

· 前沿述评 ·

【编者按】慢性阻塞性肺疾病（COPD）是常见又致命的呼吸道系统疾病。相关研究表明，COPD 是世界上第三大死亡原因的疾病，且致残率和病死率很高，全球 40 岁以上人群发病率已超 13.7%。COPD 是临床研究的重点，但其确切病因至今仍不明确。为明晰 COPD 发展过程、及早预防及干预疾病进展，慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）2022 版报告首次提出了“慢性阻塞性肺疾病前期（pre-COPD）”的概念。本文在 pre-COPD 的概念基础上，通过分析其与 COPD 的定义及区别，规范了 pre-COPD 的诊断标准，总结了早期识别 pre-COPD 患者的意义。对 pre-COPD 这一新概念的深入阐述，不仅标志着 COPD 研究领域向疾病前期的发展，也意味着 COPD 的防治理念向着预防和早期干预进行了转变，有望提高医护人员和科研工作者对 pre-COPD 的认识、降低 COPD 的患病率和死亡率，从而减轻家庭和社会负担。

慢性阻塞性肺疾病向“前”发展

白亚虎¹，高胜寒¹，纪思禹²，尚金钰¹，董延春¹，宁康^{1*}



扫描二维码
查看原文

【摘要】慢性阻塞性肺疾病（COPD）是呼吸科常见的一类慢性气道疾病，也是全世界公认高发病率和高死亡率的慢性疾病之一。作为慢性疾病，其发生、发展一般经历一个漫长的过程，及早预防和早期干预能够显著改善 COPD 患者的预后。随着国际学术界对 COPD 认识地逐渐加深，慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）2022 版报告首次提出了慢性阻塞性肺疾病前期（pre-COPD）的概念。本文回顾了 pre-COPD 发展历程、分析了其定义及诊断标准，并对早期识别 pre-COPD 患者的意义进行了总结。pre-COPD 是对现有 COPD 防治理念的拓展和延伸，充分认识与理解这个概念，不仅有助于指导相关发病机制和基础研究方向，更有助于在临床工作中提高 COPD 的一级预防意识，进而降低 COPD 的患病率和死亡率，减轻家庭和社会负担。

【关键词】肺疾病，慢性阻塞性；慢性阻塞性肺疾病前期；慢性阻塞性肺疾病全球倡议；诊断；预防；早期医疗干预；综述

【中图分类号】R 563.9 【文献标识码】A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0621

白亚虎，高胜寒，纪思禹，等. 慢性阻塞性肺疾病向“前”发展 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (3): 268-273. [www.chinagp.net]

BAI Y H, GAO S H, JI S Y, et al. Pre-COPD: a new advance in COPD [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (3): 268-273.

Pre-COPD: a New Advance in COPD BAI Yahu¹, GAO Shenghan¹, JI Siyu², SHANG Jinyu¹, DONG Yanchun¹, NING Kang^{1*}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250014, China

2. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China

*Corresponding author: NING Kang, Chief physician, Master supervisor; E-mail: ningkang3922@163.com

【Abstract】Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic disease of the respiratory system that has high morbidity and mortality across the world. Like other chronic diseases, the development of COPD is a long process, and its prognosis could be improved significantly by early prevention and intervention. As the understanding of COPD in the international academic community gradually deepens, the 2022 Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) report first proposed the concept of pre-COPD. We reviewed the development of pre-COPD, analyzed its definition and diagnostic criteria, and summarized the significance of early identification of pre-COPD patients. Pre-COPD results from the widening and deepening of the existing concept of COPD prevention and treatment. A full understanding of pre-COPD will contribute to guiding the direction of COPD pathogenesis research and basic COPD research, and to improving the awareness of

基金项目：山东省自然科学基金面上项目（ZR2021MH200）

1.250014 山东省济南市，山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 2.261053 山东省潍坊市，潍坊医学院临床医学院

*通信作者：宁康，主任医师，硕士生导师；E-mail: ningkang3922@163.com

本文数字出版日期：2022-11-04

primary prevention of COPD in clinical practice, thereby reducing the prevalence and mortality of COPD and the burden of COPD on families and society.

