

2017年国家级继续医学教育项目 临床合理用药评价新进展培训班



主办单位：长沙市中心医院
2017年8月
湖南长沙



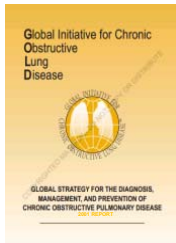
熊先智，M.D.、Ph.D.，主任医师、教授、博士生导师。主要研究方向：分子呼吸病学。长期从事慢性阻塞性肺疾病（COPD）的基础与临床研究，在COPD诊疗和防治方面具有颇深造诣。完成国家六·五科技攻关项目子课题“肺阻抗血流图与肺循环血流动力学相关性研究”，建立了肺阻抗血流图计算肺动脉压力的熊氏公式，成为评价肺动脉高压的理论依据之一，具有很好的临床应用价值。在国际上首次提出用“炎性因子校正”理论，研究COPD。并首次提出香烟烟雾通过上调M3和M5型毒蕈碱受体导致COPD患者Th/Treg亚群失衡，促进慢性炎症的发生发展。现主持国家自然科学基金面上项目2项，核心参与国家自然科学基金面上项目2项。主持教育部项目1项、湖北省自然科学基金项目2项、武汉市科技攻关计划项目2项。横向课题及其他课题数项。以第一或通讯作者发表SCI A类论文6篇，其他论文数十篇。

专业专长：在慢性气道疾病（慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺疾病、肺心病、支气管哮喘、支气管扩张、慢性咳嗽）的诊疗和防治，肺部感染，特发性间质性肺炎，肺癌精准诊疗，肺血管疾病的诊断治疗方面具有颇深造诣。

从GOLD2017更新到 中国慢阻肺临床实践

临床合理用药新进展培训班

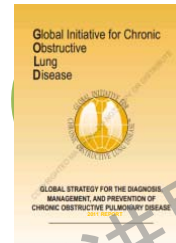
GOLD2017 慢性阻塞性肺疾病全球倡议 正式发布



2001

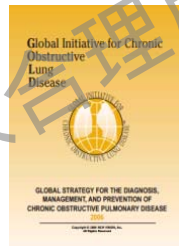
2001年第一版 GOLD发布，为慢阻肺的规范化诊治提供了指导。

2006GOLD对慢阻肺的定义、肺功能评估、发病机制、治疗策略等方面进行了更新。



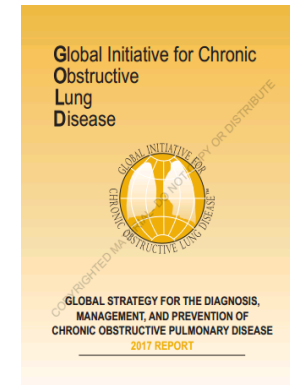
2011

2011GOLD对慢阻肺评估方式和管理的模式有了较大的更新，并涵盖了2个新的章节：COPD急性加重期和合并症。



2006

GOLD2017对多个章节进行了更新，主要涉及**慢阻肺定义、综合评估工具、治疗方案**等方面。为慢阻肺的**个体化治疗**提出更多的治疗选择。



2017

权威诊疗策略推荐与个体化治疗，如何平衡？



在临床运用中，针对不同患者的病情进行个体化治疗十分重要，需要将GOLD诊疗策略与中国临床的实践结合起来。

GOLD2017诊疗策略 更新要点

01

思考：结合诊疗策略更新，如何为中国患者制定个体化的治疗策略？

02

CONTENTS

目录

临床管理用药评价新进展培训班

GOLD2017共六个章节的主要更新点

章节	主要更新点
Chapter 1	慢性阻塞性肺病的定义修正为包括呼吸道症状的影响和慢阻肺疾病进展过程中肺组织和气道的异常。讨论了慢性阻塞性肺疾病的发生发展与宿主因素和环境因素的相互作用。
Chapter 2	ABCD组评估工具修订为使用呼吸道症状和急性加重来评估ABCD分组。肺功能在慢阻肺全程管理的作用被更新。
Chapter 3	增加了吸入器技术的评估和定期评估以期改善治疗结果。增加自我管理、肺康复、综合治疗和姑息治疗等证据。根据最新信息，建议实施无创通气、氧疗和肺减容等措施。
Chapter 4	评估症状和未来急性加重的风险提供稳定期慢阻肺药物管理地图。介绍了更为个体化的治疗方法及升降级的药物治疗方法。
Chapter 5	提出了详细的出院和跟进标准,包括综合护理团队。
Chapter 6	详细介绍了心血管疾病和其他重要的合并症的管理策略。概述了多重发病和复方用药等复杂问题。

临床合理用药的新进展培训班

定义和概述 更新解读

GOLD2017——慢阻肺定义的更新

GOLD2016

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)是一种常见的以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病，其气流受限呈进行性发展，与气道和肺对有毒颗粒或气体的慢性炎症反应增强有关。急性加重和并发症影响着疾病的严重程度。

GOLD2017

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的以**持续的呼吸道症状和气流受限**为特征的可以预防和治疗的疾病，呼吸道症状和气流受限是由有毒颗粒或气体导致的**气道和/或肺泡异常**引起的。

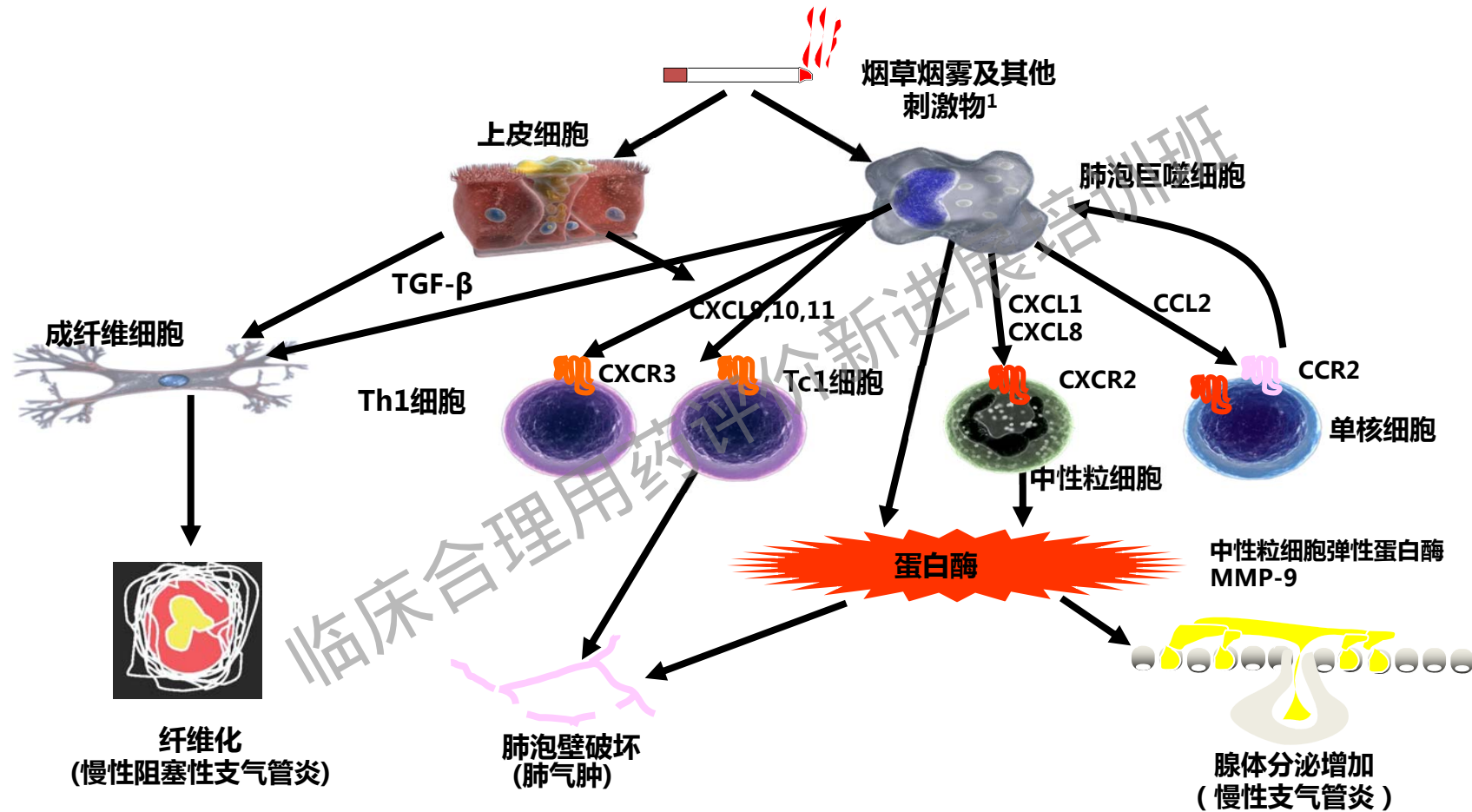
- 首次将“持续的呼吸道症状”写入定义。以“气道和/或肺泡异常”的病理结果取代旧定义中的“慢性炎症反应的增加”病理机制，炎症反应增加带来的结果更为直观展现。
- “持续的呼吸道症状”更贴近临床实践，给临床医生一个清晰提示，需要重视伴有慢性呼吸道症状（咳嗽、咳痰、呼吸困难）的患者。

