



慢性阻塞性肺疾病：定义、临床表现、诊断和分期

Authors: MeiLan King Han, MD, MS, Mark T Dransfield, MD, Fernando J Martinez, MD, MS

Section Editor: James K Stoller, MD, MS

Deputy Editor: Helen Hollingsworth, MD

翻译: 叶俏, 主任医师, 教授

译审: 李海潮, 主任医师, 教授

Contributor Disclosures

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](#)而更新。

文献评审有效期至: 2018-11. | 专题最后更新日期: 2018-05-14.

引言 — 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限为特点的常见呼吸系统疾病[1,2]。人群患病率在5%以上,且该病的并发症发病率和死亡率高[3,4]。COPD是美国排名第3位的死因,每年造成120,000多人死亡[5]。由于COPD患病率高且为慢性病程,患者频繁就诊、频繁因急性加重而住院,并需要长期治疗(如辅助供氧治疗、药物治疗),因此使用了大量医疗资源[1]。

建立COPD的正确诊断非常重要,因为恰当的治疗能够减轻症状(尤其是呼吸困难)、降低加重的频率和严重程度、改善健康状况、改善运动能力并延长生存期[6]。因为当前吸烟者和曾吸烟者还面临一些其他医学问题(其治疗非常不同)的风险,所以在没有得到恰当的评估和诊断的情况下,不应将呼吸系统症状归因于COPD。

该专题将讨论COPD的定义、临床表现、诊断性评估和分级。COPD的危险因素、自然病程、预后和治疗见其他专题。(参见[“慢性阻塞性肺疾病:危险因素和降低风险”](#)和[“慢性阻塞性肺疾病的预后因素及共存疾病”](#)和[“稳定期慢性阻塞性肺疾病的处理”](#)和[“慢性阻塞性肺疾病急性加重的处理”](#))

定义 — COPD及其亚型(肺气肿、慢性支气管炎、慢性阻塞性哮喘)的定义,以及其与导致气流受限的密切相关疾病之间的相互关系,是理解一系列患者临床表现的基础。

COPD患者的数种特征能识别出具有不同预后和/或治疗反应的个体。目前尚不明确这些特征是否可识别出COPD的不同“表型”或反映出疾病严重程度[7]。然而,评估这些特征有助于指导临床处理,目前推荐将其用于患者分类[8,9]。(参见下文“分期”)

COPD — 慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)是由美国国家心脏、肺和血液研究所(National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)共同发起的一个项目,其对COPD的定义如下[8]:

“COPD是一种常见的可预防和治疗的疾病,以持续性呼吸系统症状和气流受限为特征,其是由通常由显著暴露于有害颗粒或气体引起的气道和/或肺泡异常导致的。COPD的长期气流受限特征是由小气道疾病(如阻塞性毛细支气管炎)和肺实质破坏(肺气肿)混合导致的,这两种因素的相对促进作用因人而异。慢性炎症可引起结构改变、小气道狭窄及肺实质破坏。小气道丢失可促进气流受限和黏液纤毛功能障碍,而后者是该病的特征性表现。”

慢性支气管炎 — 慢性支气管炎定义为连续2年每年慢性咳痰3个月,并排除了慢性咳嗽的其他病因(如,支气管扩张)

[8]。慢性支气管炎可能在气流受限之前或之后出现[8,10,11]。尽管上述症状持续时间选择有一定随意性，但该定义已被许多研究所采用。即使没有气流阻塞，吸烟者也可能在早至36岁时就出现慢性支气管炎的症状，并且这些症状与加重事件发生率更高相关[12]。与从不吸烟者相比，当前吸烟者和既往吸烟者气道黏液的浓度升高(MUC5AC和MUC5B)；与GOLD分期(表 1)相似但没有慢性支气管炎症状的患者相比，有症状的患者黏液浓度也升高[13]。

肺气肿 — 肺气肿是描述有时与COPD有关的某些结构改变的病理学术语。这些改变包括：终末细支气管远端的气腔永久性异常扩张，伴气腔壁破坏，无明显纤维化(即无肉眼可见的纤维化)[14]。排除明显纤维化是为了区分肺气肿所致的肺泡破坏和间质性肺炎所致的肺泡破坏。然而，许多研究发现轻度COPD患者的肺组织中胶原增加，提示纤维化可能是肺气肿的一部分[15,16]。虽然肺气肿可出现在无气流阻塞的个体中，但在中度或重度气流阻塞的患者中更为常见[8,17-19]。

肺气肿的各种亚型(如近端腺泡型、全小叶型与远端腺泡型)详见下文。(参见下文‘病理学’)

哮喘 — 全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)对哮喘的定义为：“哮喘是多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。慢性炎症与引起反复发作的喘鸣、呼吸急促、胸闷和咳嗽(特别是在夜间或清晨出现)的气道反应性有关。这些发作通常与肺内广泛但不一致的气流阻塞有关，这种气流阻塞常常自行缓解或经治疗缓解[20]。”

哮喘、慢性支气管炎和肺气肿之间的相互关系 — COPD的早期定义区分了不同类型(即慢性支气管炎、肺气肿和哮喘)，目前的定义未纳入这种区别[21-23]。然而，个体患者可出现一系列COPD的表现及相关病程，故理解COPD的亚型(如图所示)(图 1)有助于其诊断。COPD不同亚型相互关系的要点包括：

- 气流阻塞完全可逆的哮喘患者不属于COPD(图中子集9)。
- 气流阻塞不能完全缓解的哮喘患者被认为有COPD(图中子集6、7、8)。这类COPD患者的病因和发病机制可能与慢性支气管炎或肺气肿患者不同。
- 有气流阻塞的慢性支气管炎和肺气肿常同时发生(图中子集5)[24]。这些患者中部分人也可能有哮喘(图中子集8)。
- 哮喘患者可自发出现慢性咳痰，或由于暴露于有害物质(如香烟烟雾、变应原)而出现慢性咳痰。这类患者通常被称为喘息性支气管炎患者，尽管该术语还未被临床实践指南正式认可(图中子集6)。
- 只有出现气流阻塞的慢性支气管炎和/或肺气肿患者才被认为是COPD(图中子集1、2、11)[25,26]。
- 由病因已知或有特定病理表现的疾病(如囊性纤维化、支气管扩张症、闭塞性细支气管炎)引起的气流阻塞患者不属于COPD(图中子集10)。但是，这些排除诊断的界定较宽松[27]。

哮喘-COPD重叠 — 与不同类型COPD之间存在显著重叠这一观念一致，许多患者的支气管炎症同时具有哮喘和慢性支气管炎/肺气肿的特点[8,28-30]。同样地，即使同一类型的COPD患者，支气管炎症的性质也有很大差别。认识到这一重叠后，GOLD和GINA共同发布了一项关于哮喘、COPD和哮喘-COPD重叠综合征[(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)，也称为哮喘-COPD重叠(asthma-COPD overlap, ACO)]的共识声明[31]；这一共识声明将该重叠描述为“特征为持续性气流受限且存在通常与哮喘相关的若干特征和通常与COPD相关的若干特征。因此，在临床实践中，ACOS是通过哮喘和COPD共有的特征识别出的。”