【 Key words 】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Pre-COPD; Global initiative for chronic obstructive lung disease; Diagnosis; Prevention; Early medical intervention; Review

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是呼吸科常见的一类慢性气道疾病,其特征是不可逆的气流受限和持续的呼吸道症状。COPD 的发病机制尚不完全明确,通常认为吸烟等有害颗粒或有害气体显著暴露导致的气道氧化应激、炎症反应是 COPD 发病的主要机制,同时遗传、年龄和性别、肺的生长和发育、社会经济状况等因素也在发病过程中发挥了一定作用。

目前, COPD 已经成为世界第三大死亡原因,据报道,全球 30 岁以上人群 COPD 患病率约为 11.7%^[1]。2018 年王辰院士牵头的“中国成人肺部健康研究”调查结果显示,我国 40 岁以上人群患病率高达 13.7%,总患病人数近 1 亿^[2]。另外, COPD 患病率会随着年龄增长急剧上升,在我国老龄化程度日益加深的背景下, COPD 带来的经济负担和社会负担会进一步加重。如何更好地预防和管理 COPD,降低其患病率和死亡率,是临床研究和基础研究的重大任务。2021 年新发布的慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (the global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 提出了一个新的概念:慢性阻塞性肺疾病前期 (pre-COPD)^[3],这个概念不仅标志着 COPD 的研究领域向疾病前期进行了发展,同时也意味着 COPD 的防治理念向预防和早期干预进行了转变。这将对改善 COPD 患者的预后产生积极影响,进而达到降低 COPD 患病率和死亡率的目的。

本文文献检索策略:以“Pre-COPD, Early COPD, Mild COPD”为英文关键词检索 PubMed、Medline、Web of Science;以“慢性阻塞性肺疾病前期、早期慢性阻塞性肺疾病、轻度慢性阻塞性肺疾病”为中文关键词检索中国知网、中国生物医学文献服务系统、维普网。检索时间为建库至 2022 年 6 月。文献纳入标准:慢性阻塞性肺疾病前期或早期慢性阻塞性肺疾病或轻度慢性阻塞性肺疾病的临床研究、基础研究,与本研究主题有关的指南/共识、综述。文献排除标准:与研究问题无关、重复发表、无法找到全文信息的文献,质量差的文献。

1 pre-COPD 的发展历程

1.1 GOLD 0 期 1998 年,美国国家心肺和血液病研究所、美国国立卫生研究院和世界卫生组织共同合作,在遵循循证医学原则的前提下启动了 GOLD,其目的是提高人们对 COPD 的认识,促使参与医疗的各方面人员共同努力来促进 COPD 的预防和管理。2001 年 GOLD 颁布了第一版报告:慢性阻塞性肺疾病诊断、

管理和预防全球策略 (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD),在这份报告中根据气流受限程度,将 COPD 分为四个阶段即 0 期:“高危”阶段; I 期:轻度 COPD; II 期:中度 COPD; III 期:重度 COPD^[4]。其中 GOLD 0 期 (GOLD stage 0) 的特征可以概括为:存在危险因素 (吸烟) 和症状 (慢性咳嗽和咳痰),且肺功能检查未发现气流受限的表现。对于一些人而言, GOLD 0 期似乎还不是一个健康问题,但是这一阶段着重强调早期识别处于“危险”中的人群,并且在发展为气流受限之前进行干预。然而,在 2006 年 GOLD 修订版中这一概念被删除,原因主要有两点: (1) GOLD 0 期人群的特征差异较大; (2) 并不是所有 GOLD 0 期人群最终会出现气流受限^[5-6]。

