

优化COPD合并OSA患者稳定期药物方案的前瞻队列研究

郭炜娜¹, 徐德祥²

¹青岛大学, 医学部, 山东 青岛

²康复大学青岛市中心医院, 呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年10月25日; 录用日期: 2024年11月19日; 发布日期: 2024年11月26日

摘要

目的: 探究COPD稳定期合并OSA患者的预后因素, 并对其稳定期药物治疗的优化方案进行探究。方法: 本研究连续入选青岛市中心医院2020年1月至2022年12月收治的74例COPD合并OSA患者作为研究对象, 并使用家用无创呼吸机通气, 由接诊医师按照所在科室日常诊疗习惯进行诊疗。根据患者的用药治疗方案, 其中应用布地格福三联吸入气雾剂联合无创呼吸机治疗的患者30例, 吸入布地奈德福莫特罗气雾剂二联药物制剂联合无创呼吸机治疗的患者28例, 单用口服药物(包括祛痰剂、激素、抗生素、止咳药)联合无创呼吸机治疗的患者16例。比较不同吸入药物患者使用呼吸机参数(吸气压力、呼吸压力)以及使用时长、漏气指数、阻塞指数等情况, 吸入三联/二联药物/单用口服药物联合呼吸机治疗方案与急性加重次数、氧合状况和嗜睡量表的关系, COPD-OSA重叠综合征患者的预后多因素分析。结果: 1) 吸入三联药物的患者中其呼吸机的吸气压力较吸入二联组患者的吸气压力更低($P < 0.05$)。吸入二联药物组的呼吸机使用时长明显小于吸入三联药物组($P < 0.05$)。吸入三联药物组患者无创机械通气的夜间呼吸睡眠阻塞指数、无创呼吸机的漏气指数小于吸入二联药物组($P < 0.05$), 差异有统计学意义。2) 吸入三联药物联合呼吸机治疗的患者在急性加重次数、氧合状况以及嗜睡程度上要优于吸入二联药物联合呼吸机治疗的患者, 差异有统计学意义($P > 0.05$)。3) 单用吸入二联药物联合呼吸机治疗的患者和单用口服药物联合呼吸机治疗的患者在氧合状况、急性加重和嗜睡程度差异上无统计学意义($P > 0.05$)。4) 吸烟指数、祛痰剂使用、吸入三联药物、呼吸机的应用、口服抗生素、口服激素, 是COPD合并OSA患者预后的独立影响因素($OR = 1.852, 0.876, 1.052, 1.774, 0.795, 1.032$)。结论: 在COPD合并OSA患者的治疗中, 吸入二联药物可缩短呼吸机的使用时间, 而吸入三联药物可增加COPD合并OSA患者的呼吸机使用时间、降低阻塞指数, 从而提高了该类患者呼吸机使用的依从性和舒适度。戒烟、祛痰剂使用、吸入三联药物、呼吸机的应用以及口服抗生素和激素是患者预后的保护性因素, 应强化对COPD-OSA重叠综合征患者的药物治疗及呼吸机的有效使用以及临床的随访和督察, 提高临床治疗效果及患者的远期预后。

关键词

慢阻肺, 阻塞性睡眠呼吸暂停, 倍择瑞, 信必可, 无创呼吸机, 预后, 疗效

Prospective Cohort Study on Optimization of Stable Drug Regimen for COPD Patients with OSA

Weina Guo¹, Dexiang Xu²

¹Medical Board, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qingdao Central Hospital University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

