

慢性阻塞性肺疾病急性加重期的 真实世界研究进展

丁鹏 龙坤兰 陈骏 张松 植丽佳 王春霞 林欢欢 高培阳

成都中医药大学附属医院重症医学科, 四川成都 610072

通信作者: 高培阳, Email: gaopy930@126.com

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)是影响患者预后、加重社会经济负担的关键临床事件,与之相关的真实世界研究(RWS)数量正逐年增加。本文系统梳理近5年国内外在AECOPD领域的RWS相关文献,从西医治疗方案、中医药干预、预后影响因素等方面展开分析。发现西医抗菌、激素、支气管舒张剂等治疗仍存在应用不规范的问题,中医药及中西医结合治疗有独特优势。患者的自身特征和共病是影响预后的核心因素,基于生物标志物和机器学习的表型分层与预测模型能提升预后评估精准性。未来仍需开展高质量的RWS,推动精准诊疗、数字技术转化与中医药研究规范化,实现AECOPD精准分层与规范化管理。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 真实世界研究; 中医药治疗; 预后影响因素; 临床表型; 预测模型

基金项目: 国家中医药管理局人才交流中心联合研究项目(CXZH202303)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.03.018

Progress in real-world research on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Ding Peng, Long Kunlan, Chen Jun, Zhang Song, Zhi Lijia, Wang Chunxia, Lin Huanhuan, Gao Peiyang

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: Gao Peiyang, Email: gaopy930@126.com

【Abstract】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) represents a critical clinical event that impacts patient prognosis and exacerbates socioeconomic burdens with the number of relevant real-world study (RWS) increasing annually. This article systematically reviews the literature on RWS in the field of AECOPD over the past five years, both domestically and internationally, analyzing aspects such as Western medical treatment strategies, traditional Chinese medicine (TCM) interventions, and prognostic factors. It highlights that persistent non-standardized application of Western medical therapies such as antibiotics, glucocorticoids, and bronchodilators; distinct advantages associated with TCM monotherapy and integrated TCM-Western medicine approaches; and patient-specific characteristics and comorbidities as core determinants of prognosis. Phenotypic stratification and predictive models based on biomarkers and machine learning have demonstrated utility in enhancing the precision of prognostic assessment. Future efforts should focus on conducting high-quality RWR remains imperative to advance precision diagnosis and treatment, facilitate digital technology translation, and standardize TCM research-ultimately enabling precise stratification and standardized management of AECOPD.

【Key words】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Real-world study; Traditional Chinese medicine treatment; Prognostic factor; Clinical phenotype; Predictive model

Fund program: Joint Research Project of the Talent Exchange Center of the National Administration of Traditional Chinese Medicine (CXZH202303)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.03.018

目前慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)已成为全球第三大死因,构成了严峻的公共卫生挑战^[1]。其中,COPD急性加重期(acute exacerbation of COPD, AECOPD)作为疾病进程中的关键节点,其特征为呼吸道症状急剧恶化并需额外医疗干预,不仅会加剧疾病进展、诱发共病、损害健康、增加病死风险,还会给社会带来沉重的经济负担^[2]。尽管随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)确立了当前诊疗指南的基石地位,但其严格的纳入与排除标准往往将高龄、多共病及病情复杂的真实患者遗漏,且标准化的干预措施难以完全复制临床实践中高度异质性的诊疗场

景,导致实施成本高且难度大。真实世界研究(real-world study, RWS)是基于真实诊疗环境,利用卫生信息系统、医保付费、公共数据库及可穿戴设备等来源的真实世界数据(real-world data, RWD),以人为中心、以数据为导向、以问题为驱动的临床研究范式^[3]。RWS突破了RCT的局限,不受纳入与排除标准的严格限制,且样本量通常较大(常为1 000例左右),能更全面地反映药物或治法在现实人群中的实际应用疗效;同时,得益于较长的随访时间,RWS能更多地采用以患者为中心的结局指标(如总生存期、生存质量),从而为临床决策提供更具指导意义的证据^[4]。