GOLD2017: 肺部及全身性炎症是慢阻肺的重要病理机制之一



慢性炎症导致肺结构性变化，小气道狭窄和肺实质破坏，最终导致肺泡与小气道的附着受到破坏，降低肺弹性回缩力。

炎症是慢阻肺疾病进展的核心机制^{1,2}



1. Ichinose M. Allergology International. 2009;58:307-313.
2. O'Donnell R, et al. Thorax. 2006 May; 61(5): 448-454.

气道炎症导致慢阻肺气流受限进行性发展

慢阻肺气流受限发病机制¹：

小气道病变（阻塞性支气管炎）

慢性炎症导致：

- 小气道结构改变和狭窄
(气道纤维化, 气道腔粘液栓, 气道阻力增加)

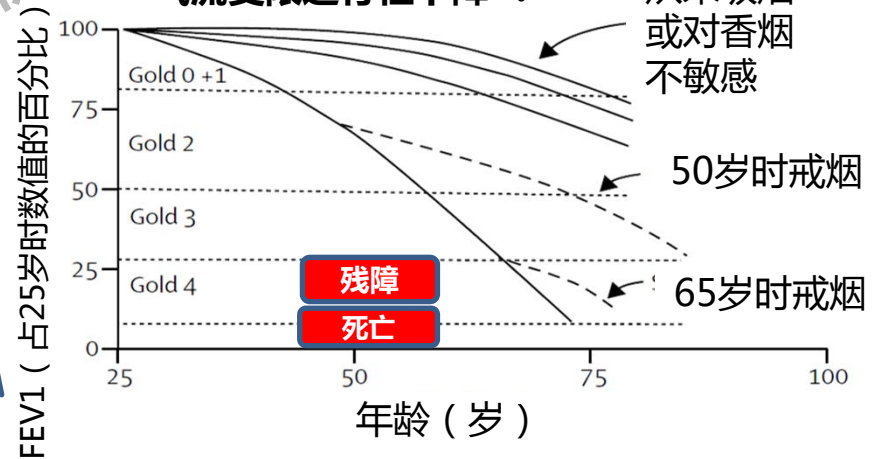
肺实质破坏（肺气肿）

炎症过程导致：

- 肺泡支撑结构丧失
 - 弹性回缩力降低
- 气道在呼气时保持开放的能力减弱

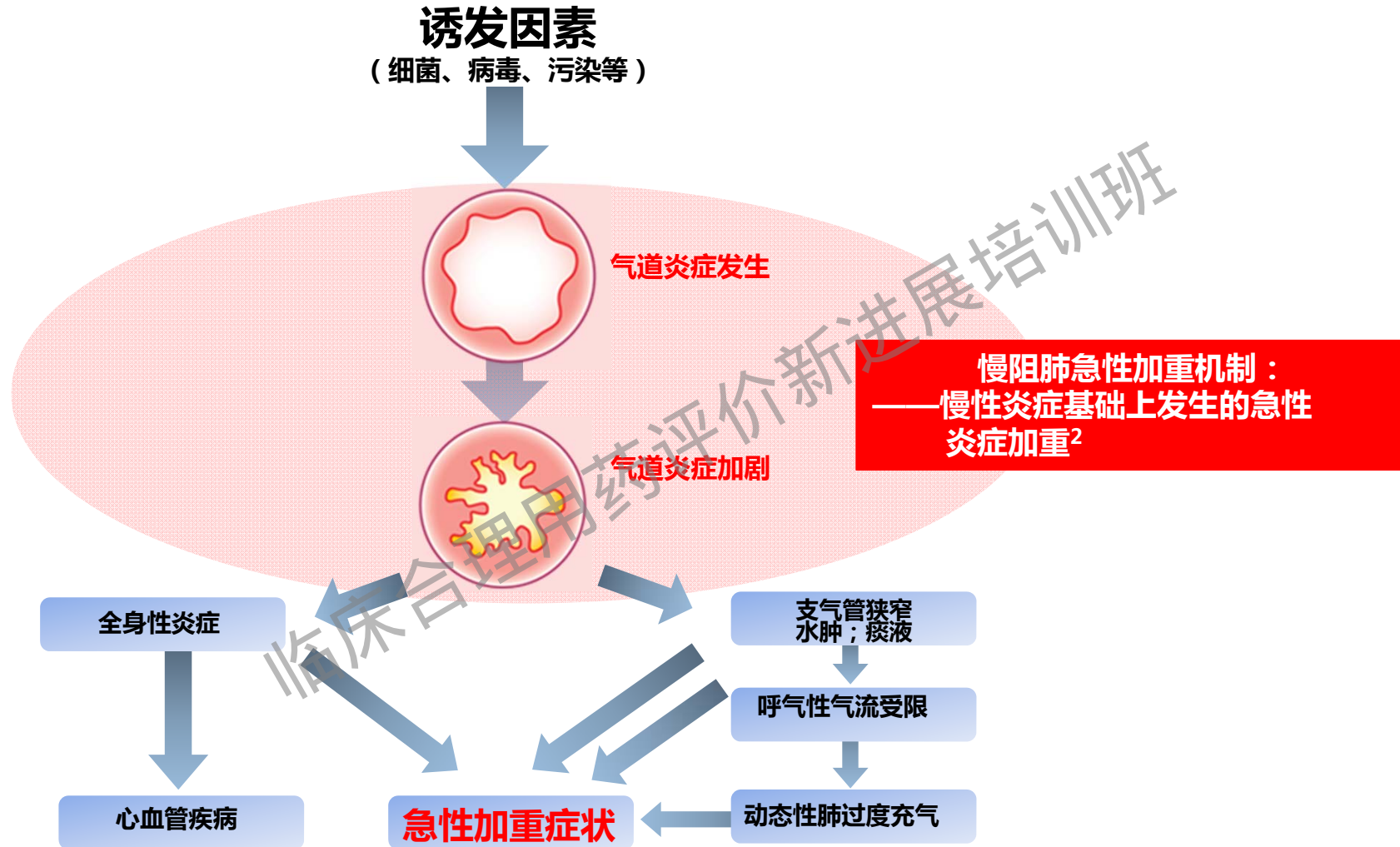
气流受限
(通过肺功能检测评估)

气流受限进行性下降²：



1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2017
2. Hogg JC, et al. Lancet 2004;364(9435):709-721