1.2 GOLD-Unclassified (Global Initiative for Obstructive Lung Disease-Unclassified, GOLD-U) 虽然 GOLD 0 期的概念被删除了,但大家发现没有气流受限但有慢性呼吸道症状的吸烟者更容易患有严重的呼吸道疾病,这一现象引起了越来越多的临床和科研工作者的关注。2011 年, WAN 等^[7]首次尝试描述这部分群体的临床特点与影像学特征,他们将吸入支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) / 用力肺活量 (FVC) ≥ 0.7 且 FEV₁ ≤ 80% 预计值 (%pred) 的吸烟者定义为 GOLD-U,证实了体质指数 (BMI) 会影响肺功能,使 FEV₁ 和 FVC 成比例降低,但是 FEV₁/FVC 却可能保持在参考范围内;同时研究还描述了 GOLD-U 群体的以下特点: (1) 在 GOLD-U 群体中肺总量 (TLC) 和功能残气量 (FRC) 与 BMI 的关系不大; (2) 种族 (非裔美国人)、性别、糖尿病、充血性心力衰竭均有助于预测 GOLD-U 群体的发病。虽然这个观点和定义未能在以后的研究中被深入探索,但是 WAN 等^[7]研究让大家认识到 GOLD-U 群体有一些不同于 COPD 患者的特点。

1.3 pre-COPD 随着现代医学的不断发展和进步,人们认识到在疾病的发生、发展过程,一般会经历一个过渡阶段,即从正常状态到疾病状态的特殊阶段,正确认识这一阶段,并加以管控和干预,对预防疾病的进展有着非常重要的意义。所以,在高血压和糖尿病的预防和诊疗中,临床越来越重视高血压前期和糖尿病前期的管理^[8-9]。对于 COPD,有些“高危”人群不符合目前 COPD 的诊断标准,但随着时间的推移,这部分人群出现气流受限的风险增高^[5]。为了更好地识别这部分人群,在借鉴了医学其他领域分类方法的基础上,2018 年,

CELLI 等^[5] 建议改进 COPD 的分类并提出 pre-COPD 的概念, 2020 年, HAN 等^[10] 再次建议引入 pre-COPD 的概念, 之所以形成这样的概念, 是因为人们越来越清晰地认识到: 当以肺功能定义的气流受限发生时, 肺部已经发生了严重的呼吸道损伤。这种损伤的病理改变多集中在内径 <2 mm 的小气道内, 且随着时间延长, 病理损伤会逐渐累积加重, 直至出现持续性气流受限。2021-11-15 发布的 GOLD 2022 版报告澄清了四个容易混淆的概念, 其中包括早期慢性阻塞性肺疾病 (early COPD)、轻度慢性阻塞性肺疾病 (mild COPD)、年轻人中的慢性阻塞性肺疾病 (COPD in young people)、pre-COPD。2022 年 MARTINEZ 等^[11] 进一步详细阐释了以上四个概念, 并提出对 pre-COPD 患者进行随机对照药物临床试验的必要性。至此, pre-COPD 这一概念正式步入了大家的视野。COPD 相关概念的特点见表 1^[12]。

表 1 COPD 相关概念的特点^[12]
Table 1 Criteria for early detection of COPD

项目	Early COPD*	COPD in young people	pre-COPD	Mild COPD
吸烟史	存在	存在	无要求	存在
症状	无要求	无要求	慢性咳嗽 咳痰	mMRC 评分 0-1 分, CAT 评分 <10 分
FEV ₁ /FVC	<LLN	<0.7	>0.7	<0.7
FEV ₁ 下降 速率	>60 ml/年	无要求	存在异质性	无要求
FEV ₁ %pred	无要求	<80%	>80%	>80%
年龄	<50 岁	20-50 岁	任何年龄	任何年龄
影像学表现	肺气肿, 空气滞留或支气管增厚	可能存在肺气肿	有或没有肺气肿	N/A

注: COPD=慢性阻塞性肺疾病, FEV₁=第 1 秒用力呼气容积, FEV₁%pred=第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比, FVC=用力肺活量, mMRC=改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表, CAT=慢性阻塞性肺疾病评估测试, LLN=正常值下限; N/A=不适用; *表示美国呼吸与危重症医学杂志建议将 Early COPD 仅用于讨论“生物学早期”

2 pre-COPD 的定义及诊断标准

2.1 定义 根据 GOLD 2022 版报告的观点, pre-COPD 是指: (1) 有呼吸道症状 (任何年龄段); (2) 有或没有可检测到的结构和/或功能异常; (3) 当前没有气流受限; (4) 随着时间的推移, 可能发展或不发展为持续性气流受限。