本综述旨在系统梳理近年来国内外相关文献,深度分析 RWS 在 AECOPD 中的最新成果、方法学及未来趋势,以期为临床实践与科研方向提供参考。

1 AECOPD 西医治疗方案的 RWS

1.1 抗菌药物治疗: 抗菌药物是 AECOPD 治疗的核心手段之一,主要用于控制细菌感染引发的炎症风暴。在临床常用的抗菌药物中,被称作呼吸喹诺酮的左氧氟沙星与莫西沙星,在 AECOPD 治疗中的有效性和安全性方面表现相近,两者均能有效降低降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)等感染相关指标,且不良反应发生率无显著差异,为临床抗菌药物选择提供了依据^[5]。而不同地区的 AECOPD 抗菌药物临床应用存在明显差异:意大利一项基于行政数据库的回顾性分析显示,2017 年 AECOPD 相关抗菌处方中,喹诺酮类处方占比最高(37.2%),其次是第三代头孢菌素(25.5%),该研究还强调了因使用抗菌药物后病情加重住院将显著增加综合医疗费用,凸显了 AECOPD 治疗的高昂社会经济成本^[6];印度 RWS 则推荐头孢泊肟酯作为 AECOPD 经验性治疗的首选药物之一,因该药对肺炎链球菌等常见致病菌活性较强,且作为“降阶”治疗方案,能帮助患者快速恢复、预防反复感染^[7]。然而,尽管各国指南建议仅在怀疑有细菌感染时使用该类药物,但在临床实践中,过度使用和不合理应用的现象仍普遍存在。一项基于 163 家医院、纳入 1 663 例 AECOPD 住院患者的 RWS 表明,抗菌药物的使用率高达 86.2%,显著高于细菌感染引发急性加重的理论比例(30%~50%)^[8]。另一项针对中国 AECOPD 患者的 RWS 显示,90.9% 的 AECOPD 住院患者被开具抗菌药物处方,但治疗方案往往缺乏病原学依据^[9],这种不规范用药不仅增加了患者经济负担,更可能加速细菌耐药性的产生。因此,虽然抗菌药物是 AECOPD 治疗的有力手段,但面对日益增长的耐药趋势,临床实践亟需从“经验性”转向“精准化治疗”。

1.2 糖皮质激素治疗: 糖皮质激素是 AECOPD 住院治疗的核心药物,但在临床实践中,其给药途径、剂量及疗程的选择仍存在差异。针对于此,多项 RWS 证实,雾化吸入型糖皮质激素(nebulized corticosteroids, NCS)可作为全身性糖皮质激素(systemic corticosteroids, SCS)的有效替代方案。其中,AECOPD 全国调查研究作为我国首个针对住院 AECOPD 患者的多中心非干预性研究,涵盖 22 个

省 43 家医院的 3 646 例患者,证实了 NCS 与 SCS 在减少插管率、出院时肺炎改善率、住院期间新发肺炎发生率及病死率方面比较差异无统计学意义,但在无呼吸衰竭的患者中,NCS 治疗可显著缩短患者住院时间,展现出一定的临床优势^[10]。此外,一项系统综述与荟萃分析指出,与 SCS 相比,NCS 对第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)的治疗效果更显著,同时还能有效降低高血糖、胃肠道不良反应等不良事件的发生风险^[11]。然而,针对特定人群的分层分析揭示了治疗反应的异质性:一项回顾性研究显示,住院期间接受雾化布地奈德治疗可显著降低 AECOPD 患者出院后 6 个月内的全因病死率,且这一生存获益在年龄 ≥ 65 岁、体质指数(body mass index, BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$ 及吸烟指数 > 40 包/年的患者中尤为突出;与此同时,SCS 治疗则可能更适合合并肺心病的 AECOPD 患者,能为该类患者带来更大获益^[12]。在卫生经济学方面,RWD 呈现出更为复杂的成本效益关系,一项回顾性研究显示,尽管雾化吸入布地奈德与静脉滴注甲泼尼龙的临床疗效相近,但受药物成本差异影响,静脉甲泼尼龙在短期内更经济^[13]。因此,基于上述 RWS 证据,未来 AECOPD 的激素治疗策略应不断优化诊疗方案和药物剂量。