还需要关于该重叠的进一步研究，以明确应如何为这类患者订制治疗流程[29]。例如，抗IL-5或抗IL-5受体的单克隆抗体能消耗血液和痰液中的嗜酸性粒细胞，痰液嗜酸性粒细胞增多的患者在接受这些单克隆抗体治疗后肺功能可改

慢性阻塞性肺疾病：定义、临床表现、诊断和分期

善[32,33]。正在进一步研究这类药物。同样，有文献提示，存在或不^{存在}循环嗜酸性粒细胞增多的患者对吸入性糖皮质激素的反应有差异[34,35]。(参见“[稳定期慢性阻塞性肺疾病的处理](#)”，[关于‘未来方向’一节](#))

病理学 — COPD的主要病理改变在气道，但也可见于肺实质和肺血管。个体患者的病理改变模式取决于基础疾病[如慢性支气管炎、肺气肿、 α -1抗胰蛋白酶(alpha-1 antitrypsin, AAT)缺乏]及疾病严重程度，可能还取决于个体易感性[8]。虽然X线摄影方法没有组织学分辨率，但高分辨率计算机断层扫描(computed tomography, CT)可评估肺实质[36]、气道[37]和肺血管[38]。

- **气道**—COPD中的气道异常包括慢性炎症、杯状细胞数量增多、黏液腺增生、纤维化、小气道狭窄及数量减少，以及肺气肿中肺泡壁破坏造成的栓系丢失导致的气道塌陷[17]。在黏液高分泌的慢性支气管炎患者中，通常可见杯状细胞数量增多与黏膜下腺增大。慢性支气管炎和肺气肿的慢性炎症特点为气道中存在CD8+T-淋巴细胞、中性粒细胞、CD68+单核细胞/巨噬细胞(图片1)[39-43]。相比之下，哮喘中支气管炎的特点为存在CD4+ T淋巴细胞和嗜酸性粒细胞，以及IL-4与IL-5水平升高[28,44,45]。尽管这些范例在概念上有帮助，但它们不具有诊断意义，且存在重叠。例如，可能会有一部分哮喘患者会进展至发生COPD。
- **肺实质**—肺气肿可累及终末细支气管远端的结构，包括呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊及肺泡，统称为腺泡。这些结构与相关的毛细血管和间质一起组成肺实质腺泡中受永久性扩张或破坏所累及的部位决定了肺气肿的亚型。
 - 近端腺泡型(也称为小叶中央型)肺气肿是指位于腺泡中央的呼吸性细支气管异常扩张或破坏，通常与吸烟有关，也可见于煤工的尘肺。
 - 全小叶型肺气肿是指腺泡所有部分的扩大或破坏。弥漫性全小叶型肺气肿最常与AAT缺乏有关，但在吸烟者中也可与近端肺气肿同时出现。(参见“ [\$\alpha\$ -1抗胰蛋白酶缺乏症的临床表现、诊断与自然病程](#)”)
 - 远端腺泡型(也称为间隔旁型)肺气肿主要累及肺泡管。远端腺泡型肺气肿可单独发生或与近端腺泡型肺气肿和全小叶型肺气肿同时出现。年轻成人中孤立的远端腺泡型肺气肿通常与自发性气胸有关。(参见“[成人原发性自发性气胸](#)”)
- **肺血管**—肺血管的改变包括慢性缺氧性肺小动脉血管收缩所致的内膜增生和平滑肌肥大/增生[46]。肺气肿所致肺泡破坏可引起相应区域的肺毛细血管床面积减小，以及远端血管修剪(pruning)，这可通过放射影像学检查发现[38]。

临床特征

吸烟与吸入暴露史 — COPD最重要的危险因素是吸烟。被动吸烟和生物质燃料使用等其他暴露也发挥作用[8,47,48]。

吸烟量和持续时间是疾病严重程度的促成因素。因此，确定患者吸烟的包年数(即每日吸烟包数乘以吸烟年数)是评估疑似COPD患者的一个关键步骤，因为美国的大多数(约80%)COPD患者都有吸烟史[49,50]。吸烟史应包括开始吸烟的年龄和戒烟的年龄，因为患者可能会低估他们吸烟的年数。吸烟到一定程度时，几乎所有吸烟者都可检测出肺功能下降[6]。虽然研究显示吸烟与肺功能有一个总体“剂量反应曲线”，但一些包年数较少的个体可以出现严重的疾病，而其他一些人尽管包年数很大但症状很轻或无症状[6]。

引起COPD的吸烟持续时间/强度的确切阈值因人而异。在没有遗传/环境/职业易感因素的情况下，吸烟量少于10-15包年不太可能发生COPD。另一方面，预测哪些成人肺量计检查会出现气流阻塞的最佳单一变量是吸烟量大于40包

慢性阻塞性肺疾病：定义、临床表现、诊断和分期

年的吸烟史[阳性似然比(likelihood ratio, LR) 12 (95%CI 2.7-50)][[51,52](#)]。

按时间顺序采集环境/职业史可能发现COPD的其他重要危险因素，如暴露于烟雾、有机或无机粉尘。这些暴露情况有助于解释20%从不吸烟而罹患COPD者(仅通过肺功能检查确定)和20%从不吸烟而死于COPD的患者[[50,53,54](#)]。还应寻找哮喘史，因为常常会将COPD误诊为哮喘。此外，哮喘可能进展为固定性气流受限和COPD[[53](#)]。(参见“[慢性阻塞性肺疾病：危险因素和降低风险](#)”和“[哮喘-COPD重叠](#)”)

症状与起病特征 — COPD的3个主要症状是呼吸困难、慢性咳嗽和咳痰，最常见的早期症状是劳力性呼吸困难。较少的症状包括喘鸣和胸闷([表 2A](#))。但是，所有这些症状都可能单独出现，且程度不一。

COPD患者有3种典型的表现形式[[55](#)]：

- 对于有极端久坐生活方式且几乎没有主诉的患者，需要仔细询问以发现提示COPD的病史。一些患者不自觉地通过改变自己的期望和限制活动来避免劳力性呼吸困难。虽然这些患者可能诉乏力，但他们可能不清楚自己活动受限的程度，或者并不知道其活动受限是呼吸道症状所致。
- 有呼吸道症状的患者通常诉呼吸困难和慢性咳嗽。最初可能只是在劳力时感到呼吸困难。但呼吸困难最终将变得明显，诱发呼吸困难的劳力强度越来越低，甚至休息时也有呼吸困难。慢性咳嗽以隐匿出现咳痰为特点，最初在清晨出现，但可能发展到整日咳痰。每日痰量很少超过60mL。痰液通常为黏液，但在加重时可变为脓痰。
- 表现为以下症状间歇性发作伴或不伴发热的患者：咳嗽加重、咳脓痰、喘鸣、乏力和呼吸困难。这类患者的诊断可能难以确定。喘鸣和呼吸困难同时出现可能被误诊为哮喘。相反，有类似表现的其他疾病(如心力衰竭、支气管扩张症、毛细支气管炎)常被误诊为COPD加重([表 3](#))。随着COPD的病情日趋严重，加重的间隔时间将会缩短。(参见“[慢性阻塞性肺疾病急性加重的处理](#)”)

