者全身糖皮质激素暴露水平的相关因素;其中,稳定期 FEV1% 高、入院时血EOS水平高及急性加重期接受雾化吸入糖皮质激素和无创机械通气治疗是保护性因素,而1年内多次急性加重、合并心力衰竭和入院时 PaCO₂ 高是危险因素。**结论** 对于 AECOPD 合并 CO₂ 潴留患者,稳定期 FEV1% 高、入院时血EOS水平高及急性加重期接受雾化吸入糖皮质激素和无创机械通气治疗均可减少全身糖皮质激素暴露;而1年内多次急性加重、合并心力衰竭和入院时 PaCO₂ 水平高则增加全身糖皮质激素暴露。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 二氧化碳潴留; 全身糖皮质激素; 相关因素; 无创机械通气

基金项目:福建省自然科学基金(2018J01228);福建省卫生计生青年科研课题项目(2017-2-95);福建省宁德市医技提升科研项目(2109901)

临床试验注册:中国临床试验注册中心, ChiCTR1800017234

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200302-00203

Clinical investigation on the related factors for the application of systemic glucocorticoids in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with carbon dioxide retention

Jiao Weike, Zhang Wen, Zhang Canhui, Liu Zhixin, Gan Yuyan, Peng Zhiwen, Yan Gang, Deng Xinyu, Xue Qing, Wu Jianhui

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ningde Municipal Hospital of Fujian Medical University (Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University), Ningde 352100, Fujian, China

Corresponding author: Wu Jianhui, Email: wujianhui1234@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the factors affecting the application of systemic glucocorticoids in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) with carbon dioxide (CO₂) retention, and to guide the formulation of a strategy to reduce systemic glucocorticoid exposure. **Methods** The AECOPD patients with CO₂ retention admitted to the Ningde Municipal Hospital of Fujian Medical University from January 2017 to December 2019 were enrolled. The general information, past history, times of acute exacerbations within 1 year, pneumonia on admission, causes of COPD, heart failure, blood gas analysis, eosinophil count (EOS), albumin (Alb) and apolipoprotein

E (ApoE) levels, exhaled nitric oxide (FeNO) level, inhaled glucocorticoid and non-invasive mechanical ventilation treatment at acute exacerbation were collected. The patients were divided into recommended dosage group (exposure levels in the recommended dosage range, cumulative prednisone dosage ≤ 200 mg) and exceeded group (exposure levels exceeded the recommended dose, cumulative prednisone dosage > 200 mg) according to cumulative systemic glucocorticoid exposure dosage of the patients during hospitalization. The clinical data of patients between the two groups were compared, and possible factors with $P < 0.1$ in univariate analysis were included in multivariate Logistic regression analysis to screen the related factors of systemic glucocorticoid exposure level in AECOPD patients with CO_2 retention. **Results** According to the order of hospitalization, 151 AECOPD patients with CO_2 retention were enrolled, 8 patients were excluded, and 143 patients were enrolled in the analysis. Of the 143 patients, 68 received the recommended dose of systemic glucocorticoid, and 75 received excessive systemic glucocorticoid. Age, percentage of forced expiratory volume in 1 second (FEV1%) at stable phase, frequency of acute exacerbation within 1 year, heart failure ratio, oxygen index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), serum EOS and ApoE levels at admission, the ratio of aerosolized inhaled glucocorticoids and non-invasive mechanical ventilation showed statistical differences between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis showed that related factors affecting systemic glucocorticoid exposure levels of AECOPD patients with CO_2 retention were FEV1% at stable phase [odds ratio (OR) = 0.957, 95% confidence interval (95%CI) was 0.921–0.994, $P = 0.023$], acute exacerbation frequency within 1 year (OR = 1.530, 95%CI was 1.121–2.088, $P = 0.007$), heart failure (OR = 3.022, 95%CI was 1.263–7.231, $P = 0.013$), PaCO_2 (OR = 1.062, 95%CI was 1.010–1.115, $P = 0.018$) and EOS at admission (OR = 0.103, 95%CI was 0.016–0.684, $P = 0.019$), aerosolized inhaled glucocorticoids (OR = 0.337, 95%CI was 0.145–0.783, $P = 0.011$) and non-invasive mechanical ventilation at acute exacerbation (OR = 0.422, 95%CI was 0.188–0.948, $P = 0.037$), of which high FEV1% at stable phase, high EOS at admission, aerosolized inhaled glucocorticoid and non-invasive mechanical ventilation at acute exacerbation were protective factors, while high frequency of acute exacerbation within 1 year, heart failure and high PaCO_2 were risk factors. **Conclusions** For AECOPD patients with CO_2 retention, high FEV1% at stable phase, high EOS level at admission, aerosolized inhaled glucocorticoid and non-invasive mechanical ventilation at acute exacerbation can reduce systemic glucocorticoid exposure. In addition, high frequency of acute exacerbation within 1 year, heart failure, and high PaCO_2 can increase systemic glucocorticoid exposure.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Carbon dioxide retention; Systemic glucocorticoids; Related factor; Non-invasive mechanical ventilation