1.3 支气管舒张剂与联合治疗: 支气管舒张剂可及时缓解 AECOPD 的症状,对预防急性加重至关重要。多项大样本的 RWS 证实,无论是升级为三联疗法还是启动长效单药治疗,尽早干预均能显著改善患者临床结局。重度 COPD 非干预研究表明,对于两种支气管扩张剂治疗后仍病情恶化的患者,升级为含丙酸倍氯米松/富马酸福莫特罗/格隆溴铵的超细颗粒单吸入器三联疗法(extra-fine single-inhaler triple therapy, efSITT)可带来显著获益,在为期 1 年的真实世界观察中,患者的急性加重率从基线的 100% 大幅降至 23.1%,同时 COPD 评估量表(COPD assessment test, CAT)显著改善,这证实了在真实临床环境中,efSITT 能有效控制难治性患者的症状并减少恶化风险^[14]。另一项基于美国 MarketScan 数据库的美国维持治疗的及时启动(prompt initiation of maintenance therapy in the US, PRIMUS)分析显示,住院后延迟启动三联疗法会显著增加患者后续恶化风险及医疗成本;具体而言,与 30 d 内及时启动治疗的患者相比,每延迟 30 d 启动治疗,后续恶化的风险比即时启动增加 1.13 倍,且医疗费用呈线性上

升趋势,凸显了“尽早启动”的重要性^[15]。上述两项研究与来自日本的一项回顾性队列研究结果相互印证,该研究显示,在 COPD 确诊后 30 d 内即启动长效支气管扩张剂治疗的快速治疗组首次急性加重发生时间显著延迟,年加重率也明显低于延迟治疗组,且这种获益在慢性支气管炎和肺气肿表型中均得到体现^[16]。此外,来自我国的 RWS 揭示甲基黄嘌呤(主要是茶碱类)治疗 AECOPD 在改善患者症状(CAT 评分)方面表现出有效性,且亚组分析提示高嗜酸性粒细胞血症患者可能从中获益更多^[17]。因此,基于 RWS 支持在 AECOPD 恢复期尽早升级或启动吸入性支气管扩张剂治疗以预防复发,但需结合药物可及性、患者表型及地区用药习惯进行个体化选择。

2 AECOPD 中医药干预的 RWS

2.1 中药汤剂与外治法:中医药在 AECOPD 的综合治疗中凭借多靶点、多途径的干预特点,展现出独特优势。多项回顾性队列研究及大样本登记数据分析证实,以“清热化痰、止咳平喘”为核心治法的中药方剂(如利金汤、清肺化痰汤、双金喘嗽方),针对 AECOPD 核心证候(痰热壅肺证、痰浊阻肺证等),不仅能有效降低中医证候积分、缓解咳嗽咳痰与呼吸困难等核心症状,还在改善凝血功能紊乱、调节免疫失衡方面发挥协同作用^[18-21]。在诊疗规律方面, RWD 显示 AECOPD 患者常见的中医证候为痰热壅肺证(44.05%)、痰浊阻肺证(36.01%)和肺肾气虚证(16.96%),病位核心在肺,病性多涉及痰、热、气虚等证素,临床用药以化痰止咳平喘药、补虚药、清热药为主,中西医结合方案可使激素非吸入剂使用率降低约 52%,且安全性良好^[22]。止咳化痰平喘类中成药(其中清热化痰剂应用占比达 77.2%)与支气管扩张剂、抗菌药物和糖皮质激素等常规药物联用,可降低 30 d 内因急性加重再入院率和缩短住院时长,且这种获益在高炎症状态-高凝-贫血型、贫血-全身性缺氧-肝细胞损伤型患者中更为突出^[18]。中医外治法在 AECOPD 治疗中也展现出良好前景。如针对 AECOPD 痰热壅肺证的临床研究表明,在常规西医治疗基础上加用化痰清热活血方膏摩疗法,可显著改善患者中医证候评分、CAT 评分及炎症指标,为临床提供了更多元的治疗选择^[23]。此外,穴位敷贴、耳针和雷火灸等外治法亦被广泛应用^[20]。综上, RWS 充分证实中医药通过内服外用相结合的个体化治疗模式,在改善 AECOPD 患者

