

慢性阻塞性肺疾病急性加重期 预后指标的探讨

孙 蒙, 常小红

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 1104410526@qq.com

收稿日期: 2021年8月17日; 录用日期: 2021年9月9日; 发布日期: 2021年9月18日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续的呼吸道症状和气流受限为特征的慢性疾病, 其气流受限多呈进行性且不可逆性发展。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是指以呼吸道症状加重为特征的临床事件, 其症状变化程度超出日常变异范围, 需要改变药物治疗方案。AECOPD是造成死亡的主要原因, 住院时间延长、死亡率上升都会增加社会负担, 并对生活质量、肺功能和疾病进展产生负面影响。本文综述了临床上常见指标作一分析, 为以后AECOPD诊断、治疗及预后发挥更大的作用。

关键词

慢阻肺, 慢阻肺急性加重, 预后

Discussion of the Prognostic Index of Acute Aggravation of COPD Disease

Meng Sun, Xiaohong Chang

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: 1104410526@qq.com

Received: Aug. 17th, 2021; accepted: Sep. 9th, 2021; published: Sep. 18th, 2021

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) is a chronic disease characterized by persistent respiratory symptoms and restricted airflow that is more progressive and irreversibly develops. Period of acute exacerbation of chronic obstructive pul-

monary disease (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) is a clinical event characterized by aggravation of respiratory symptoms with the degree of symptom changes beyond the range of daily variation and requires changes in drug regimens. Acute aggravation of COPD is the major cause of death, with prolonged hospitalization and increased mortality all increasing social burden and negatively affecting quality of life, lung function and disease progression. This paper reviews an analysis of common clinical indicators to play a greater role in future AECOPD diagnosis, treatment and prognosis.

Keywords

COPD, Acute Aggravation of COPD, Prognosis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)简称慢阻肺, 是一种常见的、可预防及可治疗的疾病, 其特征是不可逆的气流受限或气道阻塞, 且常常是进行性加重的[1]。2020 慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD)更新了 COPD 的疾病负担, 指出随着发展中国家吸烟率的升高和高收入国家老龄化加剧, 预计慢阻肺的发病率在未来 40 年仍会继续上升, 至 2060 年可能每年有超过 540 万人死于慢阻肺及其相关疾病[2]。在这篇综述中, 我们将对临床上常见指标作一分析, 为以后 AECOPD 诊断、治疗及预后发挥更大的作用。

2. 临床特征

COPD 为临床较为常见的一种呼吸性疾病, 此疾病主要特征为气流持续受限[3]。目前临床判定 COPD 疾病的常用且金标准则为肺功能检查, 虽然此方式在反映患者病情不全面, 但在一定程度上可对病情预后做出预判。《慢性阻塞性肺疾病全球防治创议简介》2015 年修订版中指出[4] CAT 评分和 mMRC 评分在判定 COPD 病情程度方面作用突出, 此两种评分各自具备一定优缺点, 但间接可以通过此方式评估病情发展及预后。

2.1. CAT 评分

CAT 评分作为一种简便、快捷的症状评估测试, [5]主要包括 8 个问题, 涉及了身体状况、自理能力、日常活动等各个方面, 具有较强的针对性, 其特点是将指标量化, 清楚、明了的反映患者的临床症状严重程度, 也可用于日常评估病情发展和治疗疗效, 从而为疾病急性加重期早期评判、疾病预后做出客观分析。CAT 量表主要包含咳嗽、多痰、胸闷感觉、爬坡或上 1 层楼梯感觉、家务、外出、睡眠状况、精力 8 个项目。每个项目 0~5 分, 分值范围为 0~40 分。根据最后所得总分评估 COPD 严重程度: 0~10 分为 COPD 轻微影响者, 11~20 分为 COPD 中度影响者, 21~30 分为 COPD 重度影响者, 31~40 分为极其严重影响者。有研究表明, COPD 加重住院期间 CAT 评分的变化可以提供相关的预后信息。在 Mackay [6] 等人的研究中, CAT 评分也与病情恶化的持续时间和 FEV1 的下降有关。因此 CAT 评分可对慢性阻塞性肺疾病急性加重期严重程度作出客观的评判, 对病情发生发展及治疗作出早期评估。CAT 评分在一定程度上可以客观评估 AECOPD 后治疗反应的工具。