大约62%的中至重度COPD患者有一日中或每周之间的症状(如呼吸困难、咳嗽、咳痰、喘鸣或胸闷)变化；清晨通常是一日内症状最为严重的时候[[56](#)]。

COPD患者可能出现体重增加(活动受限所致)、体重下降(可能是进食时呼吸困难所致)、活动(包括性生活)受限、咳嗽性晕厥或感到抑郁或焦虑。体重下降通常反映了更晚期的疾病，与更差的预后有关。但是，大多数COPD患者都超重或肥胖。

COPD可能伴有的共存疾病包括肺癌、支气管扩张、心血管疾病、骨质疏松、代谢综合征、骨骼肌无力、焦虑、抑郁及认知功能障碍。患者也可能汇报COPD家族史或其他慢性呼吸系统疾病[[8,57-62](#)]。

没有肺量计检查证据表明气流阻塞的当前和既往吸烟者可存在相当大的呼吸系统症状和放射影像学疾病负担，注意这一点也是十分重要的。虽然研究者正在对这类个体进行积极的研究，但这类个体的自然病程尚未得到充分研究，并且目前没有指导这类个体治疗的证据基础[[18,19](#)]。

体格检查 — 胸部体格检查结果因COPD的严重程度不同而不同([表 2A-B](#))。

- 疾病早期，体格检查可能正常，或仅显示呼气相延长或用力呼气时有哮鸣音。
- 随着气道阻塞程度的恶化，体格检查可发现肺过度充气(如叩诊呈过清音)、呼吸音减弱、哮鸣音、肺底湿罗音和/或心音遥远[[63](#)]。严重疾病的特征包括胸廓前后径增大(“桶状”胸)，胸部叩诊发现横膈下降且活动受限。

慢性阻塞性肺疾病：定义、临床表现、诊断和分期

- 终末期COPD患者可能采取一些体位来缓解呼吸困难，如伸出双臂以两手掌或两肘部支撑体重的前倾位。这种姿势可能在检查过程中发现，或可能由前臂伸侧表面的老茧或肿胀的滑囊提示。其他体格检查发现包括颈部和肩胛带的辅助呼吸肌参与呼吸、缩唇呼气、吸气时下几个肋间反常回缩(即Hoover征)[64,65]、发绀、重度高碳酸血症所致扑翼样震颤和右心衰竭所致肝脏增大和触痛。由于胸内压增高，还可能观察到颈静脉怒张，尤其是呼气时。
- 由燃烧的烟草中的尼古丁和焦油引起的手指黄渍是持续大量吸烟的一个线索[66]。

杵状指不是COPD(即使伴低氧血症)的特征，如有杵状指则表明存在共存疾病，如肺癌、间质性肺疾病或支气管扩张症。

评估 — COPD评估适用于报告呼吸困难、慢性咳嗽、慢性咳痰或最大活动量逐渐下降的成人，尤其是当其存在该病危险因素的暴露史时(如，吸烟、室内生物质燃料烟雾吸入)[8,51]。所有患者都使用肺量计检查进行评估，特定患者进行实验室检查和影像学检查。尚无证据表明对无症状成人进行COPD人群筛查有益[67]，但GOLD确实提倡在存在风险的个体中主动发现病例。(参见“慢性阻塞性肺疾病：危险因素和降低风险”)

实验室检查 — 没有一项实验室检查可诊断COPD，但有时某些试验可排除呼吸困难的其他病因和共存疾病。

- 对呼吸困难患者评估有无贫血是一个重要步骤。测量脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)或氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)的浓度有助于评估疑似心力衰竭(heart failure, HF)。根据对其他诊断的临床怀疑程度，可选择血糖、尿素氮、肌酐、电解质、钙、磷和促甲状腺激素等检查。(参见“呼吸困难患者的评估”，关于“慢性呼吸困难的初始检查”一节)
- 在肾功能正常的稳定期COPD患者中，血清碳酸氢盐水平升高可间接确定慢性高碳酸血症。存在慢性高碳酸血症时，血清碳酸氢盐水平通常会因代偿性代谢性碱中毒而升高(图2)异常结果必须通过动脉血气测定证实。(参见“单纯型和混合型酸碱平衡紊乱”，关于“呼吸性酸碱平衡紊乱”一节)
- 所有有症状且肺量计检查显示持续性气流阻塞的成人患者都应检测是否存在AAT缺乏。高度提示AAT缺乏的亚群包括：年轻人(如，年龄≤45岁)出现肺气肿、非吸烟者或吸烟极少者出现肺气肿、胸片上以肺底部改变为主的肺气肿或有家族史的肺气肿[68]。但是，其他方面“典型”的COPD患者也可能存在AAT缺乏。AAT血清水平<11μmol/L(比浊法测定结果为约57mg/dL)结合重度缺乏的基因型即可做出诊断。(参见“α-1抗胰蛋白酶缺乏症的临床表现、诊断与自然病程”，关于“评估与诊断”一节)

肺功能检查 — 肺功能检查(pulmonary function test, PFT)，尤其是肺量计检查，是疑似COPD患者诊断性评估的基础[69]。此外，PFT还用于确定气流受限的严重程度、评估患者对药物的反应以及随访病情进展情况。(参见下文“诊断”和“医师办公室肺量计检查”)

肺量计检查 — 评估疑诊COPD的患者时，在使用支气管扩张剂(如，吸入400μg的沙丁胺醇)之前和之后均进行肺量计检查，以确定患者是否存在气流受限，以及气流受限是部分可逆还是完全可逆。应用支气管扩张剂后气流受限不可逆或仅部分可逆是COPD的特征性生理特征。目前并不推荐进行筛查性肺量计检查。相较之下，对于具有提示性症状的患者，应进行肺量计检查[47]。(参见“医师办公室肺量计检查”和“筛查”)

肺量计检查中最重要的测量值是第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)和用力肺活量(forced vital capacity, FVC)。通过使用支气管扩张剂后的FEV₁/FVC比值可确定是否存在气流受限[8]；通过使用支

气管扩张剂后的FEV₁占预测值的百分比可判断气流受限的严重程度，如表3所示(表1)。

FEV₁/FVC的正常值下限 — GOLD指南支持将传统支气管扩张剂后FEV₁/FVC比值低于0.7作为提示气流受限的阈值[8]。但是，FEV₁/FVC会随着年龄的增长而降低，因此有人提倡用FEV₁/FVC比值的第5百分位数正常值下限(lower limit of normal, LLN)作为诊断COPD的分界点，而非用低于0.7这个绝对数值[70-74]。但是，作为分界点，LLN与固定比率之间的区别不太可能造成重大的临床问题，因为目前的推荐结合了生理评估与评估疾病严重程度分期中的症状与加重。而且，一项纳入了13,847例受试者的研究发现，与FEV₁/FVC≥0.7的受试者相比，FEV₁/FVC<0.7但>LLN的受试者中死亡率升高[75]。(参见“[医师办公室肺量计检查](#)”，关于“[FEV₁/FVC比值](#)”一节)