症状、优化治疗方案、降低不良结局风险方面有一定价值,且基于证候分型与临床表型的个体化治疗模式,为提升临床疗效、改善临床预后提供了有力证据。

2.2 中药注射液治疗:近年来,多项大规模 RWS 证实中药注射液(如喜炎平、痰热清)联合西医标准治疗可显著改善 AECOPD 患者的临床预后,尤其在缩短病程、减少抗菌药物暴露及降低重症风险方面展现出独特优势。丛晓东等^[24]开展的一项多中心回顾性队列研究显示,喜炎平注射液联合抗菌药物治疗 AECOPD 时,患者临床症状完全消失的中位时间从 10 d 缩短至 7 d,静脉抗菌药物使用中位疗程由 10 d 减少至 8 d,同时患者呼吸困难评分及血气指标得到显著改善,且不良事件发生率仅为 1.9%,安全性得到充分保障。另一项研究(纳入 4 135 例患者)聚焦于痰热清注射液,发现其在频繁急性加重亚组中疗效尤为突出,能显著降低出院时 CAT 评分,并将重症监护病房(intensive care unit, ICU)入住率从 2.6% 大幅降至 0.8%,同时缩短住院时间;亚组分析进一步表明,对于入院时病情较重〔AECOPD 护理人员评估方案(paramedic evaluation for AECOPD, PEACE) > 7〕或具有典型“痰热壅肺”证候的患者,痰热清的获益更为明显^[25]。此外,针对痰热清的临床观察结合网络药理学研究也佐证了其在抑制炎症反应、改善中医证候积分及缩短住院时间方面的有效性,并揭示其可能通过调控白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等关键炎症通路发挥多靶点协同治疗作用^[26]。因此, RWS 有力支持了中药注射液作为 AECOPD 辅助治疗的安全性及有效性,特别是在快速缓解症状及改善急性加重患者预后方面具有重要的临床价值。

3 AECOPD 预后影响因素的 RWS

3.1 患者自身特征与共病:AECOPD 患者的自身特征与共病状态是影响疾病预后的核心因素, RWS 已明确其多元作用机制与临床关联。在患者自身特征方面,年龄是公认的关键预后因素,老年患者(尤其是 ≥65 岁人群)因身体机能衰退、免疫抵抗能力下降,不良预后风险显著升高。一项纳入 1 356 例老年 AECOPD 患者的 RWS 显示, 25.0% 的患者存在衰弱状态,而衰弱是院内死亡的独立危险因素〔风险比(hazard ratio, HR) = 1.83, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 1.14 ~ 2.94〕,其作用

机制可能通过 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白蛋白(albumin, Alb)介导,揭示了炎症与营养状态在预后中的中介作用^[27]。性别与吸烟状态同样影响疾病进展,研究表明,AECOPD 住院患者中男性占比高达 78.8%,吸烟(当前或既往吸烟占比 67.8%)作为主要危险因素,可通过加重气道炎症、加速肺功能衰退增加急性加重风险,且吸烟强度与疾病严重程度呈剂量反应关系^[9]。一项纳入 7 868 例 COPD 患者的回顾性队列研究显示,与不吸烟患者相比,当前吸烟患者及戒烟时长 ≤ 20 年的既往吸烟者,3 年内 AECOPD 再入院发生率显著升高,其中戒烟 11~20 年者的调整发病率(incidence rate ratio, IRR)最高(2.17, 95%CI 为 1.57~3.00),且医疗成本显著增加^[28]。因此,长期戒烟和营养状态对于 AECOPD 的管理至关重要,尤其是针对年轻患者。