Received: Oct. 25th, 2024; accepted: Nov. 19th, 2024; published: Nov. 26th, 2024

Abstract

Objective: To explore the prognostic factors of COPD patients complicated with OSA in stable period, and to explore the optimal scheme of drug treatment in stable period. **Methods:** In this study, 74 patients with COPD complicated with OSA admitted to Qingdao Central Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the research object, and were ventilated by home noninvasive ventilator, and the attending physician made diagnosis and treatment according to the daily diagnosis and treatment habits of his department. According to the patients' medication plan, 30 patients were treated with budgefur combined with noninvasive ventilator, 28 patients were treated with budesonide formoterol combined with noninvasive ventilator, and 16 patients were treated with oral drugs (including expectorants, hormones, antibiotics and cough medicines) combined with noninvasive ventilator. The parameters (inspiratory pressure, respiratory pressure), duration of use, leakage index and obstruction index of patients with different inhaled drugs were compared, and the relationship between the treatment scheme of inhaled triple/combined drugs/single oral drugs combined with ventilator and the number of acute exacerbations, oxygenation status and sleepiness scale was analyzed. The prognosis of patients with COPD-OSA overlap syndrome was analyzed by multivariate analysis. **Results:** 1) The inspiratory pressure of ventilator in patients who inhaled triple drugs was lower than that in patients who inhaled double drugs ($P < 0.05$). The duration of ventilator use in the two-drug inhalation group was significantly shorter than that in the three-drug inhalation group ($P < 0.05$). The nocturnal respiratory and sleep obstruction index of noninvasive mechanical ventilation and the air leakage index of noninvasive ventilator in the triple drug inhalation group were lower than those in the double drug inhalation group ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. 2) The number of acute exacerbations, oxygenation status and drowsiness of patients treated with inhaled triple drugs combined with ventilator were better than those treated with inhaled double drugs combined with ventilator, and the difference was statistically significant ($P > 0.05$). 3) There was no significant difference in oxygenation, acute exacerbation and drowsiness between the patients treated with inhaled binary drugs and ventilator alone and those treated with oral drugs and ventilator alone ($P > 0.05$). 4) Smoking index, use of expectorants, use of inhaled triple drugs, use of ventilators, oral antibiotics and oral hormones are independent influencing factors on the prognosis of COPD patients with OSA (OR = 1.852, 0.876, 1.052, 1.774, 0.795, 1.032). **Conclusion:** In the treatment of COPD patients with OSA, inhalation of two drugs can shorten the use time of ventilator, while inhalation of three drugs can increase the use time of ventilator in COPD patients with OSA and reduce the obstruction index, thus improving the compliance and comfort of ventilator use in such patients. Quitting smoking, using expectorants, inhaling triple drugs, using ventilators, and taking antibiotics and hormones orally are the protective factors for

patients' prognosis. Therefore, it is necessary to strengthen drug treatment and effective use of ventilators for patients with COPD-OA overlap syndrome, as well as clinical follow-up and supervision, so as to improve the clinical treatment effect and long-term prognosis of patients.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Obstructive Sleep Apnea, Budesonide Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol, Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation (II), Noninvasive Ventilator, Prognosis, Treatment Effect

Copyright © 2024 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. 前言

在临床上, 有较大部分慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者合并有阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA), 可加重患者呼吸困难等症状, 进而对患者生命及生活质量产生了较大影响。在实际临床中, COPD 和 OSA 的重叠综合征的发病率和死亡率是逐步增加的[1]。目前, 根据 OSA 的患病机制及病理生理特点, 其治疗主要以无创呼吸机为主, 药物治疗方面少有新的进展; 针对 COPD 稳定期的患者的常规治疗方案中有应用吸入制剂, 如三联药物(如倍择瑞)、二联药物(如信必可、舒利迭) [2] [3]和无创呼吸机的使用。基于真实世界中患者的实际情况, 重叠综合征(COPD 合并 OSA) 的患者常使用吸入药物联合呼吸机及呼吸科常用药物(如祛痰剂、抗生素、激素、止咳药等), 这些对于控制患者病情发展, 改善患者呼吸困难等系列症状以及减少急性加重次数、减轻疾病导致的经济负担方面, 是否具有较好的临床获益, 从目前研究看, 关于 COPD 合并 OSA 不同药物治疗方案的研究较少, 且在患者预后影响因素的探究方面鲜有。因此, 本文选择本院 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 74 例 COPD 合并 OSA 患者作为研究对象, 就 COPD 合并 OSA 药物方案的比对研究、相关因素及预后进行系统性研究, 现就研究结果作如下具体报告。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本文研究选择本院 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 74 例 COPD 合并 OSA 患者作为研究对象。纳入标准: 1) 年龄: 18~80 岁, 性别不限; 2) 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》中 COPD 稳定期诊断标准, 并经胸部 CT、实验室等检查确诊; 3) 存在上气道的狭窄和阻塞, 经 PSG 确诊 OSA。4) 依从性良好, 且临床资料完整者。排除标准: 1) BMI > 40; 2) 有严重心脏病患者; 3) 有严重肝功能、肾功能不全的患者; 4) 长期酗酒行为; 5) 任何其他原因导致的失眠患者; 6) 哮喘、肺结核、间质性肺病、肺及支气管肿瘤、上呼吸道相关肿瘤或其他慢性呼吸系统疾病或需要长期应用激素及免疫抑制的相关疾病。7) 预计生存期不足 6 个月者; 8) 退出不愿参与者。根据患者不同的用药治疗方案, 将患者分为吸入倍择瑞组和吸入信必可药物组以及单用口服药物组。如下表 1 所示, 是两组患者一般资料(年龄、病程、体质量指数等), 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。研究经患者及其家属同意, 并报医院伦理会审批通过。