20 世纪 80 年代, SCADDING^[13] 提出疾病由四个关键特征来定义, 包括临床特征、结构异常、功能障碍、病因。pre-COPD 和 COPD 临床特征、结构异常和病因是相似的, 关键区别在于功能, 所以, 是否存在肺功能定义的气流受限 (即吸入支气管扩张剂后 FEV₁/

FVC<0.7) 就是区分两者的关键^[10]。

2.2 诊断标准 吸入支气管扩张剂后 FEV₁/FVC<0.7 为诊断 COPD 的标准, 但其无法提示到 COPD 的早期变化。结合 GOLD 2022 版报告对 pre-COPD 的定义, 无论患者是否有危险因素、是否有结构或功能异常, 只要存在呼吸道症状且肺功能未发现气流受限的情况, 即可考虑诊断为 pre-COPD。

基于以上诊断标准可能会使很多人被诊断为 pre-COPD, 但是这部分人群并不均会发展成 COPD, 所以还需要进一步开发具有良好灵敏度和特异度并且能在临床上实施的诊断方法。CHEN 等^[14] 曾提出活动记录仪可以提供患者大量的院外信息, 以帮助了解和诊断 pre-COPD。另外, 一些筛查方法或许可以用来提高临床医生对 pre-COPD 的认识, 例如基于危险因素和症状的筛查问卷^[15]、胸部 CT^[16]、肺部磁共振检查 (MRI)^[17]、一氧化碳弥散量 (DLCO)^[18] 和基于探针的共聚焦激光显微内镜 (pCLE)^[19] 等。以上这些诊断方法和思路仍需要大规模临床试验来证实, 同时也期待更多方法和特异的标志物来帮助诊断 pre-COPD。

3 pre-COPD 的推动作用以及现实意义

3.1 提高 COPD 的早期诊断 早期诊断和干预以减少肺功能快速下降的“高危”个体, 对于降低 COPD 的发病率和死亡率至关重要^[20]。但是在全球范围内, 大量的研究证据表明 COPD 的诊断率仍然偏低^[21-22], 对 COPD 的早期干预带来了严重挑战。RAY 等^[23] 在英国初级保健诊所中使用 TargetCOPD 评分识别未确诊的 COPD 患者, 并邀请他们进行进一步的诊断评估, 经过评估约 16.6% 的患者存在未确诊的轻度气流受限, 约 9.7% 的患者存在未确诊的中度气流受限; 12 个月后, 在这些未确诊的患者中也仅有 10.6% 的患者最终被诊断为 COPD。PRETEROTI 等^[24] 通过基于人群的病例发现策略, 以评估在加拿大存在呼吸道症状的成年人中未确诊气流受限患者的患病率, 在受试者中约 20% 的患者存在未确诊的气流受限。此外, 据报道显示在有吸烟史的人群中未确诊 COPD 的患病率日本约为 13.1%^[25], 丹麦约为 34.8%^[26]。虽然不同的国家所报道的数据不尽相同, 但是以上证据已充分表明部分 COPD 患者没有得到及时诊断, 尤其是轻、中度 COPD 患者。

为了预防 COPD 和更好地进行稳定期管理, GOLD 委员会早在 2006 版报告中就建议: 任何存在呼吸系统症状和相关危险因素 (如香烟烟雾和室内生物燃料) 暴露史的患者均应考虑诊断为 COPD。美国预防服务工作组 (the US Preventive Services Task Force, USPSTF) 也曾发表过一篇系统评价: 鼓励临床医生积极发现存在危险因素的 COPD 患者, 这些危险因素包括接触香烟或存在呼吸道症状等^[27]。这些文献均强调临床工作者尽

可能早地发现 COPD 患者，并加以管控。但是事实上，COPD 在其早期阶段可能是无症状的，那些自我报告健康状况良好且没有合并症的人即使暴露于 COPD 的危险因素，也很可能被忽视^[6]。此次 GOLD 报告中提出的 pre-COPD 概念，可以更大范围地发现 COPD 患者，并对他们进行积极的引导及干预，防止其进一步加重。