共病是 AECOPD 患者自身特征中影响预后的关键因素,心血管、代谢和肾脏等多系统共病与 AECOPD 形成恶性循环,不仅增加急性加重的复发风险,还显著提升心血管死亡和全因死亡风险,且共病的严重程度与既往急性加重的频次、严重程度呈正相关^[29]。一项 RWS 揭示,冠心病作为 AECOPD 重要的心血管共病,其患病率达 17.0%,且女性高于男性(19.5% 比 16.3%),男性合并冠心病者更易出现心功能不全、ICU 入院率升高,且住院时长(中位数 10.0 d 比 9.0 d)与医疗费用显著增加^[30]。此外, AECOPD 与心血管事件风险呈时间依赖性升高,中度/重度加重后 1~7 d 内严重心血管事件风险最高($HR=10.10$, 95%CI 为 9.29~10.97),且该风险在加重后 1 年仍持续升高($HR=1.65$, 95%CI 为 1.49~1.82),提示临床需关注全程心血管风险防控^[31]。因此,在 AECOPD 的临床管理中,需早期识别患者的共病状态,实施 AECOPD 与共病的联合管理模式,才能有效降低不良预后风险。

3.2 临床表型与预测模型构建: AECOPD 具有显著的异质性, RWS 证实了基于生物标志物和临床特征的表型分层及预测模型构建对于改善患者预后的重要性。在生物标志物表型方面,嗜酸性粒细胞计数的预测价值受吸烟状态影响:仅在吸烟史患者中,嗜酸性粒细胞计数 $\geq 2\%$ 与较短的住院时间、较低的糖皮质激素用量及更好的治疗反应相关,而在非吸烟者中该关联不显著,且其与 30 d 再入院或死亡风险无直接联系^[30]。真菌感染表型同样关键, AECOPD 患者下呼吸道标本中曲霉菌的分离多提示

肺曲霉病而非定植,患者有更高的院内及 180 d 病死率,累积系统性激素剂量 >700 mg 和入院时呼吸衰竭是其死亡的独立危险因素,早期抗真菌治疗可显著改善生存率^[32]。在预测模型构建上,机器学习算法展现出优于传统统计方法的效能。针对合并高血压的 AECOPD 患者,自适应增强模型(adaptive boosting, AdaBoost)利用既往住院次数、PCT、凝血指标〔国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、D-二聚体〕及低蛋白血症等特征,实现了高准确度〔受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operator characteristic curve, AUC)=0.884〕的 1 年再入院风险预测,揭示了高凝状态和营养状况的关键作用^[33]。此外,堆叠集成学习模型(Stacking)通过整合 II 型呼吸衰竭、结构性肺病、Charlson 共病指数及 Alb/红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)比值等多维数据,有效识别了频繁加重表型,非线性分析进一步阐明了营养不良、炎症与缺氧之间的协同致病机制^[34]。在干预策略上,基于电子健康记录的 RWD 显示,包含症状监测与活动量追踪的电子健康项目〔如 Emma COPD 项目(Emma COPD program, EmmaCOPD)〕能显著降低高风险患者的急性加重频率,缩短住院时间^[35]。针对需无创通气(non-invasive ventilation, NIV)的重症患者,无创通气结局评分(noninvasive ventilation outcomes score, NIVO 评分)虽在我国人群中表现出可接受的区分度(AUC=0.657),但研究亦识别出高龄、低舒张压、意识障碍、贫血及高尿素氮为独立的院内死亡预测因子,提示未来模型需结合特定人群特征进行优化^[36]。

4 未来研究方向

未来研究应聚焦以下方向:一是开展高质量、多中心、前瞻性的 RWS,进一步验证现有治疗方案的疗效和安全性,助力临床诊疗策略的优化;二是加强临床表型研究,结合多组学技术(基因组学、转录组学、代谢组学等),深入探索 AECOPD 的异质性机制,开发针对个体化的精准诊疗方案;三是完善疾病预测模型,纳入更多客观指标和新型生物标志物,提高模型的预测效能和临床实用性;四是推动数字健康技术的临床转化,开展大规模、长期的 RWS,验证可穿戴设备、远程监测等技术在 AECOPD 疾病管理中的效果;五是加强中医药的 RWS,明确中成药的优势人群和作用机制,提高中