Table 1. General data of three groups of patients**表 1.** 三组患者一般资料

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	体质量指数(kg/m ²)
吸入倍择瑞药物组	30	17/13	61.17 ± 4.92	3.67 ± 1.54	21.06 ± 2.78
吸入信必可药物组	28	15/13	61.08 ± 4.76	3.41 ± 1.49	21.12 ± 2.71
单用口服药物组	16	9/7	61.24 ± 4.83	3.39 ± 1.52	21.08 ± 2.74
<i>F/Z</i>		1.037	0.242	0.226	0.215
P 值		0.184	0.271	0.263	0.259

2.2. 治疗方法

(1) 吸入三联药物组给予倍择瑞(厂商: ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION; 国药准字: H20190063; 规格(160 μg/7.2 μg/4.8 μg)/*120 揆*瓶)治疗, 具体用法是每天 2 次, 每次 1 吸。(2) 吸入二联药物组给予信必可(厂商: AstraZeneca AB; 国药准字: HJ20160447; 规格: 160 ug/4.5 ug/吸*120 吸)。具体用法: 每日 2 次, 每次 1 吸。两组患者均连续使用 2 周。(3) 单用口服药物的患者日常用药为祛痰剂、抗生素、止咳药、激素, 其用法均为其主治医师按照科室日常诊疗习惯进行诊疗。(4) 所有入选患者均使用无创呼吸机治疗。

2.3. 观察指标

(1) 比较观察吸入三联药物和二联药物的患者使用呼吸机参数(吸气压力、呼吸压力)以及使用时长、漏气指数、阻塞指数等情况。(2) 分别吸入三联药物和二联药物联合呼吸机治疗方案与急性加重次数、氧合状况和嗜睡量表方面的差异比较。(3) 吸入二联药物联合呼吸机治疗的患者和单用口服药物(祛痰剂、抗生素、激素、止咳药等)联合呼吸机治疗的患者在氧合状况、急性加重次数和嗜睡量表方面的差异比较。(4) COPD-OSA 重叠综合征患者的预后多因素分析。用 Logistic 多因素回归方法分析吸烟指数、祛痰剂、吸入三联药物、以及呼吸机的应用、抗生素及激素的使用等, 是否为重叠综合征患者的预后因素。

2.4. 统计学方法

本文采用 SPSS20.0 处理数据, 符合正态分布的计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验和 Z 检验, 计数资料以[n (%)]表示, 采用 χ^2 检验, 预后影响因素采用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 应用吸入药物患者的治疗情况比较

Table 2. Comparison of treatment between two groups of patients**表 2.** 两组患者的治疗情况比较

组别	例数	呼吸机参数		呼吸机使用时长 (h/d)	漏气指数 (次/h)	阻塞指数 (次/小时)
		吸气压	呼气压			
吸入三联药物组	30	16.50 ± 3.07	5.08 ± 1.02	9.17 ± 2.45	0.42 ± 0.02	1.39 ± 0.46
吸入二联药物组	28	19.74 ± 3.62	6.57 ± 1.09	8.43 ± 2.39	0.68 ± 0.41	2.03 ± 0.51
<i>t</i>			4.247	4.056	4.268	5.112
P 值			<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