3.2 加强 COPD 的早期干预 FLETCHER 等^[28] 从 1961 年开始，对 800 例 30~59 岁的西伦敦男性进行 FEV₁ 检测，每 6 个月测量 1 次，持续了 8 年，他们发现 FEV₁ 随着年龄的增长呈持续缓慢下降的趋势。此外，不吸烟者的 FEV₁ 下降缓慢，并且不会出现气流受限，而吸烟者存在“敏感”人群和“不敏感”人群，“不敏感”吸烟者的 FEV₁ 下降速度与不吸烟者相似，但“敏感”吸烟者的 FEV₁ 下降速度相对较快且最终会出现气流受限^[29]。起初他们的研究成果并未得到大家的重视，直到现代队列研究描绘了从出生到死亡的肺功能轨迹^[30]，人们才充分认识到了 COPD 的进展变化。根据现有证据以及 COPD 的病程进展，越来越多的学者开始达成共识：越早干预，COPD 患者的肺功能恢复程度越大。

pre-COPD 这一概念为预防和早期干预打开了新的机会之窗，早期干预措施包括戒烟、药物干预和肺康复等^[31-32]。目前关于早期干预的临床数据及证据均是基于早期 COPD 或轻度 COPD 的，但这些证据均或多或少的对 pre-COPD 有借鉴意义，相信未来会有针对 pre-COPD 的临床研究。首先，戒烟是 COPD 早期干预的重点，可以减缓肺功能的下降^[33]，降低 COPD 患者的住院率和死亡率^[34]。SCANLON 等^[35] 研究了 3 926 例患有轻、中度 COPD 的吸烟者，在 5 年内坚持每年对这些吸烟者进行肺功能测量，发现在患有轻、中度 COPD 的吸烟者中，戒烟者 FEV₁ 的年下降率仅为吸烟者的 50%。BAI 等^[34] 为了研究 COPD 患者的影响因素，纳入 204 例患者并随访了 5 年，发现持续吸烟组的死亡风险明显高于戒烟组，提示戒烟可以显著影响 COPD 的自然进程。此外，樊静等^[36] 调查了 2014—2015 年 5 791 例 ≥ 40 岁吸烟 COPD 患者的戒烟情况，结果显示，这部分人群的戒烟率为 25.0%，成功戒烟率为 19.1%，戒烟比为 23.1%，由以上数据可以得出，我国 COPD 患者的戒烟情况仍不容乐观，需要进一步加强 COPD 患者戒烟的健康教育，劝诫 COPD 患者积极主动地戒烟。其次，药物治疗在 COPD 患者的干预中起着关键作用，越来越多的证据支持常规药物治疗对早期 COPD 患者的益处^[37]。无论是 UPLIFT 试验^[38]，还是 TORCH 试验^[39] 均证实了相对于安慰剂，药物干预（噻托溴铵或沙美特罗/丙酸氟替卡松）可以减缓肺功能的恶化，改善健康相关生活质量和降低死亡率。并且，LI 等^[40] 研究证实了在早期 COPD 患者中，停用噻托溴铵后 FEV₁ 和 FVC 的年下降

率与对照组没有差异，表明停用噻托溴铵后会导致肺功能的改善得不到持续维持。最后，肺康复是一种有效的非药物干预措施，适用于所有阶段的 COPD 患者。一项系统评价表明，肺康复显著提高了轻度 COPD 患者的运动能力和与健康相关的生活质量^[41]。另外 SAHIN 等^[42] 研究证实，吸烟的 COPD 患者同样可以从肺康复中获益。3.3 减轻家庭与社会负担 随着我国老龄化程度的日益加深，COPD 的患病人数也会不断上升，这将给家庭和社会带来沉重负担。据报道，美国每位 COPD 患者每年的住院费用是 6 852 美元，中国每位 COPD 患者每年的住院费用是 1 477 美元^[43]。除了以上住院费用外，COPD 患者还面临着门诊费用以及其他与诊疗相关的费用，如交通费、住宿费和营养费等^[44]。另外，COPD 作为全球致残的重要疾患之一，不仅会造成患者本人劳动力的丧失，还会使家庭成员在照顾 COPD 患者时承担不同程度的负担和压力。