医药治疗的科学性和规范性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2024, 403 (10440): 2100–2132. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2.
- [2] MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact [J]. *Respirology*, 2021, 26 (6): 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041.
- [3] 李若琪, 段文慧, 王东, 等. 真实世界研究的伦理考虑及在中医临床中的思考 [J]. *科技导报*, 2024, 42 (21): 163–169. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2024.05.00477.
- [4] 王诗淳, 李红艳, 马文昊, 等. 基于中国临床试验注册中心的真实世界研究现状分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23 (1): 75–79. DOI: 10.7507/1672-2531.202207081.
- [5] 思璐, 陈桂荣, 黄梅, 等. 左氧氟沙星和莫西沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者有效性和安全性的真实世界研究 [J]. *临床医学研究与实践*, 2026, 11 (5): 33–37. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202605009.
- [6] Calabria S, Dondi L, Ronconi G, et al. Acute lower respiratory infections: real-world evidence of antibiotic prescription pattern and costs from a large administrative Italian database [J]. *Fam Pract*, 2022, 39 (4): 669–677. DOI: 10.1093/fampra/cmac002.
- [7] Talwar D, Vora A, Tarke C, et al. What makes cefpodoxime an empiric drug of choice to treat lower respiratory tract infections, including acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, in the real-world setting in India? [J]. *J Assoc Physicians India*, 2025, 73 (10): e55–e59. DOI: 10.59556/japi.73.1181.
- [8] Ma YM, Huang K, Liang C, et al. Real-world antibiotic use in treating acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in China: evidence from the ACURE study [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 649884. DOI: 10.3389/fphar.2021.649884.
- [9] Liang C, Mao XH, Niu HT, et al. Characteristics, management and in-hospital clinical outcomes among inpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China: results from the phase I data of ACURE Study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 451–465. DOI: 10.2147/COPD.S281957.
- [10] Chen YH, Liu Y, Zhang J, et al. Comparison of the clinical outcomes between nebulized and systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbation of COPD in China (CONTAIN study): a post hoc analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 2343–2353. DOI: 10.2147/COPD.S255475.
- [11] Hu HS, Wang Z, Zhao LM, et al. Nebulized corticosteroids versus systemic corticosteroids for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis comparing the benefits and harms reported by observational studies and randomized controlled trials [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 966637. DOI: 10.3389/fphar.2022.966637.
- [12] Zhao ZQ, Xiong RY, Cui YN, et al. Efficacy of nebulized budesonide and systemic corticosteroids during hospitalization on all-cause mortality in AECOPD patients: a real-world study [J]. *Lung*, 2025, 203 (1): 30. DOI: 10.1007/s00408-024-00784-1.
- [13] Gu YL, Sun ZX, Sun Y, et al. A real-world cost-effectiveness analysis of nebulized budesonide and intravenous methylprednisolone in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 892526. DOI: 10.3389/fphar.2022.892526.
- [14] Kosmas E, Bartzikak K, Loukides S, et al. The impact of stepping up treatment from LABA/LAMA to extrafine single inhaler triple therapy on exacerbations of Greek patients with chronic obstructive pulmonary disease: the IMPROVE study [J]. *Respir Med*, 2026, 253: 108682. DOI: 10.1016/j.rmed.2026.108682.
- [15] Evans KA, Pollack M, Portillo E, et al. Prompt initiation of triple therapy following hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in the United States: an analysis of the PRIMUS study [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2022, 28 (12): 1366–1377. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.12.1366.
- [16] Yamada H, Matsumoto I, Makita N, et al. Effect of timing of bronchodilator therapy initiation on exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study [J]. *Respir Res*, 2022, 23 (1): 255. DOI: 10.1186/s12931-022-02184-6.
- [17] Zhan ZJ, Ma YM, Huang K, et al. Methylxanthine treatment in patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China: a real-world study using propensity score matching analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 802123. DOI: 10.3389/fphar.2022.802123.