经比较, 吸入三联药物组的呼吸机使用时长小于吸入二联药物组($P < 0.05$), 吸入二联药物组的呼吸机参数明显高于吸入三联药物组($P < 0.05$), 吸入三联药物组患者无创机械通气的夜间呼吸睡眠阻塞指数、无创呼吸机的漏气指数均小于吸入二联药物组($P < 0.05$)。如上表 2 所示。

3.2. 不同吸入药物治疗方案与单用口服药物联合呼吸机治疗的患者在急性加重次数、氧合状况以及嗜睡程度上的比较

吸入三联药物组患者的急性加重次数和嗜睡量表评分均明显小于吸入二联药物组, 氧合状况要优于吸入二联药物组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。吸入二联药物联合呼吸机治疗的患者和单用口服药物联合呼吸机治疗的患者在氧合状况、急性加重次数和嗜睡程度的差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体如下表 3 所示。

Table 3. The relationship between acute exacerbation times, oxygenation status and sleepiness scale of different treatment schemes.

表 3. 不同治疗方案在急性加重次数、氧合状况和嗜睡量表的关系

组别	例数	氧合状况(mmHg)		急性加重次数(次)	嗜睡程度(分)
		PCO ₂	PO ₂		
吸入三联药物联合呼吸机治疗组	30	36.76 ± 5.92	87.24 ± 8.15	1.67 ± 0.43	7.13 ± 2.12
吸入二联药物联合呼吸机治疗组	28	49.31 ± 5.05*	78.83 ± 7.04*	2.22 ± 0.64*	8.95 ± 2.57*
单用口服药物联合呼吸机治疗组	16	47.31 ± 5.05#	75.25 ± 6.12#	2.16 ± 0.62#	8.31 ± 2.38#
Z		4.628	4.758	5.024	7.218
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注: *表示吸入二联与吸入三联相比, 差异有统计学意义(* $P < 0.05$); #表示单用口服药物与吸入二联相比, 差异无统计学意义(# $P > 0.05$)。

3.3. COPD-OSA 重叠综合征患者的预后多因素分析

吸烟指数、祛痰剂使用、吸入三联药物、呼吸机的应用、口服抗生素、口服激素, 是 COPD 合并 OSA 患者预后的独立影响因素($OR = 1.852, 0.876, 1.052, 1.774, 0.795, 1.032$)。具体如下表 4 所示。

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis of prognosis of COPD-OSA overlap syndrome patients

表 4. COPD-OSA 重叠综合征患者的预后多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	wald χ^2	OR	P 值	95% CI
吸烟指数	1.618	0.474	10.149	1.852	0.000	2.787~6.824
祛痰剂使用	1.749	0.512	11.802	0.876	0.000	2.884~6.931
吸入三联药物	1.784	0.554	11.915	1.052	0.000	2.902~6.973
使用呼吸机	1.446	0.436	8.156	1.774	0.000	1.683~4.825
口服激素	0.712	0.254	5.127	1.032	0.217	0.628~0.946
口服抗生素	1.635	0.568	10.668	0.795	0.000	2.764~6.458

4. 讨论

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的、因气流受限所致呼吸困难的肺部疾病, 患者以老年群体为主。COPD 是一种病情复杂、以老年群体为主的慢性气道疾病, 该