气道炎症加剧导致慢阻肺急性加重

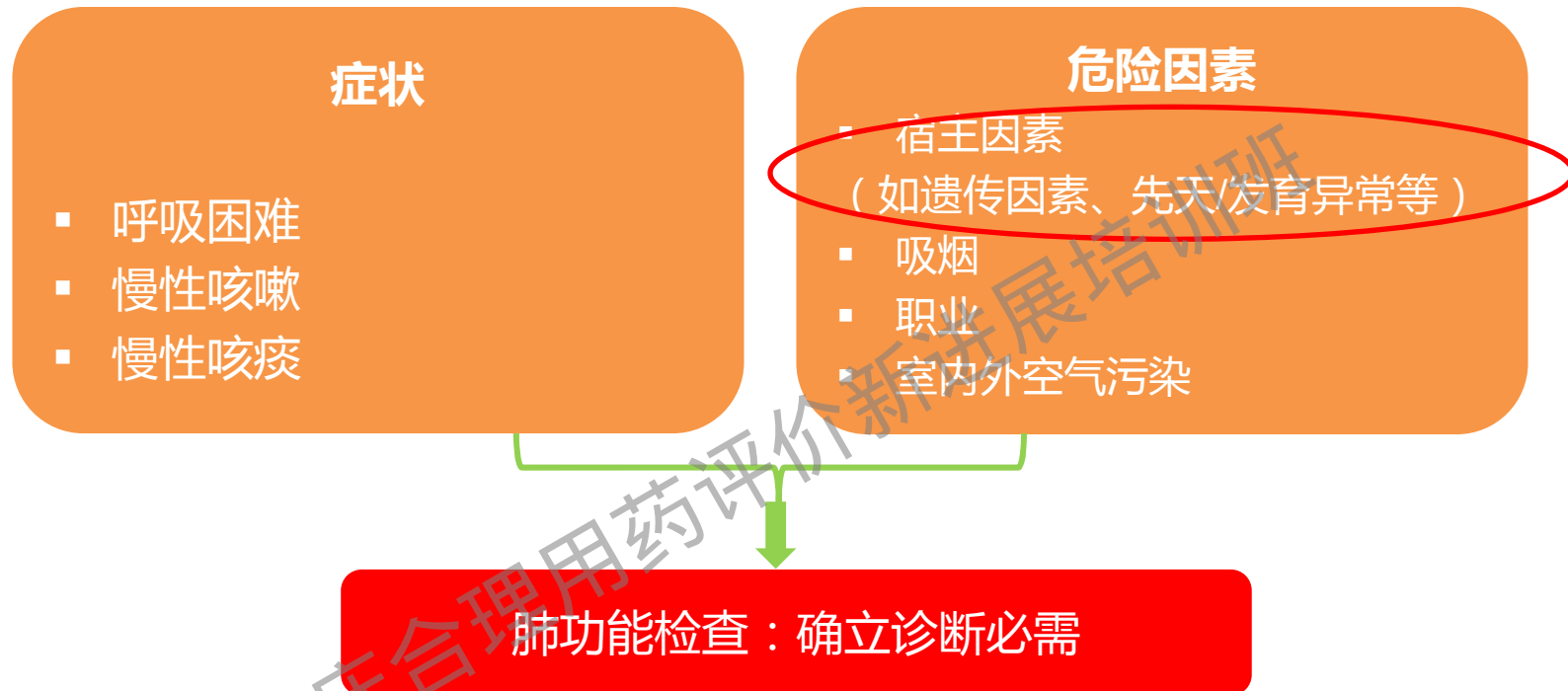


1. Wedzicha JA, et al. Lancet 2007;370:786-796.
2. Anzueto A, et al. Proc Am Thorac Soc 2007;4:554-564.

临床合理用药评价新进展培训班

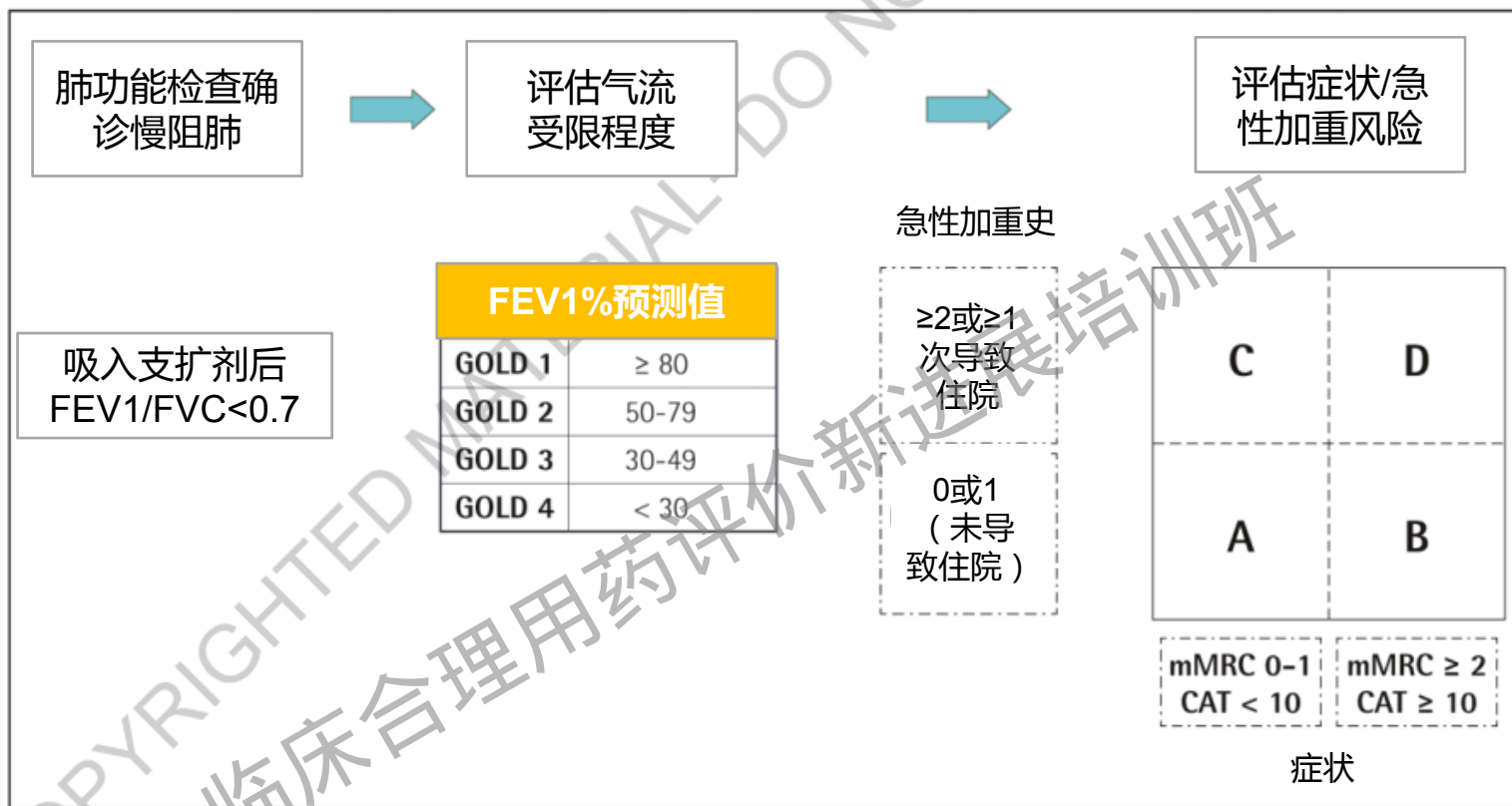
诊断和初始评估 更新解读

GOLD2017——慢阻肺诊断的更新



- 吸烟是最常见的影响慢阻肺发生、发展的危险因素，除了吸烟、室内外环境和职业因素外，还增加遗传因素、先天/发育异常等宿主因素。
- 慢阻肺的诊断标准仍未变，即基于临床因素进行肺功能检测，若支气管舒张剂后FEV1/FVC<70%即可确诊慢阻肺。