2.2. mMRC 评分

呼吸困难评分：该评分主要反映呼吸困难的严重程度，分值范围为 0~4 分，分级标准为：0 级一般情况良好，仅在费力时出现呼吸困难，I 级平地快步走或爬小坡时即出现气短，II 级因气短，在平地行走时要比同龄人慢，III 级平地行走百米左右或数分钟后需停下喘气，IV 级严重呼吸困难以至于不能自理。[7] mMRC 评分操作简单，患者仅需做一次选择则可，适用于配合程度低、病情症状严重的患者。mMRC 评分 ≥ 2 即为症状严重者。mMRC 评分高低可预测 COPD 患者肺功能状况，评分越高则表明肺功能指标越差，从而反映疾病的预后。

3. 血清炎性指标、血凝指标

AECOPD 患者肺功能急剧下降，可导致呼吸衰竭，甚至死亡。主要诱因为病原微生物的感染，急性加重期出现代表性血清炎性标志物主要有降钙素原、C-反应蛋白、D-二聚体，急性加重时降钙素原、C-反应蛋白、D-二聚体升高，因此探讨炎症因子水平是否与患者预后有关，以便更好评估和治疗，现就几种炎性标志物阐述如下。

3.1. 降钙素原(PCT)

降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种糖蛋白，是降钙素(calcitonin, CT)的前肽物质，不具备激素活性，由 116 个氨基酸组成。关于 PCT 的来源，有研究认为，主要是机体因受到细菌内毒素的刺激，由实体组织和器官合成，因此，在健康人体内，PCT 含量极少。但在病理状态下，由于受到细菌毒素和炎症因子的多种因素调节，机体各组织器官几乎都能分泌 PCT。有研究发现出现严重感染的患者在感染出现后的 2~3 h 血清 PCT 水平就会上升，所以用于 COPD 患者早期诊断中具有重要价值。

因此，早期进行 PCT 水平的测定对于疾病诊断有重要价值。PCT 在患者感染期间血液中 PCT 水平高于正常水平，且水平高低与感染严重程度、患者预后有着密切关系，尤其是在严重的细菌感染和脓毒血症中表现更为明显。但是有研究发现，出现自身免疫性疾病、癌性发热、局部感染、慢性非特异性炎症反应、病毒感染时，PCT 水平仅会轻微升高，或者完全不会升高，仅在出现全身严重系统性感染时其水平才会显著升高，炎症程度与 PCT 水平升高幅度有关，炎症反应得到控制后，病情逐渐减轻，PCT 水平逐渐降低，因此，可以将 PCT 作为疾病病情状况评价、疾病预后判断、治疗效果评价的有用指标。

3.2. C-反应蛋白(CRP)

CRP 是一种急性时相反应蛋白，主要由肝脏产生，正常情况下其血浆中含量很低，发生急性炎症时可迅速增多，随着炎症反应的缓解而减少[8]。CRP 不受年龄、性别、红细胞、血红蛋白、抗生素、昼夜节律等直接影响，是相对于其他急性反应指标来说，更为稳定、可靠、灵敏。早在 1998 年，Dev 等[9]研究发现慢阻肺患者的 CRP 水平较正常人群显著升高；CRP 可以判断患者是否存在细菌感染及感染的程度，是 COPD 一个良好的观察指标。此后更多的大样本量研究证明 CRP 在慢阻肺急性加重期急剧增高，主要原因是慢阻肺急性加重与感染相关，研究表明 85%的慢阻肺急性加重因感染而出现，其中细菌感染占 50%，因而细菌感染作为慢阻肺急性发作的主要诱因，也是导致慢阻肺急性加重时 CRP 明显升高的原因；由此推测 CRP 在慢阻肺急性加重的预测、诊断、治疗及预后等方面起到了一定的作用。

3.3. D-二聚体(D-D)

由于低氧血症和二氧化碳潴留，大多 AECOPD 患者的血液处于高凝状态。临床证据表明，肺血管高凝状态和血栓形成可改变 COPD 患者的临床病程，尤其是肺动脉血栓形成。所以，血液凝血的相关指标

与 COPD 的进展和预后也密切相关。D-D 是纤维蛋白溶解的产物, 在血栓形成和溶栓的许多疾病和生理条件下表达水平会显著增加。大量研究表明, 血浆 D-D 升高与多种疾病的不良结局有关, 并且可以作为部分疾病的预后标记物, 同时 D-D 也与 COPD 的进展和预后密切相关。