Fund program: Fujian Provincial Natural Science Foundation of China (2018J01228); Youth Research Projects of Fujian Health and Family Planning Commission of China (2017–2–95); Ningde Medical Technology Promotion Research Project of Fujian Province of China (2109901)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR1800017234

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200302-00203

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的、可预防和可治疗的疾病,其特点是持续的呼吸道症状和气流限制,通常是因接触大量有害颗粒或气体导致气道病变或肺泡异常,并受包括肺异常在内的宿主因素影响^[1]。Wang等^[2]完成的大规模人群研究“中国成人肺部健康研究”的首项成果揭示了我国COPD的流行状况,明确了我国COPD患者人数约1亿,40岁及以上成人COPD发病率约13.7%,60岁以上人群发病率则达27%,已经成为与糖尿病、高血压“等量齐观”的慢性病,造成了重大的社会负担。COPD临床上分为稳定期和急性加重期。全身糖皮质激素(口服或静脉应用糖皮质激素)可缩短COPD急性加重(AECOPD)患者的康复时间,改善肺功能,并能减少患者病情早期复发、治疗失败及住院时间延长等风险^[1],但存在高血糖、高血压、骨质疏松症、库欣综合征、继发感染(真菌性呼吸系统感染)和激素依赖等副作用^[3]。Sivapalan等^[4]研究表明,长期口服皮质类固醇治疗可导致COPD病情恶

化,发生肺炎和死亡的风险增加。Leuppi等^[5]随访6个月时发现,给予AECOPD患者全身糖皮质激素治疗5d的效果不劣于14d的常规疗程,因此建议AECOPD患者每天服用40mg泼尼松、连续5d;该短期方案获得2020年COPD全球倡议(GOLD)的推荐,以减少全身糖皮质激素的暴露^[1]。在实际临床工作中,全身糖皮质激素在AECOPD患者中的应用受到诸多因素的影响,应用剂量存在较大个体差异,目前国内外对这些影响因素的研究较少。本研究通过对AECOPD合并二氧化碳(CO_2)潴留的患者进行观察,探讨影响此类患者应用全身糖皮质激素的相关因素,以期为AECOPD患者的全身糖皮质激素治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择2017年1月至2019年12月本院连续收治的AECOPD合并 CO_2 潴留住院患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:COPD诊断符合2020年GOLD标

准^[1];入院时患者处于急性加重期;入院时患者血气分析提示动脉血二氧化碳分压(PaCO_2) >50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。

1.1.2 排除标准:病情恶化需要有创机械通气或死亡的患者;合并自身免疫性疾病需要应用糖皮质激素维持治疗的患者。

1.2 伦理学:本研究经福建医科大学附属宁德市医院伦理委员会审批通过(审批号:20161101),并在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR1800017234),所有治疗和检测均获得研究对象或其授权人的知情同意。

1.3 诊治方法:所有患者检查胸部CT、血常规、血清降钙素原(PCT)、痰培养、病毒谱或细菌谱基因芯片。根据感染情况,个体化给予经验抗感染或目标抗感染;根据接受情况给予氧气驱动雾化吸入布地奈德联合支气管扩张剂;根据气喘及肺部啰音给予静脉甲泼尼龙序贯口服全身糖皮质激素(泼尼松或甲泼尼龙),或者直接口服全身糖皮质激素;根据接受情况给予无创机械通气或鼻导管吸氧;进一步完善心脏彩超、血清生化全套、血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血清载脂蛋白E(ApoE)等检测。