全球肺倡议组织的公式 — 在界定肺量计检查显示的正常气流时，一种新方法为使用全球肺倡议组织(Global Lung Initiative, GLI)制定的公式，这可作为FEV₁/FVC LLN的替代方法[8,76,77]。使用GLI公式时，要计算FEV₁、FVC和FEV₁/FVC的z分数(为高于或低于平均值的标准差值)，并将其与固定比值数据进行比较。结果提示，在GLI界定的肺量计检查正常成人中，使用固定比值可能将个体错误分类为存在呼吸功能损害。这些结果尚有待在其他队列中进一步的研究。(参见“[肺功能测定医学参考值的选择](#)”，关于“[肺量计检查](#)”一节)

第6秒用力呼气容积 — 第6秒用力呼气容积(forced expiratory volume in six seconds, FEV₆)是通过6秒后停止呼气用力测定的容积，而非在气流终止时测定的容积，可用来替代FVC[78-82]。FEV₁/FEV₆的优点包括试图达到测试终点平台的患者和技师遭遇的挫折更少、晕厥可能性更小、测试时间更短以及重复性更好，同时不损失敏感性或特异性。应使用来自第3次美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Surveys III, NHANES III)的适当FEV₁/FEV₆ LLN来诊断气流受限。(参见“[医师办公室肺量计检查](#)”，关于“[第6秒用力呼气容积](#)”一节和“[医师办公室肺量计检查](#)”，关于“[FEV₁/FVC比值](#)”一节)

呼气峰流速 — 呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)常用于检测哮喘患者的气流受限，但它可能低估COPD患者气流受限的程度[8]。此外，PEF低对于气流受限不具有特异性，需通过肺量计检查来确证。(参见“[哮喘患者呼气峰流速监测](#)”)

肺容积 — 不是所有疑似COPD的患者都需要进行肺容积测量。但是，如果使用支气管扩张剂后肺量计检查发现FVC降低，则使用身体容积描记法测量肺容积以确定FVC减少的原因是空气潴留、过度充气还是合并的限制性通气不足。深吸气量(inspiratory capacity, IC)和肺活量减少伴肺总量(total lung capacity, TLC)、功能残气量(functional residual capacity, FRC)和残气量(residual volume, RV)增加，提示过度充气。FRC增加而TLC正常表明有空气潴留而没有充气过度。(参见“[成人肺功能检查的概述](#)”，关于“[肺容积](#)”一节和“[慢性阻塞性肺疾病患者的动态肺过度充气](#)”)

弥散量 — 对于有气流受限的吸烟者，一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusing capacity, DLCO)是判断器质性肺气肿程度的良好指标，但COPD的常规评估中无需检测DLCO[8]。进行DLCO测量的指征包括脉搏血氧测定显示低氧血症[如动脉氧分压(PaO₂)<92mmHg]、与气流受限程度不相称的呼吸急促，以及肺切除术或肺减容术的评估。DLCO的降低与肺气肿的严重程度成比例；但它不能用于检测轻度肺气肿，因为其敏感性和特异性均不高。

脉搏血氧测定和动脉血气分析 — 脉搏血氧测定是一种容易进行的、评估血氧饱和度的无创检查。它减少了需要动脉血气分析(arterial blood gases, ABGs)的患者数量，因为当脉搏血氧饱和度(SpO₂)大于88%时，不需要进行辅助供氧。但是，脉搏血氧测定并不能提供关于肺泡通气或高碳酸血症(PaCO₂>45mmHg)的信息，且在COPD急性加重的情况下，用脉搏血氧测定评估氧合情况可能不准确[83]。(参见“[Pulse oximetry](#)”和“[动脉血气](#)”和“[急性高碳酸血症性呼吸衰竭成人患者的评估、诊断和治疗](#)”)

在临床上必须考虑的检测ABGs[如，PaO₂、PaCO₂及酸度(pH)]的指征包括：

慢性阻塞性肺疾病：定义、临床表现、诊断和分期

- FEV₁低(如, <预测值的50%)
- 脉搏血氧测定示血氧饱和度低(如, <92%)
- 意识水平下降
- COPD急性加重
- 开始辅助供氧后30-60分钟内, 评估风险患者是否有高碳酸血症(参见[“急性高碳酸血症性呼吸衰竭成人患者的评估、诊断和治疗”](#))

在轻至中度COPD患者中, ABGs通常显示轻度或中度低氧血症, 不伴高碳酸血症。随着疾病进展, 低氧血症加重, 并可能出现高碳酸血症。当FEV₁接近或降至1L以下时, 越来越可能出现高碳酸血症。血气分析结果异常在COPD急性加重时加重, 还可能在运动和睡眠时恶化。急性和慢性呼吸性酸中毒的代偿性反应见附图, 也将在其他专题中讨论([图 3](#))。(参见[“单纯型和混合型酸碱平衡紊乱”, 关于‘呼吸性酸中毒’一节](#))

影像学检查 — 当呼吸困难或咳痰的病因不明时, 以及在COPD急性加重时, 通常对COPD患者进行胸片和CT检查, 以排除并发疾病(如, 肺炎、气胸、心力衰竭)。不需要影像学检查来诊断COPD。然而, 对于重度COPD患者, CT扫描能识别出以肺上叶病变为主的患者, 该人群可能适合接受肺减容术。(参见下文[‘诊断’](#))

胸片 — 评估患者是否有COPD时进行胸片检查的主要原因是: 排除其他诊断, 评估是否有共存疾病(如肺癌伴气道梗阻、支气管扩张症、胸膜疾病、间质性肺疾病、心力衰竭), 或寻找可能由症状变化所提示的COPD并发症(如, 肺炎、气胸)。

胸部平片对检出COPD的敏感性低。例如, 仅有约半数的中度COPD患者通过胸部平片确定有COPD(即敏感性为50%)。

提示COPD的放射影像学特征(通常见于疾病晚期)包括:

- 正位片示肺血管影迅速变细、肺野的透亮度增加、横膈扁平、心影狭长([影像 1](#))。
- 侧位片示横膈轮廓扁平、胸骨后间隙增大([影像 2](#))。这些表现是由于肺过度充气。
- 肺大疱定义为被弧形细线影环绕的直径超过1cm的透亮区。肺大疱是局部严重病变所致, 可能伴或不伴广泛的肺气肿([影像 3](#))。
- 当晚期COPD引起肺高压和肺源性心脏病时, 可见显著的肺门血管影以及心影占据胸骨后间隙[[84,85](#)]。可能只有在与之前的胸片比较时, 才会发现心脏增大。(参见[“成人肺高压的分类和预后”](#))