3.4. 纤维蛋白原(FIB)

纤维蛋白原是一种急性期血浆蛋白, 主要在肝脏中形成, 在凝血过程中被凝血酶转化成纤维蛋白。纤维蛋白原是一种炎症标志物, 在 COPD 和许多其他炎症相关疾病中增加, 青年人冠状动脉危险性因素研究显示, 纤维蛋白原是慢性炎症的标志物, 与健康青年人肺功能的恶化有关。李衬、高秀华[10] [11] 等人研究表明 FIB 水平与病情严重程度呈负相关, FIB 水平升高与 AECOPD 患者肺功能下降和不良预后密切相关, 早期检测有助于预测 AECOPD 患者肺功能下降以及死亡风险, 从而为改善 AECOPD 患者预后提供参考。

4. 肺功能指标

肺功能检查是判断持续气流受限的客观指标。即吸入支气管扩张剂后, $FEV_1/FVC < 70\%$ 可确定为持续气流受限。其对 COPD 的诊断、严重程度评价、疾病进展、预后及治疗反应等均有重要意义。气流受限是以 FEV_1 (第一秒呼气容积) 和 FEV_1/FVC (第一秒呼气容积/用力肺活量) 降低来确定的。 FEV_1/FVC 是 COPD 的一项敏感指标, 可检出轻度气流受限。气流受限可导致肺过度充气, 使肺总量(TLC)、功能残气量(FRC)和残气容积(RV)增高, 肺活量(VC)减低。TLC 增加不及 RV 增加的程度大, 故 RV/TLC 增高。肺泡隔破坏及肺毛细血管床丧失可使弥散功能受损, 一氧化碳弥散量(DLCO)降低, 深吸气量(IC)是潮气量与补吸气量之和, IC/TLC 是反映肺过度膨胀的指标, 它在反映 COPD 呼吸困难程度甚至反映 COPD 生存率上具有意义。

4.1. FEV_1 (第一秒呼气容积)

FEV_1 : 最大深吸气后做最大呼气, 最大呼气第一秒呼出的气量的容积为一秒用力呼气容积。正常人 3 秒内可将肺活量全部呼出, 第 1、2、3 秒所呼出气量各占 FVC (用力肺活量) 的百分率正常分别为 83%、96%、99%。 FEV_1 既是容积测定, 也是一秒钟内的平均呼气流量测定, 临床应用非常广泛。有研究表明, 在血液嗜酸性粒细胞升高的 COPD 患者中, 病情恶化与更快的肺功能丧失有关, 急性加重与肺功能加速下降有关。感染等诱因导致疾病加重, 局部和全身炎症因子致使气流受限加重, 阻塞性呼吸更加困难, 功能残气量升高, 更易形成阻塞性肺气肿。因此肺功能在急性加重时急剧下降, 导致肺功能指标 FEV_1 、FVC、 $FEV_1\%$ 等降低, 临床症状加重。有研究表明, FEV_1 下降与肺气肿表型关系密切, 可能基于上述原因导致。

4.2. FEV_1/FVC (第一秒呼气容积/用力肺活量)

FEV_1/FVC 简称一秒率, 是指第一秒用力呼气量占有所有呼气量的比例。主要用来诊断慢性阻塞性肺疾病, 慢性阻塞性肺疾病由于小气道功能障碍, 患者在用力呼气时, 小气道塌陷闭塞, 气体难以呼出, 所以第一秒所能呼出的气体量就会降低。它是 COPD 的一项敏感指标, 可检出轻度气流受限。临床上常以 FEV_1/FVC 的比值做判定, 正常值为 83%, 阻塞性或者混合型是轻度降低到明显降低; 限制性是数值正常或轻微升高。

4.3. 一秒用力呼吸量与预计值的比值($FEV_1\%$)

$FEV_1\%$ 预计值是中、重度气流受限的良好指标。肺功能评估: 可使用 GOLD 分级, 慢阻肺病人吸入

支气管扩张剂后 $FEV_1/FVC < 70\%$, 再依据其 FEV_1 下降幅度进行气流受限的严重程度分级: 肺功能 I 级: 气流轻度受限, $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 \geq 80\%$ 预计值; II 级: 气流中度受限, $FEV_1/FVC < 70\%$, $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ 预计值; III 级: 气流重度受限, $FEV_1/FVC < 70\%$, $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ 预计值, 易出现急性反复情况; IV 级: 气流极重度受限, $FEV_1/FVC < 70\%$, 50% 预计值 $< FEV_1$, 合并呼吸衰竭, 或 $FEV_1 < 30\%$ 预计值。