GOLD2017——综合评估工具的更新



- 慢阻肺ABCD评估工具的更新是GOLD2017报告更新要点之一，修订后的评估工具将症状和急性加重单独作为ABCD分组依据，而将肺功能从评估工具中独立出来。

肺功能分级和ABCD分组单独评估 更有助于个体化治疗推荐

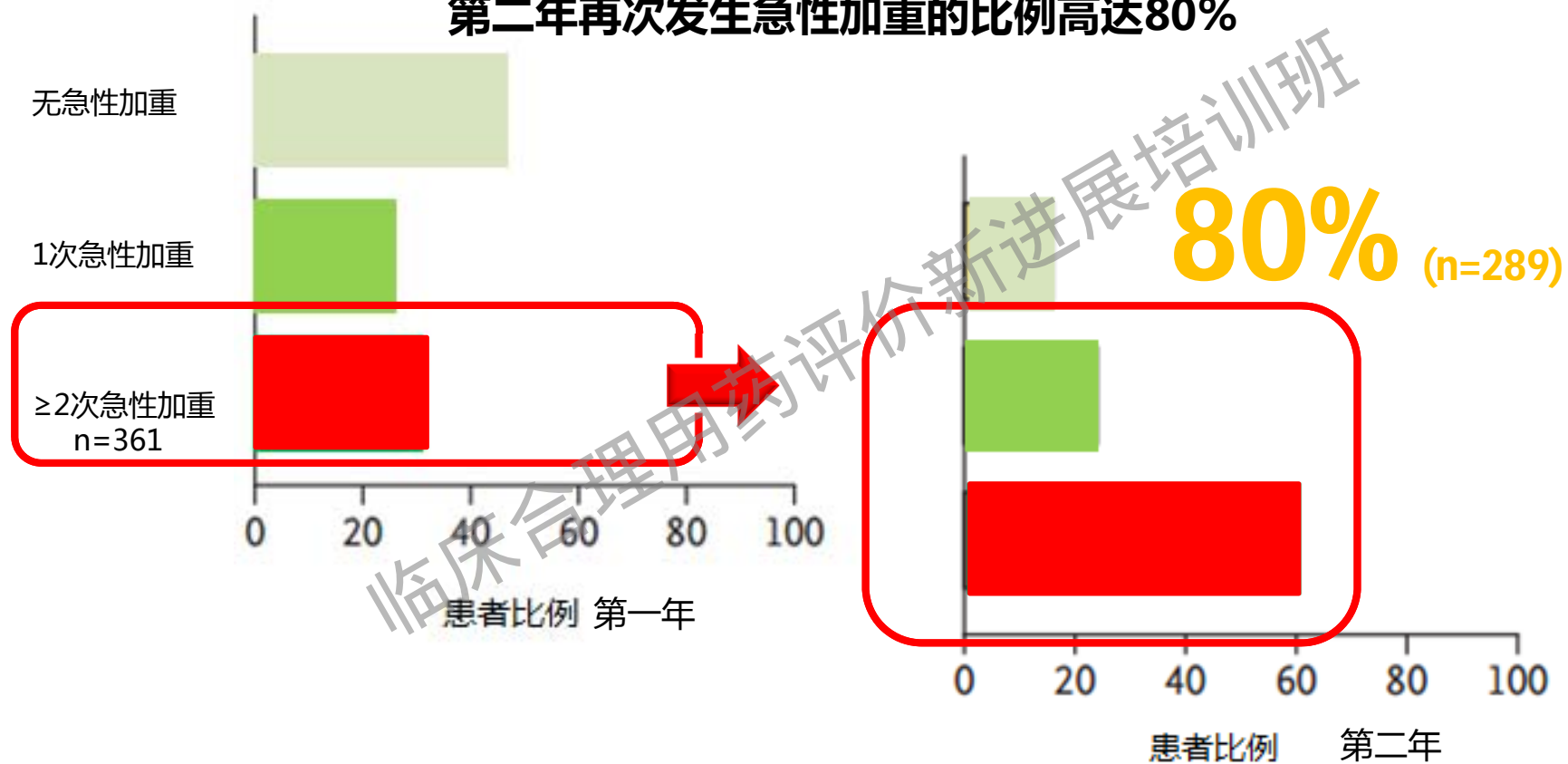
The number provides information regarding severity of airflow limitation (spirometric grade 1 to 4) while the letter (groups A to D) provides information regarding symptom burden and risk of exacerbation which can be used to guide therapy. FEV₁ is a very important parameter at the population-level in the prediction of important clinical outcomes such as mortality and hospitalizations or prompting consideration for non-pharmacologic therapies such as lung volume reduction or lung transplantation. However, it is important to note that at the individual patient level, FEV₁ loses precision and thus cannot be used alone to determine all therapeutic options. Furthermore, in some circumstances, such as during hospitalization or urgent presentation to the clinic or emergency room, the ability to assess patients based on symptoms and exacerbation history, independent of the spirometric value, allows clinicians to initiate a treatment plan based on the revised ABCD scheme alone. This assessment approach acknowledges the limitations of FEV₁ in making treatment decisions for individualized patient care and highlights the importance of patient symptoms and exacerbation risks in guiding therapies in COPD. The separation of airflow limitation from clinical parameters makes it clearer what is being evaluated and ranked. This will facilitate more precise treatment recommendations based on parameters that are driving the patient's symptoms at any given time.

ABCD评估工具和肺功能分级分开之后，A~D组用来评估症状和急性加重病史的程度（即ABCD分组），数字1~4级用来评估气流受限程度（即肺功能分级）。

- 肺功能分级和症状及急性加重病史的评估分开更能凸显各自的作用，从而使治疗方案的推荐更加准确。

GOLD2017: 急性加重史是评估急性加重风险的最佳指标^{1,2}

既往1年内频繁出现急性加重的患者，
第二年再次发生急性加重的比例高达80%



一项分析研究共纳入2138例慢性阻塞性肺疾病患者，根据患者病情分为不同阶段，随访3年，主要考察急性加重的发生频率和严重程度。

1. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD
2. Hurst JR, et al. NEJM 2010;363:1128-1138

GOLD2017 : 肺功能检查在慢阻肺总体管理中的作用



预防和维持治疗的证据支持 更新解读

临床合理用药学新进展培训班

GOLD2017 : 增加预防策略内容，强调慢阻肺患者需要维持治疗

GOLD2016 第三章

CHAPTER 3: THERAPEUTIC OPTIONS

治疗选择

GOLD2017 第三章

CHAPTER 3: EVIDENCE SUPPORTING PREVENTION AND MAINTENANCE THERAPY

预防和维持治疗的证据支持

- GOLD2017报告增加了慢阻肺预防策略的内容，并进一步强调慢阻肺患者需要维持治疗。



戒烟是核心关键

- 戒烟对慢阻肺自然史可产生最大的影响作用，应充分重视戒烟在慢阻肺预防中的重要地位。

GOLD2017 :

药物治疗选择遵循个体化治疗原则

药物治疗的作用

减少症状，减少急性加重率和严重度，改善运动耐量和健康状况

药物类别的选择

遵循个体化治疗原则：

症状严重程度、急性加重风险、药物的副反应、合并症、药物的可及性和治疗费用、患者对药物的治疗反应、患者对吸入装置的偏好

主要更新点

• 联合支气管舒张剂

- (1) LABA/LAMA联合治疗较单药治疗可增加FEV1和减少症状 (证据级别A)
- (2) LABA/LAMA联合治疗较单药或ICS/LABA治疗可减少急性加重 (证据级别B)

GOLD2017报告也同时明确指出，大多数LABA/LAMA联合治疗研究的入组人群是急性加重发生率较低的患者，由此提示**LABA/LAMA对于频繁急性加重的患者没有足够的医学证据。**

GOLD2017 :

单独提出了抗炎药物的小结内容

吸入激素ICS

与LABA联合治疗比单药使用能改善中重度慢阻肺患者的肺功能和健康状态，并降低急性加重（A类证据）。ICS/LABA/LAMA三联治疗相比单用LAMA或ICS/LABA可改善肺功能，症状，健康状态及急性加重（A类证据）。规律使用ICS可增加肺炎风险，尤其对重症患者（A类证据）。

口服激素

长期使用口服激素副作用巨大（A类证据），没有获益（A类证据）。

PDE4

对于慢支炎，重度到极重度慢阻肺患者和有急性加重史的慢阻肺患者，PDE4改善肺功能并减少中重度急性加重（A类证据），对于那些已经在使用ICS/LABA联合制剂的患者也可以改善肺功能并减少急性加重（A类证据）。