众所周知，疾病的治疗费用会随着疾病的严重程度加重而显著增加，而预防和早期干预可以有效地延缓疾病进程，进而减轻家庭和社会的经济负担。MENN 等^[45] 比较了轻度和中度 COPD 患者与无 COPD 受试者之间的医疗保健利用率，并计算了相关的直接医疗费用，发现与无 COPD 受试者相比，轻度 COPD 患者的直接医疗费用高出 14%，而中度 COPD 患者的直接医疗费用则高出 75%，这一发现突显了预防和旨在早期诊断和延缓疾病进程的干预措施的经济重要性。pre-COPD 的提出可以在更大程度上引起人们对 COPD 预防和早期干预的重视，推动 COPD 的早期防控工作，以较低的成本取得较高的健康绩效。

4 总结与展望

2019 年第 18 个“世界慢阻肺日”的主题是“All Together to End COPD”，这样的愿景最终能否实现？SORIANO 等^[46] 预测到 2040 年，只有东亚、南亚和大洋洲的 COPD 死亡率仍将偏高，而世界其他地区的死亡率将远低于 0.03%。同时，AGUSTI 等^[47] 认为根除 COPD 有可能在本世纪内实现。为了实现这个愿景，中国需要在防控 COPD 方面做更多的工作，才能不落后于世界其他地区。在 2019 年，《健康中国行动（2019—2030）》中慢性呼吸系统疾病防治行动是十五项重大行动之一，这份文件为呼吸界医务工作者设定了目标，也指明了前进的方向^[48]。与此同时 GOLD 2022 版提出了 pre-COPD 的概念，再次给呼吸界医务工作者提供了机遇，这将会为 COPD 的预防提供更广泛的基础人群，也为科研工作者研究 COPD 提供了新的视角。更重要的是，更多潜在的“高危”人群将得到重视，进而使 COPD 的防治前线得到前移，延缓甚至是防止 pre-COPD 向 COPD 进展。