5. 高分辨率 CT 检查(HRCT)

随着高分辨率(HRCT)CT 扫描的检查技术的发展, HRCT 检查能够从影像学角度对肺实质及气道壁结构进行量化及有效评估, 为指导临床判断和诊治提供参考。Kitaguchia 等人[12]首先提到了慢阻肺患者可根据肺气肿面积(LAA)及支气管壁厚度进行 HRCT 分型并划分为 A、E、M 三型, 且各型有不同的临床特点。A 型(支气管壁增厚型): 没有或轻微存在肺气肿($LAA \cong 1$ 级), 伴有或不伴有支气管管壁的增厚; E 型(肺气肿型): 有肺气肿表现($LAA \cong 2$ 级), 但不伴有支气管管壁的增厚; M 型(混合型): 同时有肺气肿($LAA \cong 2$ 级)以及支气管管壁的增厚。目前已有研究提出, COPD 患者的 HRCT 分型与肺功能之间存在相关性, 探寻 A、E、M 三型与慢性阻塞性肺疾病急性加重是否存在相关性, 为 COPD 病情预判及个体化治疗带来新思路。其中肺气肿表型(E 型)临床上常见, 故在此阐述。

肺气肿型(E 型)

肺气肿表型已广泛应用于评估慢阻肺严重程度和预后。肺气肿型最显著和致残的症状是呼吸困难, 主要是因为呼吸肌的能力下降, 难以满足增加的机械负荷。有研究表明, 肺气肿型 COPD 患者病程长、住院时间长、住院花费高; 以肺气肿为主的 COPD 患者中, 肺气肿的程度与运动能力的下降相关, 肺气肿越严重, 患者运动后便会感到气短、呼吸不畅; COPD 患者肺气肿程度越严重, CAT 评分越高, 弥散程度越低, 临床症状越重, 预后越不好; 有研究发现, 小气道病变的发生较肺气肿更早, 在 COPD 病变早期, 肺气肿还不明显, 小气道病变就已存在并且成为引起气流受限的主要因素, 逐渐使肺气肿加重。肺气肿型患者表现为 CO_2 潴留的呼吸困难, 可能是因为肺气肿型 AECOPD 患者症状较重, 呼吸肌疲劳无力, 呼吸道的分泌物粘稠不易排出, 导致通气不足, 从而导致高碳酸血症, 发生 II 型呼吸衰竭, 严重者发生肺性脑病, 进而危及生命。因此, 肺气肿型发生越早, 其导致的炎症反应越严重, 对于急性加重期越有意义, 因此越容易判断病情进展, 对于 AECOPD 急性加重的病情的评估提供早期思路。

6. AECOPD 患者 CAT 评分与 FEV_1 的相关性

CAT 问卷中总分值越高提示其生活质量越差、病情越严重。有研究发现, AECOPD 和 COPD 稳定期(SCOPD)组 CAT 评分明显高于健康对照组, 可见慢阻肺患者生活质量较正常人明显下降。AECOPD 组和 SCOPD 组 CAT 评分与肺功能 $FEV_1\%$ 、 FEV_1/FVC 呈负相关。说明患者肺功能越差、病情越严重, Mackay [6]等通过对 67 例 AECOPD 患者 CAT 评分与发作次数、急性期持续时间及炎症标志物进行相关性分析后指出, CAT 评分可对 AECOPD 病情严重程度做出评估。故可以反映慢阻肺患者的肺功能及预后。

7. AECOPD 患者血清炎性指标与 FEV_1 、肺气肿表型的相关性

高血清 PCT 水平的 AECOPD 患者预后较差, 且血清 PCT 水平升高与 AECOPD 患者肺功能下降相关。可能是由于 AECOPD 患者炎症反应水平升高会激活 NF- κ B 和 STAT3 等炎症相关信号通路, 进而激活 PCT 表达, 导致 PCT 在 AECOPD 患者中表达水平上调。PCT 水平的上调进一步抑制肺部血管内皮细胞中的 AKT 信号通路的活化, 导致肺部血管内皮细胞的更新减缓以及其血管新生功能下降, 肺部血管损伤增加导致患者的氧运输障碍, 进而导致肺功能下降以及患者死亡。高血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平的