抗生素

长期使用阿奇霉素和红霉素治疗减少一年内急性加重（A类证据）。阿奇霉素治疗与增加细菌耐药（A类证据）及听力障碍发生率相关（B类证据）。

粘液溶解剂和抗氧化剂

规律使用NAC和羧甲司坦在特定人群可降低急性加重风险（B类证据），没有获益（A类证据）。

其他抗炎药物

白三烯调节剂的作用在慢阻肺患者中没有足够的验证。

GOLD2017 : ICS/LABA推荐用于有急性加重史的 中度至极重度慢阻肺患者

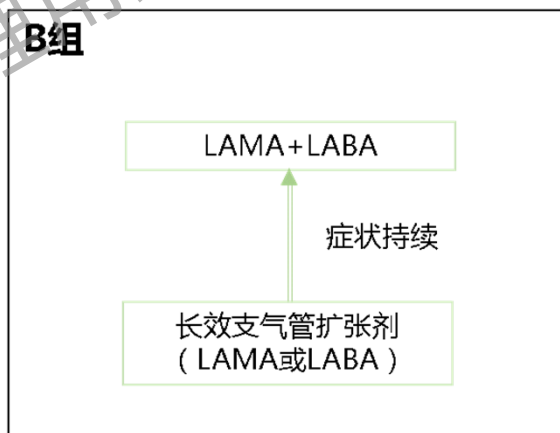
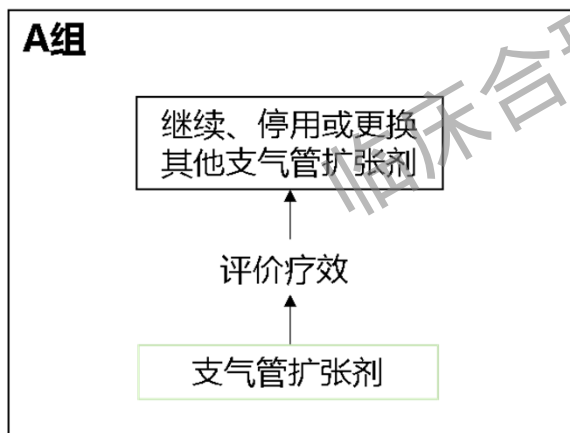
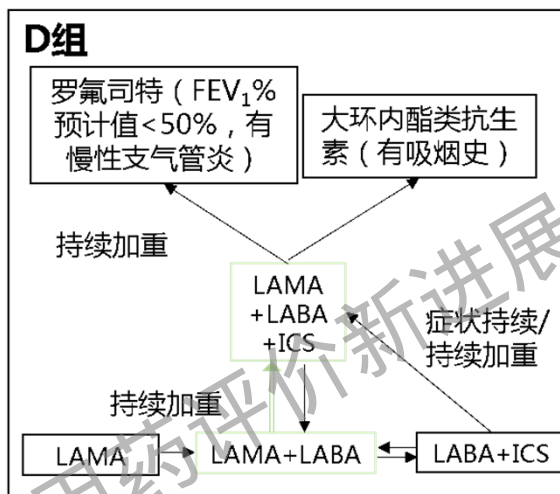
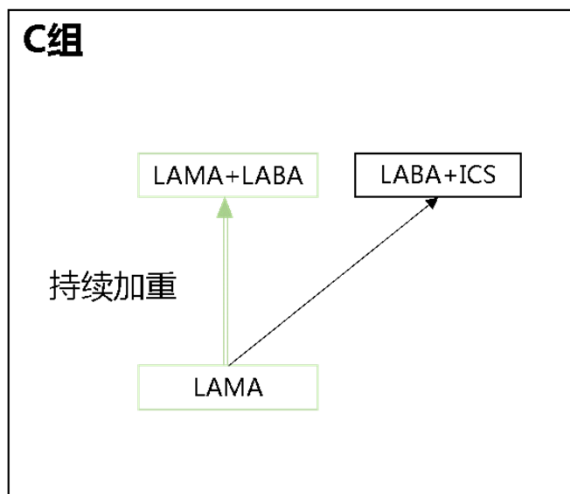
GOLD2017报告对ICS/LABA联合治疗的推荐意见：

- ✓ 在有急性加重史的中度至极重度慢阻肺患者中，ICS/LABA联合治疗相比二者单药治疗，可更好改善肺功能和健康状态，并减少急性加重。（A类证据）。
- ✓ ICS/LABA/LAMA三联治疗相比单用LAMA或ICS/LABA，可更好改善肺功能、症状、健康状态和减少急性加重。（A类证据）。

慢阻肺稳定期管理 更新解读

临床合理用药知识新进展培训班

GOLD2017: ABCD分组推荐方案进行初始治疗，随后根据个体化的症状 和急性加重风险评估，进行升级和/或降级治疗



→ 推荐药物
对于主观症状和气流受限程度出入较大的患者，需要进一步评价

值得注意的是，**对于C和D组患者的治疗推荐意见缺少直接证据支持的**。当有其他可用数据支持的情况下，将对这些推荐意见进行重新评估。

LABA/LAMA相关研究纳入患者 绝大多数1年内AE≤2次

LABA/LAMA相关研究纳入的患者

患者类型一：

- 过去1年无急性加重



患者类型二：

- 过去1年急性加重1次



患者类型三：

- 过去1年急性加重≥2次



GOLD 2017 : 含ICS/LABA的治疗方案对于有急性加重史的患者仍然十分重要

Table 4.6. Key points for the use of anti-inflammatory agents

- Long-term monotherapy with ICS is not recommended (Evidence A).
- Long-term treatment with ICS may be considered in association with LABAs for patients with a history of exacerbations despite appropriate treatment with long-acting bronchodilators (Evidence A).
- Long-term therapy with oral corticosteroids is not recommended (Evidence A).
- In patients with exacerbations, LABA/LAMA/ICS, chronic bronchitis and severe to very severe airflow

GOLD 2017 : **对于有急性加重史的患者**，除了给予长效支扩剂适当治疗外，**可考虑ICS联合LABA长期治疗（证据等级A）**

✓“对于C组患者，”若存在持续急性加重，则添加一种长效支气管舒张剂（LABA/LAMA）或联合LABA和ICS治疗可能获益。

✓“对于D组患者，”若接受LABA/LAMA治疗仍发生急性加重，建议升级为三联治疗（ICS/LABA/LAMA）。”

GOLD2017 : ICS/LABA在D组初始治疗人群

具有哮喘-慢阻
肺重叠综合征
(ACOS) 病史
和/或临床表现
提示ACOS



嗜酸性粒细胞
(EOS) 计数高
也被认为是支持
使用ICS的一个
指标

研究发现血EOS的作用包括²：

- 在有急性加重史的患者中作为急性加重风险的生物标志物
- 可预测ICS预防急性加重的作用

目前关于EOS仍存在争议，未来尚需开展前瞻性临床试验，进一步验证血EOS预测ICS疗效的作用，确定可用于临床实践的血EOS预测急性加重风险的临界值¹

1.GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD

2.Watz H, et al. Lancet Respiratory Medicine, 2016, 4(5):390-398.

急性加重管理 更新解读

临床合理用药知识新进展培训班

GOLD2017 :

慢阻肺急性加重后，应尽早开始维持药物的治疗

慢阻肺急性加重的定义

GOLD2016报告：“是一种急性事件，特征为患者的呼吸道症状加重，**症状变化程度超过日常变异**，且导致药物治疗方案的改变。”²

GOLD2017报告：“呼吸道症状的急性加重，导致额外的治疗。”¹

主要治疗目标

减轻当前急性加重的负面影响

预防急性加重再次发生

- 药物治疗
 - 短效支气管扩张剂作为起始治疗
 - 糖皮质激素的应用可以改善肺功能和缺氧情况，缩短恢复时间和住院时间
 - 抗生素的应用可以缩短恢复时间，降低早期复发风险、治疗失败率和住院时间
 - 考虑到茶碱的副作用，**不推荐在急性加重期应用茶碱类药物**

- GOLD2017报告明确提出，“在慢阻肺急性加重患者出院前，就**应尽早开始维持药物治疗**。在急性加重后，即应开始预防急性加重的适当治疗措施。

1. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD

2. GOLD 2016 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD

GOLD2017 :

急性加重出院后应早期随访，定期随访

早期随访：出院后1个月内

全面评患者出院时的治疗，如是否需要长期氧疗、是否需要调整抗生素和激素治疗等。

进一步随访：出院后3个月

确保患者恢复至稳定期，并评估患者的症状、肺功能、采用多维之指标如BODE指数评估预后、血氧饱和度和血气分析有助于判断是否需要长期氧疗。

预防慢阻肺急性加重的干预措施

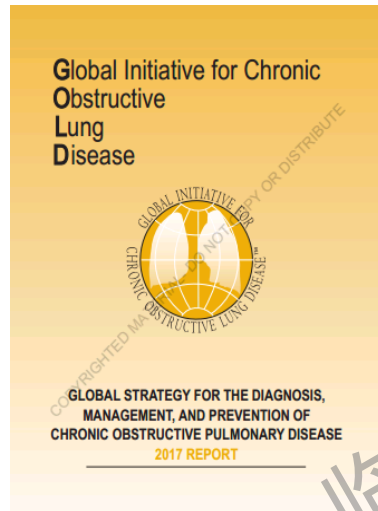
干预种类	干预方法
支气管扩张剂	LABAs
	LAMAs
	LABA+LAMA
含激素的治疗方案	LABA+ICS
	LABA+LAMA+ICS
抗炎（非激素）	罗氟司特
抗感染药物	疫苗
	长期大环内酯类
粘液调节剂	N-乙酰半胱氨酸
	羧甲司坦
其他	戒烟
	康复
	肺减容

注：LABA：长效 β_2 受体激动剂；LAMA：长效胆碱能拮抗剂；ICS：吸入糖皮质激素

慢阻肺和合并症 更新解读

临床合理用药培训新进展培训班

GOLD2017:合并症并不改变慢阻肺原有治疗方案，但同时应治疗合并症



心血管疾病是最常见和最为重要的合并症。骨质疏松和抑郁症也是重要合并症，常与健康状况不佳和疾病预后差有关，但经常被漏诊，需要临床医生关注。肺癌常常与慢阻肺并存，是患者死亡的主要原因。

