

聚焦 GOLD2019 三大争议

气流受限 外周血嗜酸细胞 慢阻肺加重定义

▲北京大学第三医院呼吸与危重症医学科 陈亚红



慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议（GOLD）具有一个由顶尖多学科医学专家组成的国际网络，其中很多学者早已对本国慢阻肺病因和流行病学特点进行研究，采用创新的方法推广慢阻肺管理策略并加以执行。GOLD 报告已被全世界医务工作者视为一个“策略性文件”和工具。GOLD 2019 报告是对 GOLD 2017 的第 2 次修改，新增了 2017 年 1 月至 2018 年 7 月发表的力作，最重要的改变是在慢阻肺稳定期章节增加了慢阻肺初始药物治疗方案和随访期药物调整策略，并强调了嗜酸细胞作为慢阻肺患者吸入激素获益的生物标志物，但其中仍有三个争议问题值得讨论。

争议一

气流受限是否是慢阻肺诊治所必需？

肺功能出现持续气流受限是诊断慢阻肺所必需。但研究发现无气流受限的吸烟者也存在呼吸道症状，生活质量受到影响，并出现急性加重样事件。有学者推荐用“慢阻肺前期”来定义，目前尚有争议。

GOLD 2001-2006 曾将此类人群划分为 GOLD 0 期，也有学者称这部分人群为“早期慢阻肺”，但对于早期慢阻肺的定义国内外意见并不统一。

2016 年，美国胸科学会（ATS）就 GOLD

0 期是否应纳入慢阻肺分期进行了学术探讨。持肯定意见方认为将 GOLD 0 期归并入慢阻肺分期势在必行。而持异议者指出，慢阻肺不应该包括 GOLD 0 期。

随着对慢阻肺研究的深入，逐渐认识到慢阻肺的异质性。GOLD 2011 将慢阻肺由过去单一的仅依据肺功能气流受限严重程度进行评估改为依据症状、肺功能、急性加重风险进行综合评估。GOLD 2017 病情评估则将肺功能从急性加重风险评估中去掉，

仅依据症状及急性加重频率来进行综合评估，指导个体化治疗。此外，国内外学者对于早期慢阻肺定义的差别也说明需要进一步的研究。

慢阻肺的诊断和治疗前移，是慢阻肺防控的突破。单一肺功能检测手段对慢阻肺的诊断远远不够，如何全面的诊断、评估慢阻肺，药物干预对 GOLD 0 期的临床意义如何？在原有 GOLD 0 期定义的基础上丰富其内容，可能更具有临床价值，当然这需要更多的研究。

争议二

外周血嗜酸细胞能否作为慢阻肺的生物标志物？

GOLD 2017 年起增加了嗜酸细胞作为预测急性加重发生的生物标志，指导慢阻肺稳定期吸入激素的个体化治疗，但更多的研究是基于事后分析，缺乏前瞻性研究，不能在临床实践中推广应用。

2018 年 ATS 年会的热门议题就是论证“嗜酸细胞能否作为慢阻肺的生物标志”，尽管研究结论各有不同甚至相左。认可方表示外周血嗜酸细胞可以预测稳定期慢阻肺对吸入糖皮质激素的反应，预测全身糖皮质激素对慢阻肺急性加重的治疗反应，在慢阻肺治疗中起到生物靶点作用，同时外周血嗜酸细胞与痰嗜

酸细胞具有相关性。

反对意见主要是关于外周血嗜酸细胞在激素治疗和肺功能的预测作用，认为其与痰嗜酸细胞的相关性并没有想象中的好，作为生物标志物的界值选择存在争议。

尽管外周血嗜酸细胞作为慢阻肺的生物标志物仍有争议，但是越来越多前瞻性临床试验、临床数据事后分析和对单克隆抗体的研究表明，嗜酸细胞有助于管理临床决策，用于预测慢阻肺急性加重的发生风险、住院时间、死亡率以及对激素治疗的反应，据此对患者进行个体化管理。

而旨在抑制慢阻肺患者中嗜酸细胞炎症的

研究则显示，嗜酸细胞在慢阻肺的发病机制中发挥重要作用，但机制尚未充分了解。嗜酸细胞作为生物标志物至少在研究层面具有足够的相关性、有效性和可重复性。因此，需要更多的关于嗜酸细胞作为生物标志物的前瞻性临床研究和事后分析结果，这对于了解慢阻肺发病机制，推进个体化药物治疗和精准医学发展，提高慢阻肺患者的预后、减轻经济负担具有积极意义。