计算机断层扫描 — 与标准胸片相比, CT检测肺气肿的敏感性和特异性更高。高分辨率CT(即准直1-2mm)尤其如此[[86-89](#)]。对于小气道异常, 呼气相CT扫描, 特别是当与吸气相CT扫描联用时, 也可作为一种替代方法用于评估非肺气肿性空气潴留[[90](#)](参见[“肺部高分辨率计算机断层扫描”](#))。但COPD的常规诊断无需进行CT扫描。通常情况下, 仅在患者出现下列情况时才进行CT: 症状改变提示COPD的并发症, 如肺炎、气胸、巨型肺大疱; 怀疑其他诊断, 如血栓栓塞性疾病; 需筛查肺癌; 考虑行肺减容术或肺移植术[[8](#)]。(参见[“巨型肺大疱的评估和内科治疗”, 关于‘评估’一节](#)和[“COPD的肺减容术”, 关于‘患者选择’一节](#)和[“疑似急性肺栓塞非妊娠成人的临床表现、评估与诊断”](#))

CT扫描的某些特征可以帮助确定肺气肿是小叶中央型、全小叶型还是间隔旁型, 不过对于临床治疗这通常不是必需

慢性阻塞性肺疾病：定义、临床表现、诊断和分期的[89,91]。

- 小叶中央型肺气肿多位于肺上叶，在次级肺小叶的中央出现空腔。肺气肿的气腔壁通常极细微，但也许可见中央血管(影像 4)。相比之下，肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症(吸烟者中的另一种肺囊性病变)患者的囊壁较厚(影像 5)。(参见上文‘病理学’)
- 全小叶型肺气肿更常累及肺底部和累及整个次级肺小叶(影像 6)。全小叶型肺气肿可导致血管结构广泛缺乏。AAT缺乏患者中，全小叶型肺气肿更为常见。(参见“[α-1抗胰蛋白酶缺乏症的临床表现、诊断与自然病程](#)”，关于‘临床表现’一节)
- 间隔旁型(远端腺泡型)肺气肿在次级肺小叶的外周产生小的、胸膜下的气体积聚(影像 7)，是肺大疱的前身(影像 8)。(参见上文‘病理学’)

新型CT扫描仪具有更高的分辨率和新型分析方法，能够测量气道直径，但是这些测量的临床意义尚不明确[89,92,93]。已确立基于肺密度的定量参数(如CT扫描所测得)来测定肺气肿，但目前主要作为研究工具。

使用低剂量CT扫描筛查肺癌见其他专题。(参见“[肺癌的筛查](#)”，关于‘低剂量胸部CT’一节)

诊断 — 存在与COPD相符的症状(如，静息时或劳力性呼吸困难、伴或不伴咳痰的咳嗽、进行性活动受限)提示COPD的诊断，尤其是当有COPD触发因素暴露史(如，烟草烟雾、职业粉尘、室内生物质燃料烟雾)、慢性肺病家族史或存在相关共存疾病时(表 4)。COPD的诊断由以下表现证实[94]：

- 肺量计检查证实存在吸入支气管扩张剂后仍不完全可逆的气流受限(即， FEV_1/FVC 比值 <0.7 或 $<LLN$ ，并且 $FEV_1 <$ 预测值的80%)(表 2A-B)。(参见上文‘肺功能检查’)
- 无法用其他原因解释患者的症状和气流受限(表 3)[8]。COPD的鉴别诊断将在下文讨论。(参见下文‘[鉴别诊断](#)’和“[呼吸困难患者的评估](#)”)
- GOLD指南建议，初始 FEV_1/FVC 为0.6-0.8的患者，应再行1次肺量计检查，以证实患者存在持续气流受限($FEV_1/FVC < 0.7$ 或 $<LLN$)[8,95,96]。

确诊COPD后，下一步要考虑病因。大多数患者的病因是长期吸烟。然而，与患者回顾基础哮喘、工作场所暴露、室内使用生物质燃料、肺结核既往史或家族易感性是否是促成因素非常重要的，因为减轻持续暴露可能减缓疾病进展。

在AAT缺乏患病率高的地区，通过检测血清AAT水平和AAT基因型来筛查所有COPD患者是恰当的做法[8,97]。(参见上文‘[实验室检查](#)’和“[慢性阻塞性肺疾病：危险因素和降低风险](#)”和“[α-1抗胰蛋白酶缺乏症的临床表现、诊断与自然病程](#)”，关于‘实验室检查’一节)

鉴别诊断 — 中年或老年人出现呼吸困难、咳嗽和咳痰时，鉴别诊断的范围广泛，例如心力衰竭、COPD、间质性肺疾病、血栓栓塞性疾病等(表 3)。通常，肺功能检查显示持续性气流受限且缺乏心力衰竭或间质性肺疾病的放射影像学特点可指引临床医生将鉴别诊断范围缩小至COPD、慢性阻塞性哮喘、支气管扩张症、肺结核、缩窄性细支气管炎及弥漫性泛细支气管炎[8]。重要的是，这些疾病可常常同时出现，例如，哮喘患者可能发生COPD，COPD患者可能并发支气管扩张症。

- **慢性阻塞性哮喘**—一些慢性哮喘无法与COPD明显区分。例如，自儿童期就有特应性哮喘且在二三十岁时已吸

烟15年的患者在五十多岁时可能同时存在哮喘和COPD。识别这些疾病共存很重要，有助于制定能处理两种基础疾病的治疗计划。(参见上文[‘哮喘、慢性支气管炎和肺气肿之间的相互关系’](#)和[‘青少年及成人哮喘的诊断’](#))