1.4 研究方法:以患者好转出院为研究终点。收集患者住院期间全身糖皮质激素累计剂量,按照4 mg甲泼尼龙=5 mg泼尼松行等效换算,泼尼松累计剂量 ≤ 200 mg者纳入推荐剂量范围内全身糖皮质激素暴露组(推荐剂量组),泼尼松累计剂量 >200 mg者则纳入超过推荐剂量范围全身糖皮质激素暴露组(超量组)。同时,收集患者入院时有无肺炎(胸部CT影像学表现为片状、斑片状浸润影或磨玻璃影),诱发COPD的原因[根据患者痰液性状、胸部CT、血常规、PCT、痰培养及病原学基因芯片检查结果分为无感染、病毒感染、非典型病原体感染和细菌感染],是否合并心力衰竭[双下肢对称性水肿、心脏彩超及NT-proBNP综合判断有无心力衰竭],血气分析[氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、 PaCO_2],血清嗜酸粒细胞计数(EOS)、白蛋白(Alb)、ApoE,以及急性加重期呼出气一氧化氮(FeNO)水平、是否接受雾化吸入布地奈德和无创机械通气治疗。

1.5 观察指标:收集患者的性别、年龄、体重指数(BMI)、吸烟史、饮酒史,以及稳定期改良英国医学研究会呼吸困难指数(mMRC)分级、1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)和规范吸入控制性药物情况等基本临床资料,并追踪1年内急性加重

次数(本次急性加重除外)。

1.6 统计学方法:采用SPSS 24.0软件进行统计学分析。计量资料采用正态性检验,如呈正态分布则以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;如呈非正态分布则以中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表示,其和有序等级资料均采用非参数秩和检验(Mann-Whitney检验)。计数资料以频数(%)表示,采用 χ^2 检验。将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析,每次剔除 P 值最大的变量,直到所有变量的 P 值均 <0.05 ,计算优势比(OR)及95%可信区间(95%CI)。双侧检验 $P<0.05$ 则认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料(表1):按研究对象入院顺序连续入选符合纳入标准的患者151例,排除8例(死亡2例,病情恶化接受有创机械通气4例,合并自身免疫性疾病需要应用糖皮质激素维持治疗2例),最终共143例患者纳入分析,其中男性101例,女性42例;年龄(63.10 ± 10.91)岁;BMI(24.22 ± 4.35) kg/m^2 ;1年内有吸烟史34例;稳定期规范吸入控制性药物(沙美特罗氟替卡松、福莫特罗布地奈德、噻托溴铵或福莫特罗等)96例;追踪患者1年内发生急性加重次数为3(2)次。

表1 143例AECOPD合并 CO_2 潴留患者基本资料

指标	数值	指标	数值
性别[例(%)]		稳定期mMRC分级	
男性	101(70.6)	[例(%)]	
女性	42(29.4)	2级	29(20.3)
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	63.10 ± 10.91	3级	69(48.2)
BMI(kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	24.22 ± 4.35	4级	45(31.5)
1年内吸烟史	34(23.8)	稳定期FEV1%	40.66 ± 10.69
[例(%)]		(%, $\bar{x}\pm s$)	
1年内饮酒史[例(%)]		稳定期规范吸入控制性	96(67.1)
无	103(72.0)	药物[例(%)]	
偶尔	26(18.2)	1年内急性加重次数	3(2)
经常	14(9.8)	[次, $M(Q_R)$]	

注:AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重, CO_2 为二氧化碳,BMI为体重指数,mMRC为改良英国医学研究会呼吸困难指数,FEV1%为1秒用力呼气容积占预计值百分比