疾病可预防, 且在治疗方面有较好的临床用药实践, 患者预后一般较为理想[3][4]。但是在临床实践中发现, COPD 患者更易合并 OSA, 两种疾病相互影响, 这对患者睡眠质量、精神状态及生活质量均产生较大影响, 也对临床药物治疗提出了新的要求[5][6]。目前, 在 COPD 合并 OSA 患者的药物治疗、机械通气治疗以及两者之间的关系, 少有相关的文献研究报道。重叠综合征患者使用无创呼吸机治疗可减少全因住院和急诊室就诊次数、严重急性加重和医疗费用[7]。在临床实践治疗中, 吸入二联药物、三联药物被广泛用于 COPD 稳定期患者的治疗, 并在无创呼吸机辅助机械通气的联合治疗方案之下, 患者的病情可得到较好症状控制[7]-[9]。而 OSA 患者的治疗目前主要以无创通气治疗为主。为进一步对 COPD 合并 OSA 药物方案的优化研究, 本文从不同用药方案、呼吸机使用情况及预后影响等维度, 进行系统性研究探讨, 旨在为 COPD 合并 OSA 的治疗研究提供一定参考资料。

本文研究结果显示, 吸入二联药物组的呼吸机使用时长小于吸入三联药物组, 吸入二联药物的患者日间嗜睡程度高于吸入三联者, 患者呼吸机使用的吸气压与呼气压相对较高, 调查显示该组患者出现口干、鼻干、腹胀等多种不适, 致使患者呼吸机的用机时间短, 出现机体缺氧、体内 CO₂ 潴留, 患者日间容易出现头痛、嗜睡等不适。而本研究也表明, 三联药物的使用在一定程度上可以更好地降低患者使用呼吸机参数的强度, 在吸入三联药物后呼吸机的阻塞指数及漏气指数比吸入二联药物后的更低, 这大大提高了患者呼吸机应用的舒适度及依从性。这也充分说明, 在 COPD 合并 OSA 的药物治疗中, 三联药物的使用效果更显著, 使得重叠综合征患者的临床症状、生活质量等方面有较大的获益, 形成积极显著的治疗效果。有研究也显示三联吸入药物可以更好地提高慢性气道疾患患者的生命及生活质量[10]-[13]。本文在进一步的研究中还发现, 吸烟指数越大, 呼吸机使用时间越短, 对于长时间吸烟患者, 其肺功能水平明显低于未吸烟者, 在 COPD 合并 OSA 的情况之下, 患者呼吸困难等症状更显著, 在呼吸机的使用方面需要更高的吸气压力, 较大的吸气压力后更容易出现腹胀、漏气、口干不适、人机对抗等问题, 这使得该类吸烟患者的呼吸机依从性较差, 在很大程度上对患者的预后形成消极的影响[14][15]; 当患者出现咳嗽咳痰、胸闷症状等症状加重时, 往往提示患者病情在急性加重, 在痰培养之下给予针对性抗生素用药治疗, 可以在控制病情发展、缓解患者症状等方面, 形成积极的治疗效果。本研究也提示抗生素的应用是重叠综合征患者的保护因素, 常用的抗生素药物头孢哌酮钠舒巴坦钠、头孢呋辛、阿莫西林克拉维酸钾等, 在临床用药治疗方面有广泛应用; 同时在对患者预后的影响因素研究中得出, 祛痰剂使用、吸入三联药物、呼吸机的应用强度、口服激素, 均可对患者的预后形成影响。其中祛痰剂能降低痰液粘稠度而助于这类患者的排痰, 其抗氧化作用亦被证实能减轻 COPD 患者的起到炎症反应, 改善肺功能, 从而改善患者的临床症状、提高疗效。呼吸机的应用可有效改善患者的氧合状况, 从而减轻机体的氧化应激而改善预后。很多研究已经证实吸入三联药物在减轻 COPD 患者急性发作方面有着积极的作用。应在药物治疗中, 科学联合激素、祛痰剂、呼吸机等的使用, 并且基于患者的实际情况, 给予吸入三联药物及抗生素, 这对于提高治疗预后效果, 具有十分重要的作用[16][17]。

5. 结论

综上所述, 在 COPD 合并 OSA 患者的治疗中, 吸入三联药物可以降低患者日间的呼吸机使用时长、增加该类患者夜间呼吸机使用时长, 降低阻塞指数、减轻嗜睡程度, 从而增加了重叠综合征患者整体使用呼吸机的依从性, 同时降低该类患者夜间呼吸暂停次数, 改善二氧化碳潴留的情况, 增加患者日间日常活动时的舒适度。应倡导戒烟, 根据临床实际情况考虑祛痰剂、吸入三联药物、呼吸机的应用和口服抗生素及激素, 强化对患者药物的个体化治疗, 以使患者得到更良好的临床获益。

