

AECOPD 患者出院后维持治疗方案与短期死亡的相关性

吴军芳 魏益群 陈瑞琳 武润苗 赵亚利 苗毅

【摘要】目的 评估慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)患者出院后维持治疗方案对出院后90天死亡率的影响。**方法** 回顾性分析2018年2月至2021年6月陕西省人民医院收治的443例AECOPD患者的临床资料,统计随访患者出院后90天生存结局,使用多因素logistic回归分析出院后维持治疗方案对患者出院后90天内死亡的影响。**结果** 443例出院患者中,55.8%的患者在出院后接受3联药物治疗,22.1%的患者接受2联药物治疗,18.5%的患者接受单一药物治疗,3.6%的患者接受其他治疗或不接受治疗。443例患者中,33例(7.4%)患者出院后90天内死亡。多因素logistic回归分析显示,在调整了协变量后,出院后维持治疗方案为单一药物[OR(95%CI):7.233(2.443-21.376)]是患者出院90天内死亡的独立危险因素。**结论** AECOPD患者出院后维持治疗方案具有多样性特点,出院后单一药物治疗方案较3种药物联合治疗方案具有更高的死亡率。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重;维持治疗方案;死亡率;治疗方案

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.02.003

Association between maintenance regimen and short-term mortality in patients with AECOPD after discharge

WU Junfang, WEI Yiqun, CHEN Ruilin, WU Runmiao, ZHAO Yali, MIAO Yi

The First Department of Respiratory and Critical Care, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Funding project: Key Research and Development Project of Shaanxi Province (NO. 2018SF-012)

Corresponding author: MIAO Yi, emyonly@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the effect of post-discharge maintenance regimen on 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** The clinical data of 443 patients with AECOPD in Shaanxi Provincial People's Hospital from February 2018 to June 2021 were retrospectively analyzed. Patients were followed up to 90 days after discharge. Multivariate logistic regression was used to analyze the effect of post-discharge maintenance on death within 90 days after discharge. **Results** Among 443 discharged patients, 55.8% received 3-drug therapy after discharge, 22.1% received 2-drug therapy, 18.5% received single-drug therapy, and 3.6% received other therapy or no therapy. Of the 443 patients, 33 (7.4%) died within 90 days of discharge. Multivariate logistic regression analysis showed that, after adjusting for covariates, post-discharge maintenance regimen of single drug [OR(95%CI):7.233(2.443~21.376)] was an independent risk factor for death within 90 days of discharge. **Conclusions** The post-discharge maintenance regimen of AECOPD patients is characterized by diversity, and the single-drug regimen is associated with a higher mortality rate than the three-drug regimen.

【Key words】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Maintenance treatment after discharge; Mortality; Therapeutic regimen

慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者死亡的重要因素^[1]。相关指南^[2]支持使用吸入型支气管扩张剂和吸入糖皮质激素作为COPD治疗的基础用药,以求改善患者症状和生活质量,预防疾病进展和复发^[3]。然而,维持吸入支气管扩张剂或/和吸入糖皮质激素治疗对AECOPD后短期生存率的

影响尚未明确^[4]。AECOPD出院后维持治疗方案是对病情缓解患者的后续维持治疗^[5]。但AECOPD出院后维持治疗方案对患者出院后生存情况的研究鲜有报道。分析AECOPD患者出院后维持治疗方案的药物处方组成及其与患者短期生存的关系,可以帮助临床更好地优化出院后维持治疗方案处方,改善患者预后。为此,本文回顾分析443例AECOPD患者的出院后维持治疗方案及其对患者出院后90天死亡率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年2月至2021年6月陕西省人民医院收治的443例AECOPD患者病例资料。84.2%的患者Charlson合并症指数^[6](Charlson comorbidity index,CCI)为1分及以上;76.1%的患者入院时第一秒用力呼气容积/用力肺活量(forced vital capacity in the first second / forced expiratory volume, FEV₁/FVC)百分比<80%;77.9%的患者改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷(modified medical research council,mMRC)评分^[7]为2分及以上。69.7%患者GOLD 2017分级^[8]为C~D。见表1。病例纳入标准:①年龄≥18岁;②符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》^[2]AECOPD的诊断标准。排除标准:并发肺炎、气胸、失代偿或不明原因的心律失常、缺血性心脏病、肺血栓栓塞或左心衰竭的患者。

表1 443例患者基本特征(n=443)

基本特征	例数	百分比(%)
年龄(岁)		
<65	299	67.5
≥65	144	32.5
性别		
男	285	64.3
女	158	35.7
吸烟		
从不	64	14.4
当前吸烟	91	20.5
曾经吸烟	288	65.1
饮酒	109	24.6
GOLD 2017 分级		
A	123	27.8
B	11	2.5
C	225	50.8
D	84	18.9
mMRC 评分		
0/1	89	20.1
2	260	58.7
3	84	18.9
4	10	2.3
FEV ₁ /FVC		
≥80%	106	23.9
<80%	337	76.1
CCI		
0 分	70	15.8
1 分	132	29.8
2 分	206	46.5
≥3 分	35	7.9
近 12 个月加重次数		
0 次	159	35.9
1 次	183	41.3
2~3 次	101	22.8
住院时间		
<7 天	304	68.6
≥7 天	139	31.4
90 天内再入院	108	24.4
90 天内死亡	33	7.4