2.2 单因素分析(表2):143例患者中,68例接受了推荐剂量全身糖皮质激素,75例接受了超量全身糖皮质激素;分析两组临床资料显示,两组间年龄、稳定期FEV1%、1年内急性加重次数、合并心力衰竭,入院时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 PaCO_2 、血清EOS和ApoE水平,以及急性加重期接受雾化吸入糖皮质激素和无创机械通气治疗比例差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表2 不同全身糖皮质激素暴露水平两组 AECOPD 合并 CO₂ 潴留患者临床资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	1年内吸烟史 [例(%)]	1年内饮酒史(例)			稳定期 mMRC 分级(例)			稳定期规范吸入 控制性药物[例(%)]
		男性	女性				无	偶尔	经常	2级	3级	4级	
推荐剂量组	68	45	23	60.38 ± 10.21	24.04 ± 3.73	17 (25.0)	45	16	7	11	32	25	46 (67.6)
超量组	75	56	19	65.56 ± 11.00	24.87 ± 4.55	17 (22.7)	58	10	7	18	37	20	50 (66.7)
χ^2/t 值		1.239		-2.909	-1.192	0.107	2.689			-1.501			0.016
P 值		0.266		0.004	0.235	0.743	0.261			0.133			0.901

组别	例数 (例)	稳定期 FEV1% (%, $\bar{x} \pm s$)	1年内急性加重 次数[次, M(Q _R)]	痰量(例)			合并肺炎(例)			病原谱(例)			合并心力衰竭 [例(%)]	
				无	少量	大量	无	非重症	重症	无	病毒	非典型病原体		细菌
推荐剂量组	68	41.32 ± 10.51	2(2)	12	42	14	52	14	2	14	17	13	24	18 (26.5)
超量组	75	37.04 ± 10.97	3(2)	10	40	25	48	19	8	7	12	18	38	35 (46.7)
t/Z/ χ^2 值		2.378	-2.334		-1.617			-1.786		3.606	1.787	0.501	3.432	6.236
P 值		0.019	0.020		0.106			0.074		0.058	0.181	0.479	0.064	0.013

组别	例数 (例)	入院时 PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	入院时 PaCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	入院时血清 EOS (×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	入院时血清 Alb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	入院时血清 ApoE [μg/L, M(Q _R)]	急性加重期 FeNO [×10 ⁻⁶ g/L, M(Q _R)]	急性加重期雾化 吸入激素[例(%)]	急性加重期无创 机械通气[例(%)]
超量组	75	282.21 ± 48.53	76.23 ± 7.48	0.30 ± 0.17	39.32 ± 6.14	59.72 (53.36)	22.0 (13.0)	24 (32.0)	29 (38.7)
t/Z/ χ^2 值		2.335	-3.546	3.434	0.400	-3.808	-1.282	9.301	9.677
P 值		0.021	0.001	0.001	0.690	0.000	0.200	0.002	0.002

注: AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重, CO₂ 为二氧化碳, BMI 为体重指数, mMRC 为改良英国医学研究会呼吸困难指数, FEV1% 为 1 秒用力呼气容积占预计值百分比, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, EOS 为嗜酸粒细胞计数, Alb 为白蛋白, ApoE 为载脂蛋白 E, FeNO 为呼出一氧化氮; 1 mmHg=0.133 kPa

2.3 多因素 Logistic 回归分析(表3): 将单因素分析中 P<0.1 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 稳定期 FEV1%、1 年内急性加重次数、合并心力衰竭和入院时 PaCO₂、血 EOS 水平以及急性加重期接受雾化吸入糖皮质激素和无创机械通气治疗是影响全身糖皮质激素暴露水平的相关因素; 其中, 稳定期 FEV1% 高、入院时血 EOS 高、急性加重期接受雾化吸入糖皮质激素和无创机械通气治疗是保护性因素, 而 1 年内多次急性加重、合并心力衰竭及入院时 PaCO₂ 高是危险因素。

表3 影响 AECOPD 合并 CO₂ 潴留患者应用全身糖皮质激素相关因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	OR 值	95%CI	P 值
稳定期 FEV1%	0.957	0.921 ~ 0.994	0.023
1 年内急性加重次数	1.530	1.121 ~ 2.088	0.007
合并心力衰竭	3.022	1.263 ~ 7.231	0.013
入院时 PaCO ₂	1.062	1.010 ~ 1.115	0.018
入院时血清 EOS	0.103	0.016 ~ 0.684	0.019
急性加重期接受雾化吸入糖皮质激素	0.337	0.145 ~ 0.783	0.011
急性加重期接受无创机械通气	0.422	0.188 ~ 0.948	0.037