参考文献

- [1] Choi, K., Thomas, R.J., Kim, J., Lee, S.K., Yoon, D.W. and Shin, C. (2017) Overlap Syndrome of COPD and OSA in

- Koreans. *Medicine*, **96**, e7241. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000007241>
- [2] Sterling, K.L., Pépin, J., Linde-Zwirble, W., Chen, J., Benjafield, A.V., Cistulli, P.A., *et al.* (2022) Impact of Positive Airway Pressure Therapy Adherence on Outcomes in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **206**, 197-205. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2035oc>
- [3] 翟雨婷, 张建薇, 许玲, 等. 弹力带抗阻运动联合呼吸功能训练治疗老年慢阻肺稳定期合并肌少症患者的临床分析[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(2): 291-295.
- [4] 刘峰, 许曼丽. 无创正压通气联合序贯肠内外营养支持治疗对改善老年慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者严重营养不良的效果[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4221-4224.
- [5] Chen, H., Feng, Y., Wang, K., Yang, J. and Du, Y. (2020) Association between Inhaled Corticosteroids and Upper Respiratory Tract Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01315-3>
- [6] 黄绮芸, 葛文逸, 陈照娣, 等. 补中益气汤联合舒利迭治疗稳定期慢阻肺对患者 mMRC 及 6MWT 指标的影响[J]. 贵州医药, 2022, 46(7): 1111-1112.
- [7] Nguyen, H.T., Collins, P.F., Pavey, T.G., Nguyen, N.V., Pham, T.D. and Gallegos, D.L. (2019) Nutritional Status, Dietary Intake, and Health-Related Quality of Life in Outpatients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 215-226. <https://doi.org/10.2147/copd.s181322>
- [8] Suissa, S., Dell'Aniello, S. and Ernst, P. (2019) Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest*, **155**, 1158-1165. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.005>
- [9] 周超, 慢阻肺稳定期老年患者阿奇霉素治疗的效果与适宜剂量分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(4): 21-22.
- [10] 邢淄钧, 陈妹羽, 柴文成. 闭合三联与开放三联治疗慢阻肺稳定期患者的疗效及安全性比较[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(6): 138-141.
- [11] Sethi, S., Kerwin, E., Watz, H., Ferguson, G.T., Mroz, R., Segarra, R., *et al.* (2019) Amplify: A Randomized, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Aclidinium/Formoterol vs Monocomponents and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Very Severe Symptomatic COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 667-682. <https://doi.org/10.2147/copd.s189138>
- [12] 张晓云, 陈曦, 王爱龙. 肺康复心理治疗对改善稳定期慢阻肺患者焦虑抑郁的临床观察[J]. 心理月刊, 2021, 16(19): 206-207.
- [13] 胡烁彬, 匡平平. 盐酸溴己新片联合噻托溴铵治疗慢阻肺稳定期患者的临床效果及对其血清 MPO、IL-4 水平的影响[J]. 临床医学工程, 2021, 28(8): 1083-1084.
- [14] Barrecheguren, M., Kostikas, K., Mezzi, K., Shen, S., Alcazar, B., Soler-Cataluña, J.J., *et al.* (2020) COPD Clinical Control as a Predictor of Future Exacerbations: Concept Validation in the SPARK Study Population. *Thorax*, **75**, 351-353. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212752>
- [15] 王镛藩, 罗文俊, 刘淼. 超高龄老年人慢性阻塞性肺疾病与抑郁症状的关系及失能的中介作用[J]. 中国心理卫生杂志, 2022, 36(1): 44-49.
- [16] 张浩为, 李玉, 郭斌, 等. 黑龙江省中老年人慢性病患病的影响因素研究[J]. 中国卫生事业管理, 2022, 39(2): 157-160.
- [17] 贾秀珍, 张文凯. 慢阻肺稳定期患者采用布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵治疗的临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(11): 108-110.