嗜酸细胞存在较大的变异性，尤其是高水平时重复性差，低水平时重复性还可以接受。需要进一步明确嗜酸细胞在中国人的分布、界值及指导意义。

争议三

慢阻肺急性加重的定义是否需要修改？

GOLD 2019 将慢阻肺急性加重定义为“呼吸症状急性恶化需要额外治疗”，与 GOLD 2018 相同。

慢阻肺急性加重是慢阻肺病程中的重要事件，严重影响患者生活质量，是加重医疗负担和导致患者死亡的主要因素。临床医生需要识别慢阻肺急性加重高风险人群并给予个体化治疗和规范化管理。目前慢阻肺急性加重的定义和诊断均为临床症状的描述，缺乏量化指标，会造成漏诊和误诊。约 50% 的急性加重未报告给医生进行治疗，这些事件虽然持续时间短，但也会对健康状况造成显著影响。

目前可以采用基于症状和基于事件的方法来定义慢阻肺急性加重，二者各有优缺点，国内外学者

对慢阻肺急性加重的定义是否要加入客观指标进行了长期的研究和探讨。

2018 年 ATS 肯定方认为慢阻肺急性加重具有异质性，目前的定义具有主观性，客观的生物标志有助于识别慢阻肺急性加重，提出了未来重新定义慢阻肺急性加重的可能方法。非议者则提出早在 200 年前，就记载了呼吸道症状加重的定义，从 GOLD 面世至今并未发生太大的更改，尽管有些学者认为其概念需要更新，但就目前情况来看，这一概念仍有其存续的魅力。临床指标预测慢阻肺急性加重要优于生物标志，可以停止寻找生物标志物来预测急性加重频率。来自各方的声音均认为慢阻肺急性加重定义

的修改仍需要大量的研究。

在临床实践中，如何早期识别慢阻肺急性加重具有重要的临床意义，需开发能够帮助临床医生尤其适用于基层医院的慢阻肺急性加重识别工具。目前已有的工具包括 EXACT-PRO、CAT、BCSS 评分等。

国内开展的全国多中心研究正在开发用于社区医院在有呼吸系统症状患者中识别慢阻肺急性加重的工具。科技部十三五重大慢病专项“慢阻肺急性加重预警与救治体系构建研究”将有助于建立慢阻肺急性加重的预警模型。应该对慢阻肺患者进行教育，使其了解急性加重症状，什么时间应该寻求专业医师的帮助，在早期给予干预，从而避免急性加重进一步恶化。

双支扩剂思合华能倍乐登陆中国

医师报讯（融媒体记者 黄玲玲）慢阻肺是中国第三大慢性疾病，有近 1 亿患者。虽然在过去的十几年中已有多款治疗慢阻肺的药物面世，但在该疾病领域仍面临巨大的未被满足的医疗需求，如部分患者的症状未能得到有效的控制、仍然面临急性加重的风险等。

日前，在 2019 慢阻肺合领论坛上，钟南山院士指出，慢阻肺的诊治要趁早，慢阻肺患者通过长期、规范的治疗可以有效控制症状、维持较高的生活质量。

联合支气管扩张剂（双支扩），如噻托溴铵/奥达特罗软雾吸入剂（思合华®能倍乐®）的上市为慢阻肺患者带来了全新的治疗选择，为呼吸科医生提供了对抗慢阻肺的有力武器。

“慢阻肺治疗在中国的现状不容乐观，有待进一步规范。”钟南山院士举例说，对于症状较轻的早期患者，若普遍使用吸入糖皮质激素（ICS）类药物进行治疗，治疗的获益低而风险高，不是一个最优的选择。大量临床研究的结果显示，在慢阻肺治疗中，无论是单药，还是联合治疗，支气管扩张剂（支扩剂）都更优于 ICS。

钟南山院士指出，早诊早治、合理应用 ICS、及早使用支扩剂，是中国慢阻肺规范治疗的未来发展趋势。

最新 GOLD 指南明确指出，在预防慢阻肺急性加重方面，支扩剂联合用药比支扩剂单药治疗更有效。



钟南山 院士

双支扩思合华®能倍乐®是在噻托溴铵（思力华®）的基础上研发得出的思合华®在噻托溴铵基础上加入了全新长效 β_2 受体激动剂—奥达特罗，两种药物可实现机制互补，协同增效，进一步改善慢阻肺的气流受限，从而帮助患者更顺畅的呼吸。

关联阅读
扫一扫
阅读全文