注: AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重, CO₂ 为二氧化碳, FEV1% 为 1 秒用力呼气容积占预计值百分比, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, EOS 为嗜酸粒细胞计数, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

目前国内针对 AECOPD 患者应用全身糖皮质激素的现状与 2020 年 GOLD 的推荐仍然存在差距。Zhang 等^[6]一项多中心回顾性研究显示, 共 4 569 例

AECOPD 患者(90.17%) 接受了糖皮质激素治疗, 最常用的是联合雾化吸入糖皮质激素和全身糖皮质激素(40.51%), 其次是单独使用雾化吸入糖皮质激素(38.00%)、单独应用全身糖皮质激素(15.45%) 和雾化以外的吸入糖皮质激素(6.04%)。因此, 针对影响 AECOPD 患者应用全身糖皮质激素相关因素的研究是有必要的, 可以指导制定合理的全身糖皮质激素管理策略。本研究显示, 在 143 例 AECOPD 合并 CO₂ 潴留患者中, 稳定期 FEV1% 高、入院时 EOS 水平高、急性加重期接受雾化吸入糖皮质激素和无创机械通气治疗是减少全身糖皮质激素暴露的保护性因素, 而 1 年内急性加重次数多、合并心力衰竭和入院时 PaCO₂ 水平高是危险因素。

研究表明, 糖皮质激素对血 EOS 水平低的 AECOPD 患者效果较差^[7], 往往导致临床医生过多地使用全身糖皮质激素。本研究也表明, 血清 EOS 水平与全身糖皮质激素的暴露有很强的相关性, OR 值仅为 0.103 (95%CI 为 0.016 ~ 0.684)。因此, 血清 EOS 水平对全身糖皮质激素的应用具有很好的指导性, 血清 EOS 水平低提示临床医生没有必要反复使用全身糖皮质激素, 因为这样不仅难以取得预期效果, 而且大大增加了全身糖皮质激素的暴露水平。

雾化吸入糖皮质激素时的常用药是吸入用布地奈德, 往往联合支气管扩张剂使用。Maltais 等^[8] 研究显示, 对于一些 AECOPD 患者来说, 雾化吸入糖皮

质激素是可以替代全身糖皮质激素的。刘新美等^[9]观察了异丙托溴铵、博利康尼及布地奈德联合雾化吸入对AECOPD的疗效,结果显示,雾化吸入上述药物对AECOPD患者疗效显著,可明显改善患者的肺功能及临床症状。本研究也显示,AECOPD患者接受雾化吸入糖皮质激素治疗有利于减少全身糖皮质激素的暴露。但是雾化吸入糖皮质激素并不被所有AECOPD患者接受,原因可能为在氧气驱动雾化吸入时,可能导致患者的低氧状态被纠正,由低氧驱动的呼吸中枢兴奋消失,反而加重CO₂潴留和不适症状。因此,有国内学者研制了防CO₂潴留雾化器并应用于COPD合并呼吸衰竭的患者,结果显示,与使用普通面罩雾化器进行吸入性治疗的患者相比,防CO₂潴留雾化器可减少接受雾化吸入治疗的COPD合并呼吸衰竭患者的CO₂潴留,明显改善呼吸衰竭症状,并提高患者依从性^[10]。在本研究中,雾化吸入糖皮质激素的AECOPD患者仅占44.1%(63/143),低于Zhang等^[6]对全国43家医院5067例AECOPD患者调查显示的78.15%(其中雾化吸入糖皮质激素联合全身糖皮质激素者占40.51%,单独雾化吸入糖皮质激素者占38.00%)。因为Zhang等^[6]的调查是针对所有AECOPD患者,而本研究中是伴有CO₂潴留的AECOPD患者,提示伴有CO₂潴留的AECOPD患者更难接受雾化吸入糖皮质激素治疗,不仅需要临床医生提高认识,更需要根据实际情况改变雾化吸入的方式。