这些合并症都很常见，可增加慢阻肺患者的死亡率，降低患者的生活质量和预后，并可增加急性加重高风险。

合并症的存在并不改变慢阻肺原有治疗方案，但同时应按照标准治疗合并症。

GOLD2017诊疗策略 更新要点

01

思考：结合诊疗策略更新，如何为中国患者制定个体化的治疗策略？

02

CONTENTS

目录

中国慢阻肺患者的疾病特征

临床合理用药评价新进展培训班

中国人群面临多重慢阻肺危险因素 基层医疗体系仍不够完善

引起慢阻肺的重要诱因¹



吸烟



空气污染



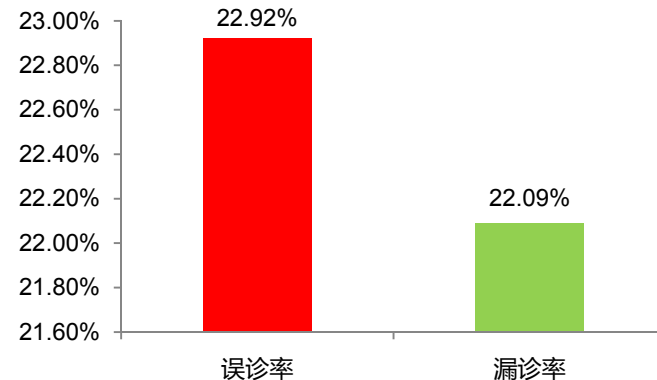
生物燃料烟雾

我国对7个地区20245名
成年人进行调查, **40岁以
上**人群中慢阻肺患病率
高达**8.2%**¹



社会经济地位

中国的基层医疗体系仍不够完
善, 慢阻肺误诊率、漏诊率高²



1. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(修订版).黎志成等.现代诊断和治疗.2012;23(5):450-451.
2. 黎志成等.现代诊断和治疗.2012;23(5):450-451.

中国慢阻肺患者病情较重——C、D组比例高

- 一项在全国11家三级医院门诊连续就诊的749例慢阻肺患者中进行的回顾性调查。

中国患者

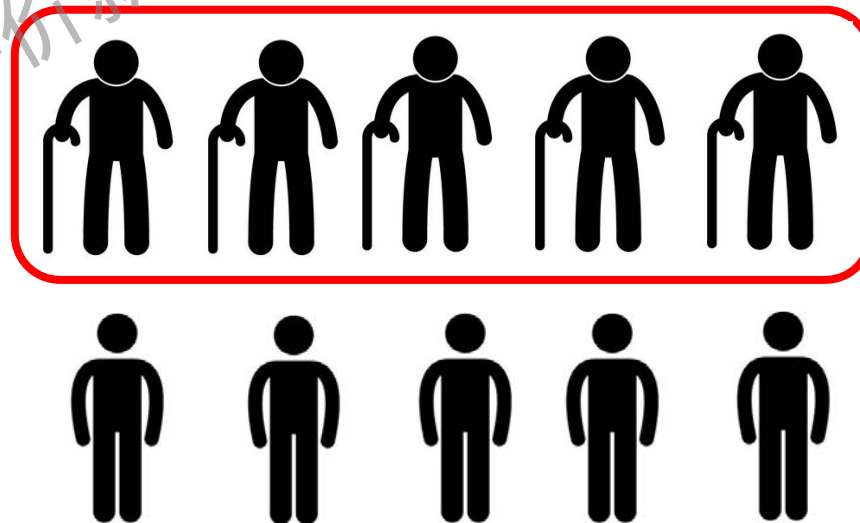
C、D组患者比例：**81.6%**¹



- 4项国外研究采用现有研究队列，探讨按GOLD评估标准得出的4个分级患者人群的变异性和/或与临床结果的关系。

西方患者

C、D组比例：**47%**²

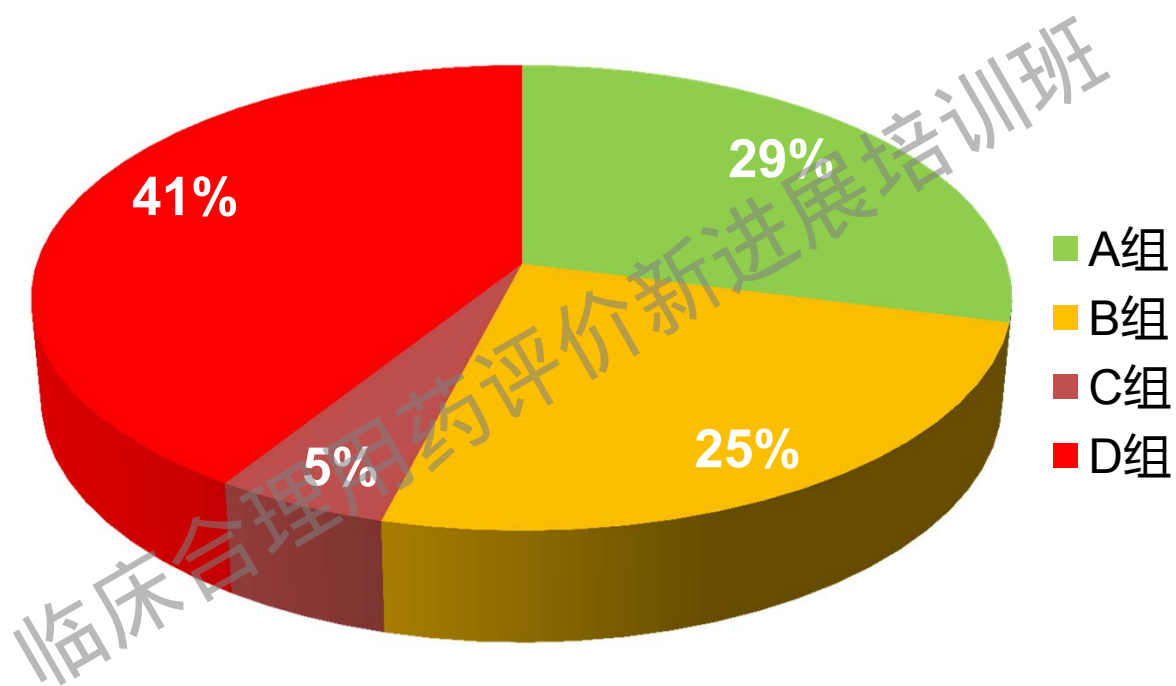


1. 孙丽娜等-中华医学杂志 2015;95(8) :570-576

2. Agusti A, et al. Eur Respir J. 2013;42(5):1391-401

病情较重的C、D组患者中，以D组患者占多数

慢阻肺患者分组情况



本研究纳入4484位慢阻肺患者，所有患者吸烟史 ≥ 10 包·年， $FEV_1/FVC < 0.7$ 。依据 GOLD 2011 ABCD 评估工具对患者进行分组