AECOPD 患者预后较差, 且血清 hs-CRP 水平升高与 AECOPD 患者肺功能下降相关。可能是由于 AECOPD 患者炎症反应水平升高会激活 NF- κ B 炎症相关信号通路[13]进而激活 hs-CRP 表达, 导致 hs-CRP 在 AECOPD 患者中表达水平上调。hs-CRP 水平的上调进一步促进肺部组织细胞的氧化应激反应[14]导致大量的氧自由基产生, 产生的氧自由基会对肺部组织细胞造成严重损伤, 从而导致患者的肺功能严重下降以及患者的死亡[15]。凝血和纤溶异常与血栓形成密切相关, 而血栓形成与肺栓塞和先天性心脏病患者的不良预后密切相关, 是导致肺栓塞和先天性心脏病患者死亡的重要因素[16] [17]。D-D 和 FIB 参与凝血和纤溶过程, 血清 D-D 和 FIB 水平异常是凝血和纤溶异常的关键指标, 同时也是血栓形成的重要生化指标[18]。高血清 D-D 和 FIB 水平的 AECOPD 患者预后较差, 且血清 D-D 和 FIB 水平升高与 AECOPD 患者肺功能下降相关。可能是由于 D-D 和 FIB 水平升高会导致患者的血液处于高凝状态, 导致氧气和营养物质的输送受阻, 肺功能的正常运行需要消耗大量营养物质, 营养物质缺乏会严重抑制肺功能, 导致患者肺功能下降和死亡[19]。研究发现, 在多变量分析中, 肺气肿的存在被证明是 FEV1 快速下降的独立预后因素。而且中度的 COPD 患者的 FEV1 下降速度可能比严重和非常严重的 COPD 患者更快; 肺气肿的生理特征残余体积与肺气肿的迅速下降有显著的相关性。

8. AECOPD 患者 CAT 评分、D-二聚体、FEV1 和肺气肿表型的相关关系

AECOPD 会导致患者的肺功能急剧下降, 是 COPD 患者死亡的主要原因, AECOPD 患者肺功能下降和不良预后与血清 PCT、hs-CRP、D-D 和 FIB 水平升高密切相关, 出现炎症反应时 PCT 水平异常升高, hs-CRP 在机体受到病原微生物感染时表达量上调, 两者都是炎症反应的非特异性标志物分子, 研究发现血清 PCT、hs-CRP、D-D 和 FIB 水平均与 FEV1%、FEV1/FVC 和 MVV 肺功能指标呈负相关(均 $P < 0.05$)。COPD 的急性加重首先表现为临床症状的加重、生活质量和活动耐力的下降, 因此通过临床症状对 COPD 急性加重期患者病情进行客观的评估并明确其与肺功能之间的相关性在 COPD 患者急性加重期显得尤为重要。目前研究也表明 COPD 稳定期患者 CAT 评分与 FEV1%、FEV1/FVC 也呈负相关。CAT 可用于所有诊断为 COPD 的患者, 此外有研究表明 CAT 分值与 COPD GOLD 分级具有呈正相关, 可以作为预测急性加重风险的指标。COPD 患者的 CAT 评分和肺气肿及气道壁厚度的定量 CT 测量值显著增高, 这与 GOLD 分期系统测量的疾病严重程度的增加相一致。COPD 患者的 CAT 评分与 CT 定量测量值显著正相关。COPDGene 试验的一份报告发现, 与肺气肿相比, 气道壁厚度的大小与症状负担的关系更为密切。CAT 也是评估症状负担的良好工具, Han 等[20]研究证实定量 CT 测定肺气肿和气道壁厚度的严重程度与慢阻肺急性加重风险相关。

9. 总结及展望

在慢性阻塞性肺疾病急性加重期, CAT 评分评估患者临床症状、病情严重程度以及住院治疗后可以由评分来评估预后情况。肺功能指标的急剧下降提示处于急性加重期, 对于 FEV1、FEV1/FVC 下降更要密切关注, 局部和全身炎症因子致使气流受限加重, 阻塞性呼吸更加困难, 功能残气量升高, 更易发生阻塞性肺气肿、肺功能下降、呼吸困难。因此早期判断识别肺功能指标异常有助于临床早期诊治。D-D 异常提示机体处于高凝状态, 肺动脉高压发生率高, 不仅加重病情, 还增加并发症, 对疾病诊治有害而无一利。因此临床上除了要预防慢性阻塞性肺疾病急性加重的诱因, 还要早期通过临床的常见指标判断疾病发展程度、严重程度及预后情况。同时也要进一步探索慢阻肺疾病预后的相关指标, 为临床早期预判提供新思路。