- **肺量计检查结果正常的慢性支气管炎**—小部分吸烟者连续2年有持续3个月的慢性咳痰，但PFTs显示无气流受限。尽管这类患者如果继续吸烟可能发生COPD，但他们并不是COPD患者。针对COPD的一些治疗可能改善咳嗽。(参见上文[‘哮喘、慢性支气管炎和肺气肿之间的相互关系’](#))
- **中央气道阻塞**—中央气道阻塞可由许多良性和恶性疾病引起，且可与COPD相似，表现为缓慢进展的劳力性呼吸困难，之后在轻微活动后即有呼吸困难([表 5](#))。可能存在单音调哮鸣音或喘鸣。如果吸入支气管扩张剂可以改善症状，也是最低程度地改善。因为常规胸片几乎不能做出诊断，所以需要高度怀疑。尽管不敏感，但流量容积环可以显示中央气道阻塞的特征性变化，常在肺量计检查注意到容积异常前被发现([图 4](#)和[图 5](#))[98]。高分辨率CT扫描及三维重建可能有助于诊断。直接观察到阻塞是诊断的金标准。(参见[“中央气道阻塞的诊断与处理”](#)，[关于‘诊断’一节](#))
- **支气管扩张症**—支气管扩张症是一种支气管管腔异常扩大的疾病，与慢性或复发性感染有关，与COPD有很多共同的临床特征，包括易塌陷的发炎气道、气流阻塞和以呼吸困难和咳痰加重为特点的加重。怀疑支气管扩张症是基于咳嗽和每日产生黏液脓性痰这样的显著症状。临床上通常根据特征性咳嗽、咳痰症状以及CT扫描发现支气管壁增厚与管腔扩张而做出诊断。(参见[“成人支气管扩张的临床表现和诊断”](#))
- **心力衰竭**—心力衰竭是中老年患者呼吸困难的常见病因，一些患者因为心力衰竭导致液体过剩而出现胸闷及喘鸣。偶尔会见到气流受限，但限制性通气模式更常见。通常可通过肺底部的细湿啰音、心脏增大和肺水肿的放射影像学证据来鉴别心力衰竭。心力衰竭时BNP通常升高，但肺源性心脏病所致右心劳损时BNP也可升高。(参见[“疑似心力衰竭患者的评估”](#))
- **结核病**—在结核病流行地区，有结核病既往史的患者中气流阻塞的总患病率为31%，而无结核病病史者仅为14%。对儿童期呼吸系统疾病、吸烟、粉尘和烟雾暴露进行校正后，这种关联未发生改变[99,100]。因此，结核病既是COPD的危险因素，也是COPD的潜在共存疾病[8]。(参见[“肺结核的临床表现和并发症”](#))
- **缩窄性细支气管炎**—缩窄性细支气管炎，又称为闭塞性细支气管炎，其特征为引起细支气管管腔向心性狭窄的黏膜下和细支气管周围纤维化。缩窄性细支气管炎最常见于以下情况之后：吸入性损伤、移植(例如，骨髓移植、肺移植)，或并发于类风湿性肺病或炎症性肠病([表 6](#))。症状包括进行性出现咳嗽和呼吸困难，伴休息或运动时低氧血症。可能出现湿罗音。肺功能检查显示进行性的不可逆性气流受限。吸气相CT扫描可见小叶中央型支气管管壁增厚、细支气管扩张、树芽征及马赛克样毛玻璃样衰减模式。(参见[“成人细支气管炎”](#)，[关于‘闭塞性细支气管炎’一节](#))
- **弥漫性全细支气管炎**—弥漫性全细支气管炎主要见于亚裔非吸烟男性。几乎所有患者都有慢性鼻窦炎。肺功能检查常见阻塞性通气功能障碍，但也可见到阻塞-限制混合模式。胸片和高分辨率CT扫描显示与细支气管管壁增厚和扩张对应的弥漫性小叶中央结节和线样影，伴管腔内黏液栓。(参见[“弥漫性全细支气管炎”](#)，[关于‘诊断’一节](#))
- **淋巴管平滑肌瘤病**—淋巴管平滑肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM)主要见于育龄期的年轻女性。PFTs常显示轻度气流阻塞，但也可见阻塞-限制混合模式。CT扫描通常显示有时可与肺气肿混淆的薄壁小囊腔。但是，肺气肿时的气腔实际上并不是囊腔，而是由肺泡壁破坏和远端气腔永久性扩张引起，故气腔“壁”通常不明显。(参见上文[‘诊断’](#)和[“散发性淋巴管平滑肌瘤病的流行病学和发病机制”](#))

慢性阻塞性肺疾病：定义、临床表现、诊断和分期

筛查 — 若成人不存在提示COPD的特征(如，无呼吸困难、咳嗽、咳痰或活动量进行性下降)，通常不需要采用肺量计进行常规筛查，因为无症状的轻度气流阻塞无需治疗[51,101]。无症状、不吸烟且没有哮喘病史的轻度气流阻塞者不会像那些气流阻塞程度相似但有症状或继续吸烟的患者一样出现肺功能进行性下降[102]。

另一方面，等待患者汇报症状可能会漏诊大量患有COPD的患者，因为20%的因吸烟或哮喘导致重度气道阻塞的个体不会汇报症状。即使在正常范围内的FEV₁下降也与急性心脏事件的风险增加相关，且与年龄、性别和吸烟史无关[57]。因此，每当考虑诊断COPD时都进行肺量计检查似乎是合理的。COPD的诊断可能改变共存疾病的治疗，并且可能影响患者的运动方法。排除COPD通过得出其他诊断常可如诊断出COPD一样有助于临床处理。

分期 — 最初的GOLD指南采用FEV₁(用占预计值的百分比表示)来对疾病严重程度进行分期(表1)(参见上文‘肺量计检查’)。然而，FEV₁只涵盖了COPD严重程度的一部分：两例FEV₁占预计值百分比相同的患者可具有明显不同的运动耐量和预后。疾病的其他方面(如，症状的严重程度、加重的风险以及是否存在共存疾病)对患者的疾病经历与预后也很重要，并且被纳入了新的分期系统，如经修订的GOLD分类[8,103]。

GOLD系统 — GOLD指南的治疗策略建议，应根据患者个人的症状和急性加重史做综合评估，以指导治疗[8]。

已经提出了几种用于评估症状严重程度的工具。GOLD建议使用COPD评估工具(COPD Assessment Tool, CAT)[8,104-108]或修订版医学研究委员会(modified Medical Research Council, mMRC)呼吸困难量表(表7)，但后者不评估呼吸急促以外的COPD相关症状。使用最广泛的研究工具是St. George’s呼吸问卷(St. George’s respiratory questionnaire, SGRQ)，它是一个有76个项目的问卷，包括3个部分的评分(即症状、活动和对日常生活的影响)和总分。虽然出于研究目的该问卷对COPD、哮喘、支气管扩张症患者很有价值，但该问卷用于常规临床实践中显得过长且过于复杂[109-111]。

确定今后风险的依据是过去12个月中急性加重的次数和因加重而住院的次数。如果过去12个月中急性加重的次数为0或1，提示今后加重的风险较低；如果有≥2次加重，或是有因加重而住院，就提示今后加重的风险较高[8]。

症状和风险组成可组合形成以下4组：

- A组：风险低，症状少：病情恶化次数为0-1次/年且先前未因病情恶化而住院；CAT评分小于10分或mMRC分级为0-1级。
- B组：风险低，症状多：病情加重次数为0-1次/年且先前未因病情加重而住院；CAT评分大于等于10分或mMRC分级大于等于2级。
- C组：风险高，症状少：病情加重次数大于等于2次/年或因病情加重而住院的次数大于等于1次；CAT评分小于10分或mMRC分级为0-1级。
- D组：风险高，症状多：病情加重次数大于等于2次/年或因病情加重而住院的次数大于等于1次；CAT评分大于等于10分或mMRC分级大于等于2级。

虽然上述症状和风险评估并未纳入肺量计检查，但在诊断COPD和评估严重程度对预后的影响时，肺量计检查都必不可少。随访肺量计检查评估可能还有助于某些情况下的治疗决策，例如当肺量计检查结果与症状水平不相符时；此外，在症状与气流受限的程度不匹配时，该方法还有助于确定是否需考虑其他诊断。GOLD还推荐每年进行肺量计检查，以监测FEV₁的降低情况。在决定是否进行肺减容术和肺移植时，肺量计检查也不可或缺。

BODE指数 — BODE指数是另一个用于评估COPD严重程度和预后的系统，它是根据体重(BMI)、气道阻塞(FEV₁)、呼吸困难(mMRC呼吸困难评分)和运动能力(6分钟行走距离)计算得出(计算器1)，其已用于评估个体的死