中国慢阻肺患者每年中位急性加重达3次

全国慢阻肺患者治疗状况与自我认知的多中心调查显示¹

- 中国慢阻肺患者过去1年平均急性加重次数**2次**（1-3次）

亚太地区慢阻肺影响调查研究显示²

- 中国慢阻肺患者过去1年中位急性加重次数达**3次**

1.陈亚红等, 中华结核和呼吸杂志, 2010 ; 33 (10) : 750-753

2.Sam Lim et al. Asia Pacific Family Medicine (2015) 14,4: 1-11



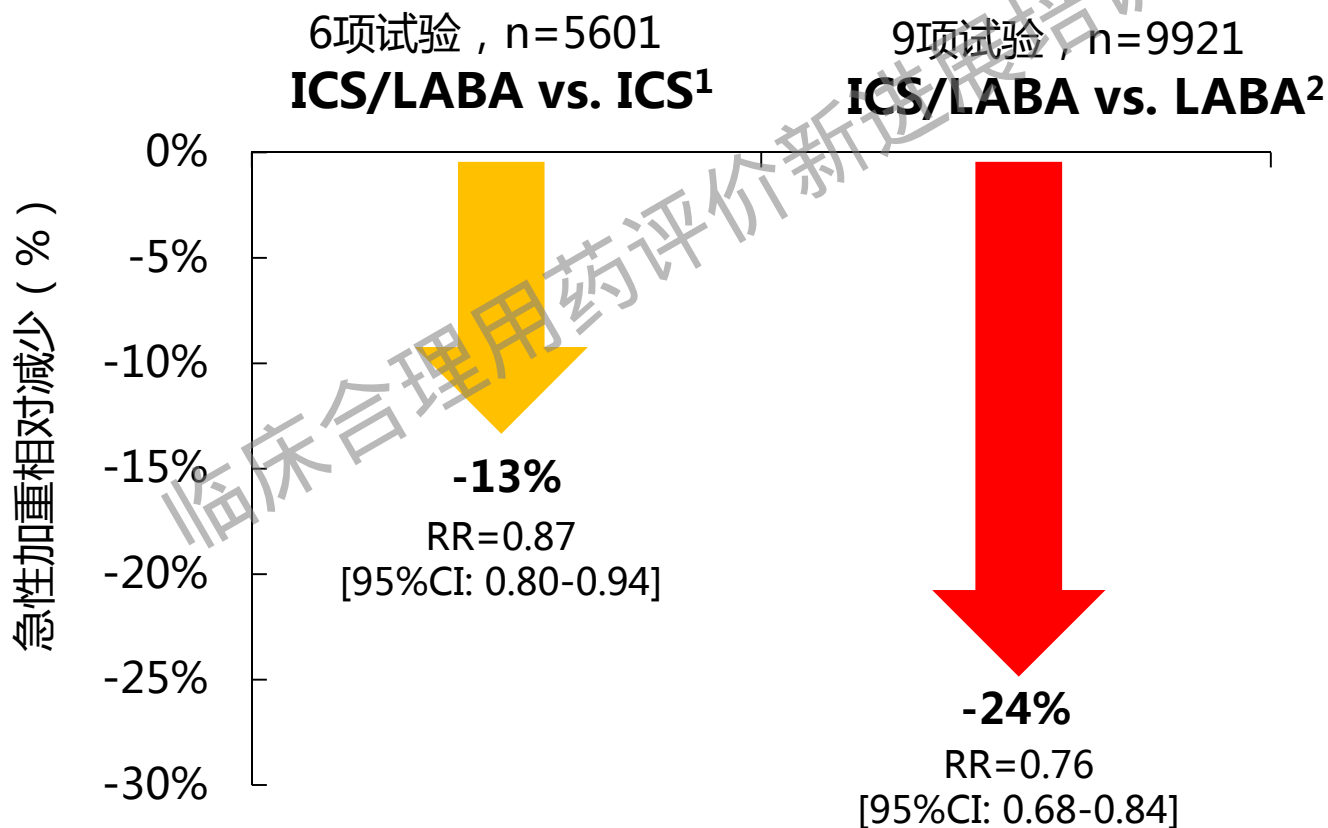
**针对中国慢阻肺患者的疾病特征，
结合GOLD2017全球策略，
如何为患者提供个体化治疗方案？**

临床合理用药评价新进展培训班

ICS减少急性加重的作用： 来自ICS/LABA临床试验的Meta分析

一项Meta分析中，共纳入15项随机、双盲研究的7814例慢阻肺患者。评估ICS/LABA单一吸入装置与ICS单一成分治疗成人慢阻肺患者的疗效。主要终点为急性加重、死亡率和肺炎¹。

一项Meta分析中，共纳入14项随机、双盲研究的11794例重度慢阻肺患者。评估ICS/LABA单一吸入装置与LABA单一成分治疗成人慢阻肺患者的疗效。主要终点为急性加重、死亡率和肺炎²。

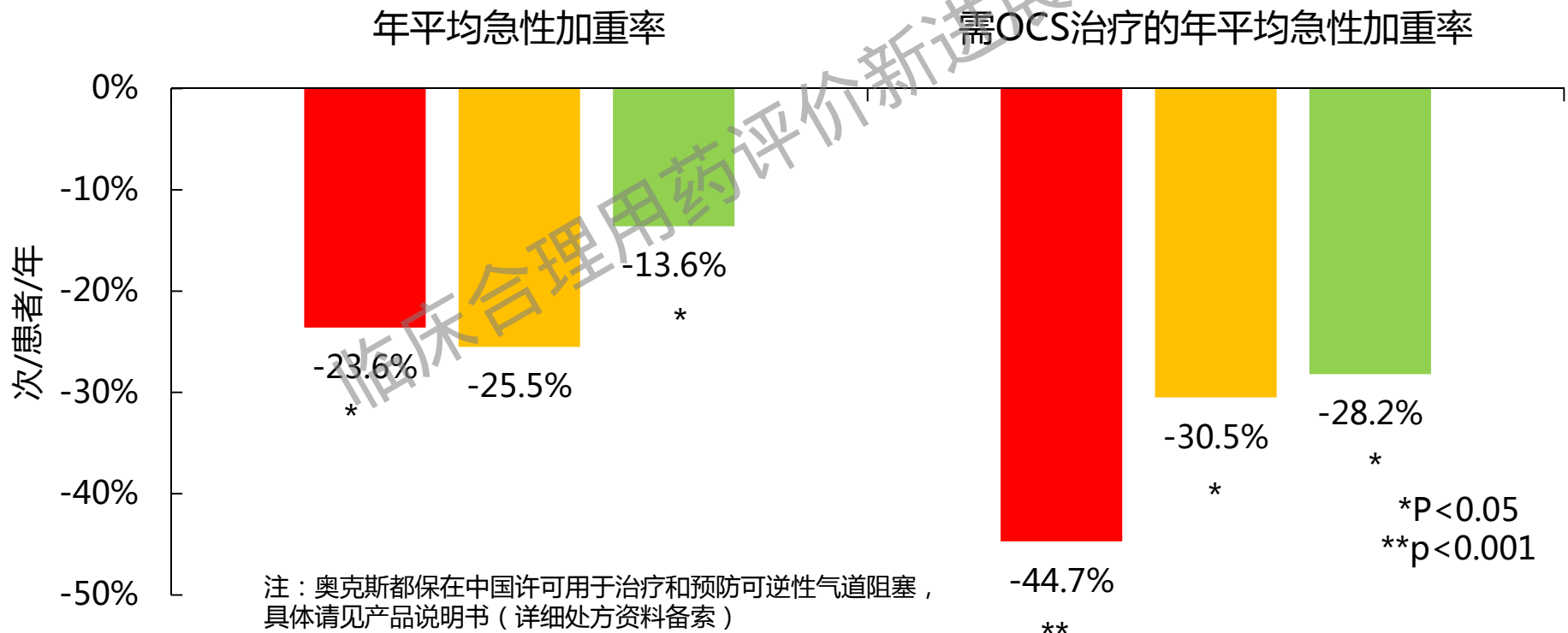


1. Nannini LJ, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013;8CD006826
2. Nannini LJ, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9;CD006829

布地奈德/福莫特罗与单用福莫特罗相比， 显著降低慢阻肺急性加重发生率

- 一项为期12个月、随机、双盲、安慰剂对照、平行分组研究，1022例气流受限程度为GOLD III/IV级，且既往2-12个月有≥1次需口服激素和/或抗生素治疗的急性加重史的门诊慢阻肺患者，在两周筛选期给予强的松龙30mg qd和福莫特罗9μg Bid，然后被随机分配接受布地奈德/福莫特罗160/4.5μg 2吸Bid (n=254)，布地奈德200μg 2吸Bid (此为标示剂量，有效剂量为160μg 2吸Bid) (n=257)，福莫特罗4.5μg 2吸bid (n=255)或安慰剂bid治疗 (n=256)，4组患者均按需使用特布他林作为缓解药。评估不同治疗方案对至首次急性加重时间、FEV₁、症状总评分、健康相关生活质量等的影响²。