参考文献

- [1] Kotheke, E., Borja, A.J., Gerke, O., *et al.* (2019) Assessing Respiratory Muscle Activity with F-FDG-PET/CT in Pa-

- tients with COPD. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **9**, 309-315.
- [2] 陈亚红. 2020 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(12): 32-50.
- [3] 王建华, 胡贵芳, 王力. 慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭影响睡眠和认知功能的相关因素及其机制[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2017, 10(6): 713-717.
- [4] 何权瀛. 2015 年修订版慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议简介[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(2): 125-127.
- [5] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏蓓. 慢性阻塞性肺疾病评估测试中文版临床应用意义的评价[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(4): 256-258.
- [6] Mackay, A.J., Donaldson, G.C., Patel, A.R., *et al.* (2012) Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to Evaluate Severity of COPD Exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 1218-1224. <https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1843OC>
- [7] Bestall, J.C., Paul, E.A., Garrod, R., Garnham, R., Janes, P.W. and Wwdzicha, J.A. (1999) Usefulness of the Medical Research Council (MRC) Dyspnoea Scale as a Measure of Disability in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*, **54**, 581-586. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>
- [8] 梁秋菊, 王锦鸿. 血清炎性指标和肺功能与慢性阻塞性肺病患者病情分级的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 1912-1913.
- [9] Devanarayan, V., Scholand, M.B., Hoidal, J., *et al.* (2010) Identification of Distinct Plasma Biomarker Signatures in Patients with Rapid and Slow Declining Forms of COPD. *COPD*, **7**, 5-58. <https://doi.org/10.3109/15412550903499530>
- [10] 李衬, 李月川. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆一二聚体、抗凝血酶、纤维蛋白原检测的临床意义[J]. 湖北中医学院学报, 2007, 9(3): 39-40.
- [11] 高秀华, 蒋超英. 慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞 10 例分析[J]. 临床误诊误治, 2008, 21(2): 16-17.
- [12] Kitauchi, Y., Fujimoto, K., Kubo, K., *et al.* (2006) Characteristics of COPD Phenotypes Classified According to the Findings of HRCT. *Respiratory Medicine*, **100**, 1742-1752. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.003>
- [13] Skoczyński, S., Nowosielski, K., *et al.* (2019) May Dyspnea Sensation Influence the Sexual Function in Men with Obstructive Sleep Apnea Syndrome? A Prospective Control Study. *Sexual Medicine*, **7**, 303-310. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2019.06.005>
- [14] 杨红, 栗建辉, 刘海燕, 等. 动态心电图在老年睡眠呼吸暂停综合征中的诊断研究[J]. 河北医药, 2018, 40(4): 550-553.
- [15] 刘海燕, 崔淑芬, 赵夕娜, 等. 动态心电图联合血氧监测与多导睡眠监测在诊断睡眠呼吸暂停综合征中的效果评价[J]. 中国医学装备, 2018, 15(4): 61-64.
- [16] 刘海琴, 闫静, 杜小滢, 等. 动态心电图应用于重症阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征术前评估的价值[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(5): 505-507.
- [17] 廖清池, 宋学璟, 李琪, 等. 动态心电图在高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者初步筛查中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(13): 35-38.
- [18] Katyayan, A., Yadav, V., Mishra, P., *et al.* (2019) Computer Algorithms in Assessment of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Its Application in Estimating Prevalence of Sleep Related Disorders in Population. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, **71**, 352-359. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01607-z>
- [19] Durhan, M.A., Agrali, O.B., Kiyani, E., *et al.* (2019) Does Obstructive Sleep Apnea Affect Oral and Periodontal Health in Children with Down Syndrome? A Preliminary Study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, **22**, 1175-1179. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_97_19
- [20] Han, M.K., Kazerooni, E.A., Lynch, D.A., *et al.* (2011) Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPD Gene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology*, **261**, 274-282. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110173>