慢性阻塞性肺疾病：定义、临床表现、诊断和分期

亡风险。该指标能够提供比单用FEV₁更好的预后信息，并且可用于评估患者对药物、肺康复疗法和其他干预措施的治疗反应[112-115]。(参见[“慢性阻塞性肺疾病的预后因素及共存疾病”](#)，[关于‘BODE指数’一节](#))

COPD基金会系统 — COPD基金会引入了一种分期系统，包括评估COPD严重程度的7个项目，每个项目均对治疗有影响(图6)[9,51]。这些项目基于评估肺量计检查结果、常规症状、过去1年加重次数、氧合情况、CT扫描显示的肺气肿情况、慢性支气管炎存在与否以及共存疾病存在与否。在这些项目里，COPD基金会采用以下5级肺量计分级(spirometric grade, SG)：

- 0级SG：肺量计检查结果正常
- 1级SG：轻度；使用支气管扩张剂后FEV₁/FVC比值小于0.7，FEV₁大于等于预测值的60%
- 2级SG：中度；使用支气管扩张剂后，FEV₁/FVC比值小于0.7，FEV₁大于等于预测值的30%且小于预测值的60%
- 3级SG：重度；使用支气管扩张剂后，FEV₁/FVC比值小于0.7，FEV₁小于预测值的30%
- U级SG：未定义；使用支气管扩张剂后，FEV₁/FVC比值大于0.7，FEV₁小于预测值的80%

该分期系统的优点是简化了肺量计检查结果的解读；任何肺量计检查结果均可分类，这与GOLD中的情况不一样。

虽然FEV₁用于衡量严重程度，但是FEV₁/FVC比值不用于这一目的，因为FVC测量值会随着疾病进展(患者难以进行长呼气)而变得不太可靠，使该比值的准确性下降。(参见[“慢性阻塞性肺疾病的预后因素及共存疾病”](#)，[关于‘第1秒用力呼气容积’一节](#))

学会指南链接 — 部分国家及地区的学会指南和政府指南的链接参见其他专题。(参见[“Society guideline links: Chronic obstructive pulmonary disease”](#))

患者教育 — UpToDate提供两种类型的患者教育资料：“基础篇”和“高级篇”。基础篇通俗易懂，相当于5-6年级阅读水平(美国)，可以解答关于某种疾病患者可能想了解的4-5个关键问题；基础篇更适合想了解疾病概况且喜欢阅读简短易读资料的患者。高级篇篇幅较长，内容更深入详尽；相当于10-12年级阅读水平(美国)，适合想深入了解并且能接受一些医学术语的患者。

以下是与此专题相关的患者教育资料。我们建议您以打印或电子邮件的方式给予患者。(您也可以通过检索“患者教育”和关键词找到更多相关专题内容。)

- 基础篇(参见[“患者教育：慢性阻塞性肺疾病，包括肺气肿\(基础篇\)”](#)和[“患者教育：慢性支气管炎\(基础篇\)”](#)和[“患者教育：慢性阻塞性肺疾病的药物治疗\(基础篇\)”](#))
- 高级篇(参见[“Patient education: Chronic obstructive pulmonary disease \(COPD\), including emphysema \(Beyond the Basics\)”](#))

总结与推荐

- 慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的定义如下：“COPD是一种常见的可预防和治疗的疾病，以持续性呼吸系统症状和气流受限为特征，其是由通常由显著暴露于有害颗粒或气体引起的气道和/或肺泡异常导致的。COPD的长期气流受限特征是由小气道疾病(如阻塞性毛细支气管炎)和肺实质破坏(肺气肿)

混合导致的，这两种因素的相对促进作用因人而异。慢性炎症可引起结构改变、小气道狭窄及肺实质破坏。小气道丢失可促进气流受限和黏液纤毛功能障碍，而后者是该病的特征性表现。”(参见上文‘[定义](#)’)

- COPD与导致气流受限的其他疾病之间有很大重叠(如，肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、支气管扩张症、细支气管炎)，见附图([图 1](#))。(参见上文‘[哮喘、慢性支气管炎和肺气肿之间的相互关系](#)’)
- COPD的常见表现包括：几乎没有主诉但有极端久坐生活方式的患者，有慢性、每日出现的呼吸道症状(如劳力性呼吸困难、咳嗽)的患者，以及反复急性加重(如喘鸣、咳嗽、呼吸困难、乏力)的患者。胸部体格检查的结果会因COPD的严重程度不同而异，但在轻度疾病患者中常常为正常([表 2A-B](#))。(参见上文‘[临床特征](#)’)
- 对于自诉有呼吸困难、慢性咳嗽或慢性咳痰的任意组合的所有患者，尤其是存在COPD触发因素暴露史(如，烟草烟雾、职业粉尘、室内生物燃料烟雾)、慢性肺病家族史或存在相关共存疾病时，均应考虑COPD并进行肺量计检查([表 4](#))。(参见上文‘[肺功能检查](#)’和‘[诊断](#)’)
- 当发现症状相符的患者有不可逆的气流受限，并且没有其他原因能解释这些症状和气流阻塞，确诊为COPD；不可逆的气流受限是指：使用支气管扩张剂后第一秒用力呼气容积(FEV₁)/用力肺活量(FVC)比值<0.7[或<正常值下限(LLN)]，且FEV₁低于预测值的80%。(参见上文‘[肺功能检查](#)’和‘[诊断](#)’)
- 在α-1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏患病率高的地区，应对所有有症状且肺量计检查显示固定性气流阻塞的成人患者进行血清AAT水平检查，以了解其是否有AAT缺乏。(参见上文‘[实验室检查](#)’和“[α-1抗胰蛋白酶缺乏症的临床表现、诊断与自然病程](#)”，关于‘[评估与诊断](#)’一节)
- 当评估COPD患者时，通常进行胸片检查以排除其他诊断、评估是否存在共存疾病或评估提示COPD并发症的症状变化。胸部CT用于评估常规胸片上所见到的异常，以排除COPD的某些并发症(如，血栓栓塞性疾病、肺癌)，或是考虑对患者行肺减容术或肺移植时。(参见上文‘[影像学检查](#)’)
- 最初基于FEV₁的GOLD分期系统如表所示([表 1](#))。虽然GOLD分期系统已被充分认可和广泛使用，但由于它低估了COPD肺外表现在预测结局方面的重要性而受到了批评。经修订的GOLD策略结合了个体的症状、病情加重史和因加重住院史，从而对症状和加重风险进行分层，并指导治疗([表 1](#))。其他多维分期系统包括BODE指数([计算器 1](#))和COPD基金会系统。(参见上文‘[分期](#)’)
- COPD的处理与戒烟策略见其他专题。(参见“[稳定期慢性阻塞性肺疾病的处理](#)”和“[成人戒烟治疗概述](#)”)

致谢 — UpToDate公司的编辑人员感谢对这一专题的早期版本做出贡献的Stephen Rennard, MD。

参考文献

1. 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; 370:741.
2. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, et al. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378:991.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:938.
4. GBD 2015 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; 5:691.
5. Miniño AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 59:1.
6. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367:1216.
7. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:598.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2018 Report. www.goldcopd.org (Accessed on April 20, 2018).
9. Rennard S, Thomashow B, Crapo J, et al. Introducing the COPD Foundation Guide for Diagnosis and Management of COPD, recommendations of the COPD Foundation. *COPD* 2013; 10:378.
10. Elbehairy AF, Raghavan N, Cheng S, et al. Physiologic characterization of the chronic bronchitis phenotype in GOLD grade IB COPD. *Chest* 2015; 147:1235.
11. Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2017; 50.
12. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:662.
13. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017; 377:911.
14. Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* 1998; 113:235S.
15. PIERCE JA, HOCOTT JB, EBERT RV. The collagen and elastin content of the lung in emphysema. *Ann Intern Med* 1961; 55:210.
16. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2086.
17. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:1567.

18. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374:1811.
19. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1539.
20. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 up date). www.ginasthma.org (Accessed on March 15, 2018).
21. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77.
22. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). <http://www.nice.org.uk/guidance/CG101> (Accessed on May 07, 2015).
24. Obstructive lung disease. *Med Clin North Am* 1990; 74:547.
25. Rosenbloom J, Campbell EJ, Mumford R, et al. Biochemical/immunologic markers of emphysema. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 624 Suppl:7.
26. Petty TL, Silvers GW, Stanford RE. Mild emphysema is associated with reduced elastic recoil and increased lung size but not with air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:867.
27. 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; 55:635.
28. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture. *Chest* 2000; 117:251S.
29. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:1241.
30. Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *BMJ* 2017; 358:j3772.
31. <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html> (Accessed on August 26, 2015).
32. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1613.
33. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2:891.
34. 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; 192:523.
35. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. 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; 3:435.

36. Castaldi PJ, San José Estépar R, Mendoza CS, et al. Distinct quantitative computed tomography emphysema patterns are associated with physiology and function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1083.
37. Hersh CP, Washko GR, Estépar RS, et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res* 2013; 14:42.
38. Estépar RS, Kinney GL, Black-Shinn JL, et al. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:231.
39. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27:35.
40. Baraldo S, Turato G, Badin C, et al. Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD. *Thorax* 2004; 59:308.
41. Sutherland ER, Martin RJ. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:819.
42. Turato G, Zuin R, Miniati M, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:105.
43. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2445.
44. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709.
45. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645.
46. Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, et al. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29:144.
47. Oh YM, Bhome AB, Boonsawat W, et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8:31.
48. 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; 70:822.
49. Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, et al. Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:257.
50. 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; 139:752.
51. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155:179.
52. Simel D, Rennie D. *The rational clinical examination: Evidence-based clinical diagnosis*, McGraw Hill (

53. 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; 160:1683.
54. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003; 58:388.
55. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20:799.
56. 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; 37:264.
57. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952.
58. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. COPD as a systemic disease: impact on physical functional limitations. *Am J Med* 2008; 121:789.
59. Kjensli A, Falch JA, Ryg M, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. *Eur Respir J* 2009; 33:1018.
60. Puente-Maestu L, Pérez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *Eur Respir J* 2009; 33:1045.
61. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:1165.
62. Swallow EB, Barreiro E, Gosker H, et al. Quadriceps muscle strength in scoliosis. *Eur Respir J* 2009; 34:1429.
63. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94:188.
64. Lemyze M, Bart F. Hoover sign. *CMAJ* 2011; 183:E133.
65. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Frequency of Hoover's sign in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2006; 60:514.
66. NCBI PubChem. Nicotine. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=89594#x27> (Accessed on January 02, 2014).
67. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 315:1378.
68. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818.
69. Brusasco V, Martinez F. Chronic obstructive pulmonary disease. *Compr Physiol* 2014; 4:1.
70. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932.

71. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007; 30:232.
72. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G, et al. Use of lambda-mu-sigma-derived Z score for evaluating respiratory impairment in middle-aged persons. *Respir Care* 2011; 56:1771.
73. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, et al. Respiratory impairment and COPD hospitalisation in older persons: a competing risk analysis. *Eur Respir J* 2012; 40:37.
74. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G, et al. Respiratory impairment in older persons: when less means more. *Am J Med* 2013; 126:49.
75. Mannino DM, Diaz-Guzman E. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds identifies patients at increased risk of mortality. *Chest* 2012; 141:73.
76. 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; 193:727.
77. 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; 192:817.
78. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319.
79. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, et al. FEV(6) is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:917.
80. Demir T, Ikitimur HD, Koc N, Yildirim N. The role of FEV6 in the detection of airway obstruction. *Respir Med* 2005; 99:103.
81. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, et al. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest* 2005; 127:1560.
82. Bhatt SP, Kim YI, Wells JM, et al. FEV(1)/FEV(6) to diagnose airflow obstruction. Comparisons with computed tomography and morbidity indices. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:335.
83. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001; 95:336.
84. Matthay RA, Niederman MS, Wiedemann HP. Cardiovascular-pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. *Med Clin North Am* 1990; 74:571.
85. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, et al. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. *Chest* 2014; 145:824.
86. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, et al. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992; 182:817.
87. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 1999; 211:541.
88. Mair G, Miller JJ, McAllister D, et al. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *Eur Respir J* 2009; 33:536.

89. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015; 277:192.
90. Galbán 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; 18:1711.
91. Smith BM, Austin JH, Newell JD Jr, et al. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. *Am J Med* 2014; 127:94.e7.
92. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1309.
93. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson HO, et al. Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking. *Eur Respir J* 2009; 34:858.
94. 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; 147:633.
95. 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; 196:306.
96. 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.
97. Brantly ML, Sandhaus RA, Turino G, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)* 2016; 3:668.
98. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, et al. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: a comparison of quantitative and visual inspection criteria. *Respir Care* 2009; 54:474.
99. 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; 30:1180.
100. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010; 15:623.
101. US Preventive Services Task Force (USPSTF), Siu AL, Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315:1372.
102. de Marco R, Accordini S, Antò JM, et al. Long-term outcomes in mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease in the European community respiratory health survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:956.
103. 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; 186:975.
104. 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.
105. Kelly JL, Bamsey O, Smith C, et al. Health status assessment in routine clinical practice: the chronic

- obstructive pulmonary disease assessment test score in outpatients. *Respiration* 2012; 84:193.
106. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, et al. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1:13.
 107. COPD Assessment Test (CAT). <http://www.catestonline.org> (Accessed on February 10, 2017).
 108. Gupta N, Pinto LM, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J* 2014; 44:873.
 109. Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, et al. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. *Eur Respir J* 2009; 33:1025.
 110. 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; 145:1321.
 111. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:536.
 112. 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; 350:1005.
 113. Celli BR. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from lung volume reduction surgery. *Chest* 2006; 129:835.
 114. Puhan MA, Mador MJ, Held U, et al. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:637.
 115. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:1269.