- [18] 景城阳. 化痰止咳平喘类中成药治疗 AECOPD 临床优势表型识别及分类模型构建研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2025.
- [19] 何飘燕. 基于真实世界双金喘嗽方治疗 AECOPD 的回顾性队列研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2024.
- [20] 何慧丽. 真实世界中中药干预慢性阻塞性肺疾病急性加重期住院患者的疗效分析 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2024.
- [21] 杨佳. 基于倾向性评分匹配法评价真实世界清热化痰法对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热郁肺型患者的疗效 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2019.
- [22] 王宗耀. 基于真实世界中中西医结合治疗 COPD 肺功能疗效指标评价 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [23] 孔维鑫. 化痰清热活血方膏摩辅助治疗 AECOPD 痰热瘀肺证的疗效观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [24] 丛晓东, 徐玉辉, 王至婉, 等. 喜炎平注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重症状及抗生素疗程的影响: 一项真实世界回顾性, 多中心队列研究 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2026-01-28. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=Mkd1fMAW0tVrXuZ59v2AkE9G2108Qy-OnGRReEz6mH2bEc2U0pyYzacQ7U0NBX4GoFNXMyMDqimZPfrUrZYe9BhOUAtvZSlf3Zj34tFBRzA1A9i6pY2MTB_104ZN7110Ydl2DL7dpSuZzo2LK-XcVDWCKC6K00KHNRfvxHTLftH22pJxCwQ==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- [25] Fan GH, Wang DY, Wu SN, et al. Better response to Tanreqing injection in frequent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) patients—real-world evidence from a nationwide registry (ACURE) study [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1118143. DOI: 10.3389/fphar.2023.1118143.
- [26] 任泓沁. 痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效观察及网络药理学研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2024.
- [27] Li L, Wang L, Zhang L, et al. Frailty and in-hospital mortality in older patients with acute exacerbation of COPD: a real-world prospective cohort study [J]. *Respir Med*, 2024, 228: 107663. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107663.
- [28] Li JC, Su J, Tong ZH, et al. Impact of smoking cessation duration on exacerbation readmission frequency and hospitalization costs in COPD—Beijing Municipality, China, 2013–2021 [J]. *China CDC Wkly*, 2025, 7 (22): 766–770. DOI: 10.46234/ccdcw2025.126.
- [29] Simão P, Fernandes AL, Ponte C, et al. Exacerbation history as a predictor of future exacerbations and mortality in COPD patients: a real-world study from a Portuguese integrated care health unit 2013–2018 [J]. *Pulmonology*, 2026, 32 (1): 2629617. DOI: 10.1080/25310429.2026.2629617.
- [30] Cui YN, Zhan ZJ, Ma YM, et al. Clinical and economic burden of comorbid coronary artery disease in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: sex differences in a nationwide cohort study [J]. *Respir Res*, 2022, 23 (1): 28. DOI: 10.1186/s12931-022-01945-7.
- [31] Santos S, Manito N, Sánchez-Covisa J, et al. Risk of severe cardiovascular events following COPD exacerbations: results from the EXACOS-CV study in Spain [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2025, 78 (2): 138–150. DOI: 10.1016/j.rec.2024.06.003.
- [32] Gu Y, Ye XP, Wang Y, et al. Clinical features and prognostic analysis of patients with *Aspergillus* isolation during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21 (1): 69. DOI: 10.1186/s12890-021-01427-4.
- [33] Zhang XX, He ML, Zhang JY, et al. An interpretable AdaBoost model for 1-year readmission risk prediction in AECOPD patients with hypertension [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2026, 21: 557298. DOI: 10.2147/COPD.S557298.
- [34] Peng HB, Zhou YM, Lu SJ, et al. Predicting the frequent exacerbator phenotype in COPD: development and validation of a multicenter real-world prediction model [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2025, 25 (1): 443. DOI: 10.1186/s12911-025-03281-4.
- [35] van Buul AR, Derksen C, Hoedemaker O, et al. eHealth program to reduce hospitalizations due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: retrospective study [J]. *JMIR Form Res*, 2021, 5 (3): e24726. DOI: 10.2196/24726.
- [36] Zhang JR, Yi Q, Zhou C, et al. Risk factors of in-hospital mortality and discriminating capacity of NIV score in exacerbations of COPD requiring noninvasive ventilation [J]. *Chron Respir Dis*, 2024, 21: 14799731241249474. DOI: 10.1177/14799731241249474.

(收稿日期: 2026-03-19)

(责任编辑: 邸美仙)