无创机械通气广泛应用于治疗COPD伴有急性呼吸衰竭,尤其是伴有CO₂潴留的患者。已证明无创机械通气可改善AECOPD合并呼吸衰竭患者氧合和急性呼吸性酸中毒,即增加pH值,降低PaCO₂、呼吸频率、呼吸功和呼吸困难的严重程度,减少并发症(如呼吸机相关性肺炎),缩短住院时间,更重要的是,可降低病死率和插管率^[11]。我们推测主要是无创机械通气缓解了COPD合并CO₂潴留患者呼吸困难的严重程度,减少了对患者临时追加静脉途径的全身糖皮质激素。本研究显示,应用无创机械通气对减少AECOPD合并CO₂潴留患者全身糖皮质激素的暴露是很有益的,OR值为0.422(95%CI为0.188~0.948)。但在本研究中也发现,接受无创机械通气的患者仅占51.0%(73/143),提示有指征应用无创机械通气的AECOPD合并CO₂潴留患者接受无创机械通气的比例仍较低。我们认识到了应用无创机械通气对AECOPD合并CO₂潴留患者的益

处,但仍需要积极查找患者不接受无创机械通气的原因。李拥军等^[12]研究显示,呼吸频率、排痰障碍、循环障碍、营养不良、血清前白蛋白等均为无创机械通气失败的影响因素,因此需要关注这些影响因素,提高AECOPD合并CO₂潴留患者对无创机械通气的接受度,进而减少全身糖皮质激素的暴露。

FEV1%用于评估COPD患者肺损伤严重程度,是GOLD分级指标^[1],随着COPD病程的延长和频繁的急性加重而下降。虽然有研究显示FEV1%与COPD患者症状无相关性^[13],但本研究仍显示稳定期FEV1%与AECOPD合并CO₂潴留患者全身糖皮质激素的应用有较弱的相关性,提示需要在稳定期规范管理COPD患者,延缓FEV1%下降,可能会减少COPD合并CO₂潴留患者急性加重期全身糖皮质激素的暴露。吴国霞等^[14]研究表明,频发急性加重组患者GOLD分级IV级的比例较大,呼吸困难评分较高,导致患者急性加重期对缓解呼吸困难的愿望更加强烈,可能增加了临床医生使用快速缓解类全身糖皮质激素的压力。1年内急性加重次数与患者稳定期是否规范吸入控制性药物息息相关,当然也与天气变化、感染等有关,因此,避免急性加重、科学管理稳定期COPD患者尤其重要。陈杰和孙耕耘^[15]研究显示,COPD频繁加重患者的PaCO₂水平高于非频繁加重者,提示PaCO₂可能是COPD频繁加重的危险因素。有研究表明,与非CO₂潴留者相比,AECOPD合并CO₂潴留患者的肺功能更差,呼吸困难评分更高^[16],与本研究入院时PaCO₂高为增加AECOPD合并CO₂潴留患者全身糖皮质激素暴露危险因素的结果一致。

心力衰竭和COPD都是呼吸困难的常见原因,在急救处理时经常混淆^[17],普遍存在患者呼吸困难时联合应用治疗COPD与心力衰竭的药物(在没有禁忌的情况下),包括全身糖皮质激素。本研究显示,合并心力衰竭增加了AECOPD合并CO₂潴留患者全身糖皮质激素的暴露风险,OR值为3.022(95%CI为1.263~7.231)。因此,快速甄别心力衰竭引起的呼吸困难并针对性地给予利尿、强心等处理,减少AECOPD合并CO₂潴留患者全身糖皮质激素的暴露,是临床医生需要警惕和重视的。

综上所述,认识影响AECOPD合并CO₂潴留患者应用全身糖皮质激素的相关因素,可以协助指导全身糖皮质激素的管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] GOLD Executive Committee. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020 report [EB/OL]. (2019-11-05) [2020-01-02].

[2] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.

[3] 中华人民共和国卫生部. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则 [EB/OL]. (2011-02-24) [2020-01-02]. http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm. Ministry of Health of the People's Republic of China. Guiding principles for clinical application of glucocorticoids [EB/OL]. (2011-02-24) [2020-01-02]. http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm.

[4] 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 [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2019, 6 (1): e000407. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000407.

[5] 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 [J]. *JAMA*, 2013, 309 (21): 2223-2231. DOI: 10.1001/jama.2013.5023.

[6] Zhang J, Zheng J, Huang K, et al. Use of glucocorticoids in patients with COPD exacerbations in China: a retrospective observational study [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12: 1753466618769514. DOI: 10.1177/1753466618769514.

[7] 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 [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (8): 699-709. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30176-6.