■ 布地奈德/福莫特罗 Vs 安慰剂 ■ 布地奈德/福莫特罗 Vs 福莫特罗 ■ 布地奈德/福莫特罗 Vs 布地奈德

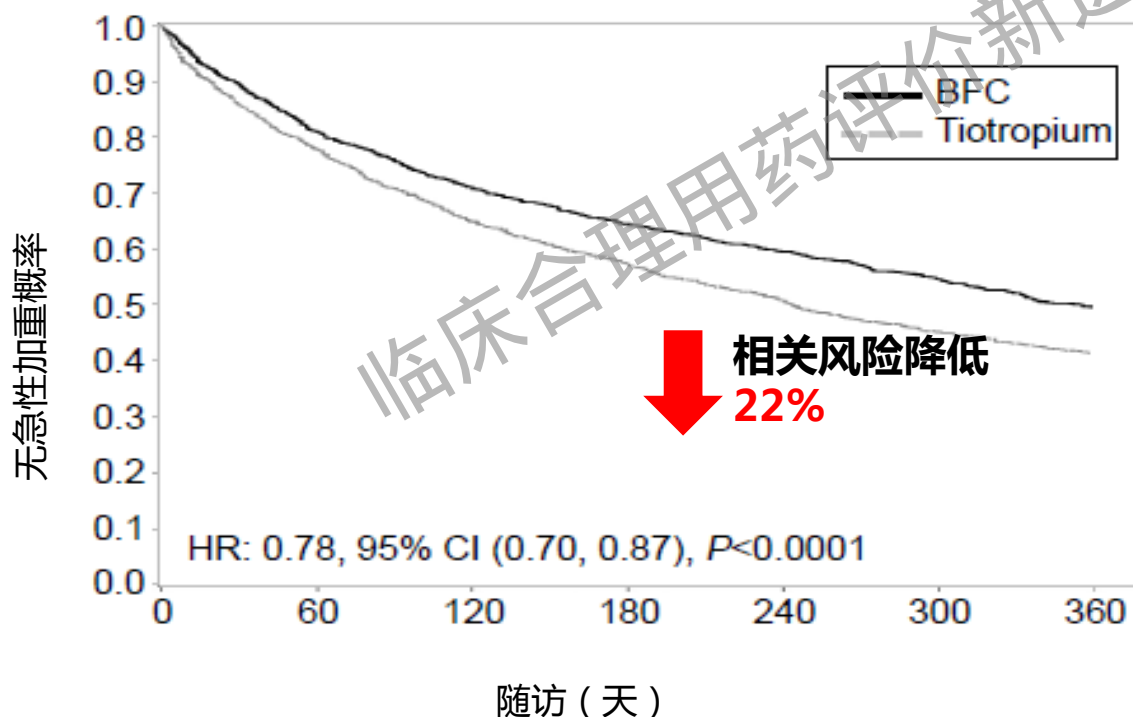


与噻托溴铵初始治疗相比， 布地奈德/福莫特罗与更少的急性加重风险相关

- 一项真实世界研究中，纳入美国HealthCore Integrated Research Environment中心报告的≥40岁的、接受布地奈德/福莫特罗或噻托溴铵初始治疗的慢阻肺患者（合并或不合并哮喘），随访12个月，评估其急性加重发生风险。通过倾向得分匹配法对患者的人口统计学特征和慢阻肺疾病严重度进行匹配，最终每组各包括1198例患者。主要终点为至首次AECOPD时间，次要终点包括AECOPD率、医疗资源使用情况和治疗费用。

主要终点：至首次急性加重时间
总体研究人群（合并或不合并哮喘）

主要终点：至首次急性加重时间
亚组人群（不合并哮喘）

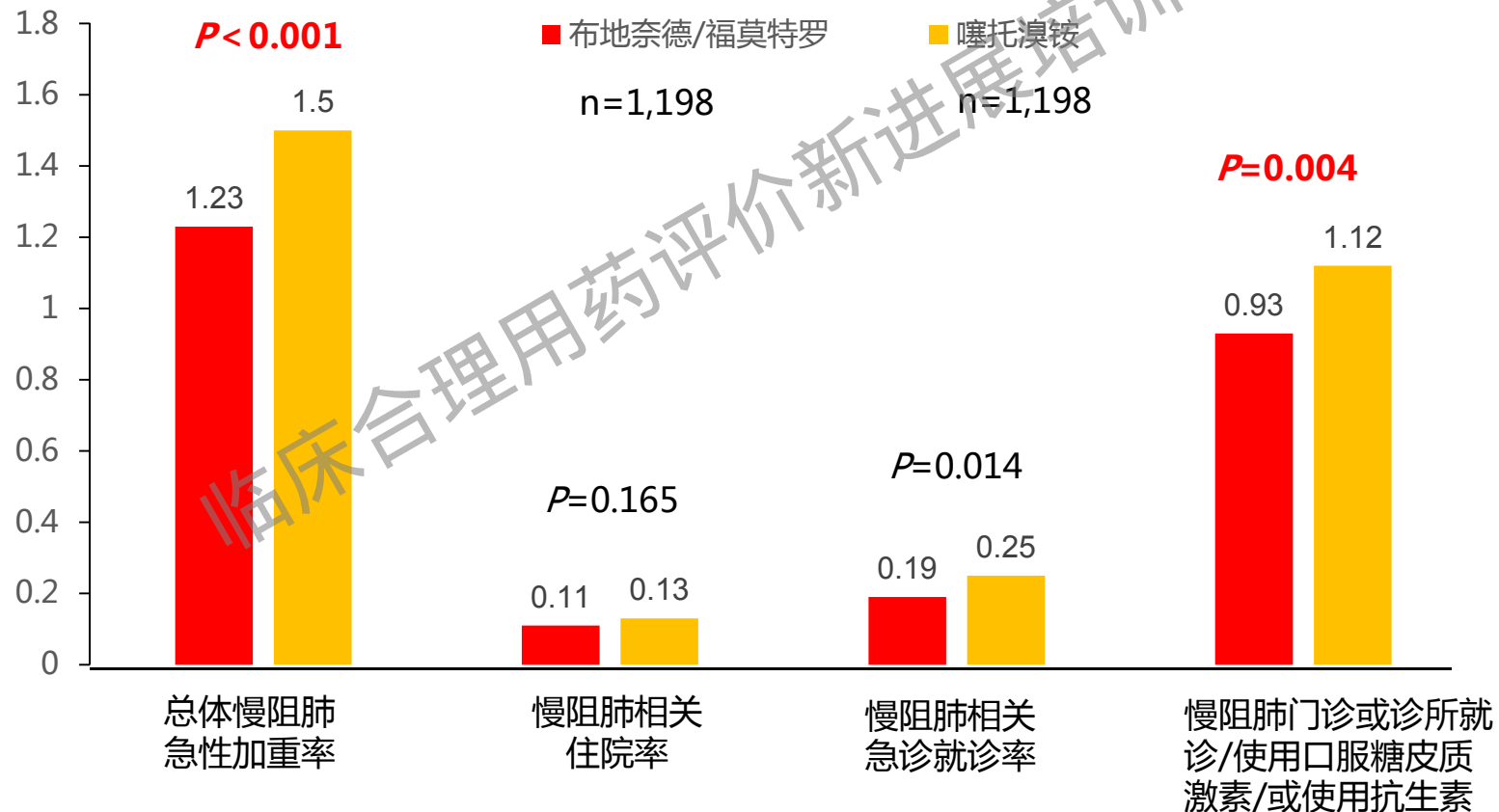


HR=0.83 [0.72, 0.96],
P=0.011

**即布地奈德/福莫特罗组
中以往无哮喘诊断的患
者，至首次急性加重时间
比噻托溴铵组显著延长
108天，急性加重风险降
低17%**

与噻托溴铵初始治疗相比，布地奈德/福莫特罗与更少的慢阻肺急性加重率及相关就诊率相关

- 一项真实世界研究中，纳入美国HealthCore Integrated Research Environment中心报告的≥40岁的、接受布地奈德/福莫特罗或噻托溴铵初始治疗的慢阻肺患者（合并或不合并哮喘），随访12个月，评估其急性加重发生风险。通过倾向得分匹配法对患者的人口统计学特征和慢阻肺疾病严重程度进行匹配，最终每组各包括1198例患者。主要终点为至首次AECOPD时间，次要终点包括AECOPD率、医疗资源使用情况和治疗费用。



总结

- 在临床实践中，**针对不同患者的病情进行个体化治疗十分重要，需要将GOLD诊治策略与中国临床的实践结合起来。**
- **中国慢阻肺COPD发病率高，C、D患者组比例高¹，每年的中位急性加重达3次²；**
- **ICS/LABA有效减少急性加重风险**
 - 与噻托溴铵初始治疗相比，布地奈德/福莫特罗与更少的急性加重风险相关³；
 - 单用福莫特罗相比，显著降低慢阻肺急性加重发生率⁴

1. 孙丽娜等-中华医学杂志 2015;95(8):570-576

2. Sam Lim et al. Asia Pacific Family Medicine (2015) 14,4: 1-11

3. Trudo F, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:2055-66.

4. Calverley PM, et al. Eur Respir J 2003; 22: 912-919

谢谢!

临床合理用药评价新进展培训班