作者贡献: 白亚虎、宁康负责文章的构思与设计, 对文章整体负责, 监督管理; 白亚虎制定检索策略并撰写论文; 高胜寒、纪思禹、尚金钰负责文献检索、收集; 董延春负责文章的可行性分析及中英文论文修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ADELOYE D, CHUA S, LEE C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2015, 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05.020415.
- [2] WANG C, XU J Y, 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] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 report [EB/OL]. (2021-11-15) [2022-04-18]. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.
- [4] PAUWELS R, BUIST A, CALVERLEY P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, 163 (5): 1256-1276. DOI: 10.1164/AJRCCM.163.5.2101039.
- [5] CELLI B R, AGUSTÍ A. COPD: time to improve its taxonomy? [J]. *ERJ Open Res*, 2018, 4 (1): 00132-02017. DOI: 10.1183/23120541.00132-2017.
- [6] LU H H, ZENG H H, CHEN Y. Early chronic obstructive pulmonary disease: a new perspective [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2021, 7 (2): 79-87. DOI: 10.1016/j.cdtm.2021.02.003.
- [7] WAN E S, HOKANSON J E, MURPHY J R, et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPD Gene study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (1): 57-63. DOI: 10.1164/rccm.201101-00210C.
- [8] KHAN R M M, CHUA Z J Y, TAN J C, et al. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55 (9): 546. DOI: 10.3390/medicina55090546.
- [9] NIIRANEN T J, LARSON M G, MCCABE E L, et al. Prognosis of prehypertension without progression to hypertension [J]. *Circulation*, 2017, 136 (13): 1262-1264. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029317.
- [10] HAN M K, AGUSTI A, CELLI B R, et al. From GOLD 0 to pre-COPD [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203 (4): 414-423. DOI: 10.1164/rccm.202008-3328PP.
- [11] MARTINEZ F J, AGUSTI A, CELLI B R, et al. Treatment trials in young patients with chronic obstructive pulmonary disease and pre-chronic obstructive pulmonary disease patients: time to move forward [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205 (3): 275-287. DOI: 10.1164/rccm.202107-1663SO.
- [12] LAUCHO-CONTRERAS M E, COHEN-TODD M. Early diagnosis of COPD: myth or a true perspective [J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29 (158): 200131. DOI: 10.1183/16000617.0131-2020.
- [13] SCADDING J G. Health and disease: what can medicine do for philosophy? [J]. *J Med Ethics*, 1988, 14 (3): 118-124. DOI: 10.1136/jme.14.3.118.
- [14] CHEN J H, WELDEMICHAEL L, ZENG S Y, et al. Actigraphy informs distinct patient-centered outcomes in Pre-COPD [J]. *Respir Med*, 2021, 187: 106543. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106543.
- [15] JIN J. Screening for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *JAMA*, 2022, 327 (18): 1831. DOI: 10.1001/jama.2022.6110.
- [16] TANG L Y W, COXSON H O, LAM S, et al. Towards large-scale case-finding: training and validation of residual networks for detection of chronic obstructive pulmonary disease using low-dose CT [J]. *Lancet Digit Health*, 2020, 2 (5): e259-267. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30064-9.
- [17] POLVERINO F, HYSINGER E B, GUPTA N, et al. Lung MRI as a potential complementary diagnostic tool for early COPD [J]. *Am J Med*, 2020, 133 (6): 757-760. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.12.009.
- [18] HARVEY B G, STRULOVICI-BAREL Y, KANER R J, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (6): 1589-1597. DOI: 10.1183/13993003.02377-2014.
- [19] YSERBYT J, DOOMS C, JANSSENS W, et al. Endoscopic advanced imaging of the respiratory tract: exploring probe-based confocal laser endomicroscopy in emphysema [J]. *Thorax*, 2018, 73 (2): 188-190. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209746.
- [20] DI MARCO F, BALBO P, DE BLASIO F, et al. Early management of COPD: where are we now and where do we go from here? A Delphi consensus project [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 353-360. DOI: 10.2147/COPD.S176662.
- [21] DIAB N, GERSHON A S, SIN D D, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (9): 1130-1139. DOI: 10.1164/rccm.201804-0621CI.
- [22] HO T, CUSACK R P, CHAUDHARY N, et al. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective [J]. *Breathe (Sheff)*, 2019, 15 (1): 24-35. DOI: 10.1183/20734735.0346-2018.
- [23] RAY E, CULLIFORD D, KRUK H, et al. Specialist respiratory outreach: a case-finding initiative for identifying undiagnosed COPD in primary care [J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2021, 31 (1): 7. DOI: 10.1038/s41533-021-00219-x.
- [24] PRETEROTI M, WHITMORE G A, VANDEMHEEN K L, et al. Population-based case-finding to identify subjects with undiagnosed asthma or COPD [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55 (6): 2000024. DOI: 10.1183/13993003.00024-2020.
- [25] SEKINE Y, YANAGIBORI R, SUZUKI K, et al. Surveillance of chronic obstructive pulmonary disease in high-risk individuals by using regional lung cancer mass screening [J]. *Int J Chron*

- Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9: 647–656. DOI: 10.2147/COPD.S62053.
- [26] ULRIC C S, LØKKE A, DAHL R, et al. Early detection of COPD in general practice [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6: 123–127. DOI: 10.2147/COPD.S16929.
- [27] GUIRGUIS-BLAKE J M, SENGER C A, WEBBER E M, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: evidence report and systematic review for the US preventive services task force [J]. *JAMA*, 2016, 315 (13): 1378–1393. DOI: 10.1001/jama.2016.2654.
- [28] FLETCHER C, PETO R. The natural history of chronic airflow obstruction [J]. *Br Med J*, 1977, 1 (6077): 1645–1648. DOI: 10.1136/bmj.1.6077.1645.
- [29] FERRERA M C, LABAKI W W, HAN M K. Advances in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Annu Rev Med*, 2021, 72: 119–134. DOI: 10.1146/annurev-med-080919-112707.
- [30] AGUSTI A, FANER R. Lung function trajectories in health and disease [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (4): 358–364. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30529-0.
- [31] WELTE T, VOGELMEIER C, PAPI A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression [J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69 (3): 336–349. DOI: 10.1111/ijcp.12522.
- [32] SUN Y L, ZHOU J Y. New insights into early intervention of chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1119–1125. DOI: 10.2147/COPD.S205382.
- [33] MARTINEZ F J, HAN M K, ALLINSON J P, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (12): 1540–1551. DOI: 10.1164/rccm.201710-2028PP.
- [34] BAI J W, CHEN X X, LIU S S, et al. Smoking cessation affects the natural history of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 3323–3328. DOI: 10.2147/COPD.S150243.
- [35] SCANLON P D, CONNETT J E, WALLER L A, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161 (2 Pt 1): 381–390. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.9901044.
- [36] 樊静, 丛舒, 王宁, 等. 2014—2015年中国40岁及以上慢性阻塞性肺疾病患者戒烟状况 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41 (7): 1021–1027. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200124-00057.
- FAN J, CONG S, WANG N, et al. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients aged 40 years or older in China, 2014–2015 [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2020, 41 (7): 1021–1027. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200124-00057.
- [37] BURKES R M, DRUMMOND M B. Initiating drug therapy in early stage chronic obstructive pulmonary disease: does it impact the course and outcome? [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25 (2): 132–137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000553.
- [38] CORHAY J L, LOUIS R. The UPLIFT study (understanding potential long-term impacts on function with tiotropium) [J]. *Rev Med Liege*, 2009, 64 (1): 52–57.
- [39] CORHAY J L, LOUIS R. Clinical study of the month: the TORCH study (towards a Revolution in COPD Health) [J]. *Rev Med Liege*, 2007, 62 (4): 230–234.
- [40] LI C L, ZHOU Y M, LIU S, et al. Tiotropium discontinuation in patients with early-stage COPD: a prospective observational cohort study [J]. *ERJ Open Res*, 2019, 5 (1): 00175–02018. DOI: 10.1183/23120541.00175-02018.
- [41] JÁCOME C, MARQUES A. Pulmonary rehabilitation for mild COPD: a systematic review [J]. *Respir Care*, 2014, 59 (4): 588–594. DOI: 10.4187/respcare.02742.
- [42] SAHIN H, NAZ I. The effect of pulmonary rehabilitation on smoking and health outcomes in COPD patients [J]. *Clin Respir J*, 2021, 15 (8): 855–862. DOI: 10.1111/crj.13373.
- [43] ANEES UR REHMAN, AHMAD HASSALI M A, MUHAMMAD S A, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2020, 20 (6): 661–672. DOI: 10.1080/14737167.2020.1678385.
- [44] 张小娥, 张彩莲. 慢性阻塞性肺疾病流行病学及疾病经济负担研究进展 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25 (6): 472–476. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2017.06.021.
- ZHANG X E, ZHANG C L. Progress in epidemiology and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases*, 2017, 25 (6): 472–476. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2017.06.021.
- [45] MENN P, HEINRICH J, HUBER R M, et al. Direct medical costs of COPD—an excess cost approach based on two population-based studies [J]. *Respir Med*, 2012, 106 (4): 540–548. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.013.
- [46] SORIANO J B, ANCOCHEA J, CELLI B R. The most beautiful COPD chart in the world: all together to end COPD! [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54 (6): 1902047. DOI: 10.1183/13993003.02047-2019.
- [47] AGUSTI A, ZHANG J. Chronic obstructive pulmonary disease at the beginning of the XXI Century [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (11): E210–213. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.50.
- [48] 邱晨, 王凤燕, 陈荣昌. 推进健康中国慢性呼吸系统疾病防治行动计划的实施 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (48): 3761–3764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.48.001.
- QIU C, WANG F Y, CHEN R C. Advance the implementation of the chronic respiratory diseases prevention and control campaign in healthy China action 2019–2030 [J]. *National Medical Journal of China*, 2019, 99 (48): 3761–3764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.48.001.

(收稿日期: 2022-08-11; 修回日期: 2022-10-15)

(本文编辑: 崔莎)