[8] 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 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165 (5): 698-703. DOI: 10.1164/ajrcm.165.5.2109093.

[9] 刘新美, 吴晶, 刘丹萍, 等. 异丙托溴铵、布地奈德、博利康尼联合雾化吸入对慢性阻塞性肺疾病加重期的疗效观察 [J/OL]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2016, 9 (6): 640-642. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.06.013.

[10] 陈晓洁, 李彬, 多伶俐, 等. 自制防二氧化碳潴留雾化器应用于 COPD 并呼吸衰竭患者中的循证实践 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (8): 1039-1042. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.026.

[11] 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 [J]. *Lancet*, 2000, 355 (9219): 1931-1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02323-0.

[12] 李拥军, 逯锦涛, 段宝民, 等. 急诊无创机械通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的风险评估 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (9): 849-852. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.016.

[13] Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGen: a prospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1 (1): 43-50. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70044-9.

[14] 吴国霞, 李敏霞, 陈亚红. 慢性阻塞性肺疾病频发急性加重患者的自我认知 [J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36 (12): 1007-1011. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.12.011.

[15] 陈杰, 孙耕耘. 慢性阻塞性肺疾病频繁加重的多因素分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23 (3): 341-344. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.03.020.

[16] Wei X, Yu N, Ding Q, et al. The features of AECOPD with carbon dioxide retention [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18 (1): 124. DOI: 10.1186/s12890-018-0691-8.

[17] Pellicori P, Cleland J, Clark AL. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a breathless conspiracy [J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16 (1): 33-44. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.08.003. (收稿日期: 2020-03-02)

• 科研新闻速递 •

含糖皮质激素的三联疗法可有效降低中重度 COPD 的恶化率

吸入糖皮质激素、长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)和长效 β_2 -激动剂(LABA)的三联疗法是目前治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的方法,虽然已对吸入糖皮质激素的单剂量水平进行了评估,但尚缺乏对其他两种药物剂量水平的研究。为此,来自德国、美国、中国、英国、瑞典等多个国家的学者进行了一项为期52周的多中心3期随机对照试验,旨在评估该三联疗法的疗效和安全性。研究组招募了8509例中重度COPD患者,他们在1年内至少发生过1次病情恶化,按1:1:1:1的比例随机分组,其中2137例患者接受吸入320 μ g布地奈德+18 μ g格隆溴铵+9.6 μ g福莫特罗的三联疗法;2121例接受吸入160 μ g布地奈德+18 μ g格隆溴铵+9.6 μ g福莫特罗的三联疗法;2120例患者接受吸入18 μ g格隆溴铵+9.6 μ g福莫特罗的二联疗法;2131例患者接受吸入320 μ g布地奈德+9.6 μ g福莫特罗的二联疗法,均每日2次。主要评价终点结局是中度或重度COPD恶化的年发生率。结果显示:最终有8509例患者纳入分析。320 μ g布地奈德三联疗法组(2137例)中每人每年COPD恶化1.08次,160 μ g布地奈德三联疗法组(2121例)为1.07次,格隆溴铵-福莫特罗组(2120例)为1.42次,布地奈德-福莫特罗组(2131例)为1.24次。320 μ g和160 μ g布地奈德三联疗法组患者COPD恶化年发生率分别较格隆溴铵-福莫特罗组降低24%[比率为0.76,95%可信区间(95%CI)为0.69~0.83, $P<0.001$]和25%(比率为0.75,95%CI为0.69~0.83, $P<0.001$),较布地奈德-福莫特罗组降低13%(比率为0.87,95%CI为0.79~0.95, $P=0.003$)和14%(比率为0.86,95%CI为0.79~0.95, $P=0.002$)。各治疗组间全因不良事件的发生率差异无统计学意义(范围为61.7%~64.5%)。在吸入布地奈德各组中,肺炎发生率为3.5%~4.5%,但在格隆溴铵-福莫特罗组中则为2.3%。研究人员据此得出结论:与吸入格隆溴铵+福莫特罗或布地奈德+福莫特罗相比,吸入布地奈德(160 μ g或320 μ g)+格隆溴铵+福莫特罗每天2次的三联疗法,可显著降低中重度COPD的恶化率。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2020,383:35-48