注:mMRC表示改良版英国医学研究委员会呼吸问卷;FVC表示用力肺活量;FEV₁表示第一秒用力呼气量;AECOPD表示慢性阻塞性肺疾病急性加重;CCI表示Charlson合并症指数。

1.2 方法 采集患者人口社会学和临床资料,并随访90天,使用多因素logistic回归分析出院后维持治疗方案对患者出院后90天内死亡的影响。基于临床实际和文献[10-13]确定需要调整的协变量,包括性别、年龄、吸烟、近12个月内AECOPDⅠ级和Ⅱ级发作次数、近12个月内AECOPDⅢ级发作次数和Charlson共病指数。

1.2.1 数据采集 从患者病历记录中采集以下变量:①社会人口学和生活方式数据(年龄、性别、吸烟和饮酒情况)。②并发症情况,并评价CCI。③COPD基线特征,包括呼吸困难情况(改良版英国医学研究委员会呼吸问卷mMRC评分)、近12个月AECOPD发作的次数及分级(根据慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)^[8],AECOPD的严重程度^[9]:Ⅰ级,无呼吸衰竭AECOPD患者的处理;Ⅱ级,无生命危险的急性呼吸衰竭AECOPD患者普通病房住院的处理;Ⅲ级,有生命危险的急性呼吸衰竭AECOPD患者入住ICU的处理)。④全球慢性阻塞性肺疾病计划(GOLD)2017年ABCD分级。⑤与入院时间(住院时间和住院死亡率)相关的变量。在任何医院病房或急诊科停留超过24小时均视为入院。⑥结合患者的随访记录、医保信息和电话随访,采集患者在90天内再入院的次数、出院后90天内是否死亡。如患者出院后再入院,则从再出院开始进行90天的随访。

1.2.2 维持治疗方案 ①三种药物组合:长效毒蕈碱拮抗药(long-acting muscarinic antagonist,LAMA)+长效β₂受体激动剂激动剂(long acting beta-2 receptor agonist,LABA)+吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids,ICS);LAMA+短效毒蕈碱拮抗剂(short-acting muscarinic antagonist,SAMA)+ICS和LABA+SAMA+ICS。②两种药物组合:LAMA+LABA;LAMA+短效β₂受体激动剂(short acting beta-2 receptor agonist,LABA);LABA+ICS;LABA+SAMA;LABA+ICS和SAMA或SABA+ICS。③单独使用一种药物,或LABA+SAMA的组合视为单独的LABA;而LABA+SABA的组合视为单独的LABA。LABA+SABA的组合被认为是单独的LABA;④其他:吸入类抗生素、口服类抗生素、茶碱、N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine,NAC)被归入其他治疗类别。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件对所获数据进行统计分析。符合正态分布的连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表达,分类变量用例或百分比表达。以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 患者出院后维持治疗方案情况 443 例出院患者中,55.8% 的患者在出院后接受 3 联药物治疗,22.1% 的患者接受 2 联药物治疗,18.5% 的患者接受单一药物治疗,3.6% 的患者接受其他治疗或不接受治疗。见表 2。

2.2 出院后联合用药情况与出院后 90 天生存状态的关系 出院后接受 3 种药物联合治疗的患者死亡率最低(4.9%),而接受单一药物治疗的患者死亡率最高(14.6%),其次是其他药物或无药物(12.5%)。2 种药物联合应用方案中,LABA/SABA 联合 SAMA/SABA(5.7%)、LABA/SABA 联合 ICS(6.1%)、SAMA/SABA 联合 ICS(8.3%)患者死亡率较为接近。见表 3。

表 2 患者出院后维持治疗方案情况(n=443)

联合用药类别	例(%)
按维持方案	
LABA/SABA + SAMA/SABA + ICS	247(55.8)
LABA/SABA + SAMA/SABA	53(12.0)
LABA/SABA + ICS	33(7.4)
SAMA/SABA + ICS	12(2.7)
LABA/SABA/SAMA/SABA/ICS 单药维持	82(18.5)
其他	8(1.8)
未带药	8(1.8)
按带药数量	
3 药联合	247(55.8)
2 药联合	98(22.1)
单一药物	82(18.5)
其他药物或无药物	16(3.6)

注:SABA 为短效 β_2 受体激动剂;LABA 为长效 β_2 受体激动剂;SAMA 为短效毒蕈碱拮抗剂;LAMA 为长效毒蕈碱拮抗药;ICS 为吸入糖皮质激素。

表 3 AECOPD 患者出院后联合用药情况与出院后 90 天生存状态

项目	总样本(n=443)	存活(n=410)	死亡(n=33)
按维持方案			
LABA/SABA + SAMA/SABA + ICS	247	235(95.1)	12(4.9)
LABA/SABA + SAMA/SABA	53	50(94.3)	3(5.7)
LABA/SABA + ICS	33	31(93.9)	2(6.1)
SAMA/SABA + ICS	12	11(91.7)	1(8.3)
LABA/SABA/SAMA/ SABA/ICS 单药维持	82	70(85.4)	12(14.6)
其他药物或无药物	16	14(87.5)	2(12.5)
按用药数量			
3 药联合	247	235(95.1)	12(4.9)
2 药联合	98	91(92.9)	7(7.1)
单一药物	82	70(85.4)	12(14.6)
其他药物或无药物	16	14(87.5)	2(12.5)

注:SABA 为短效 β_2 受体激动剂;LABA 为长效 β_2 受体激动剂;SAMA 为短效毒蕈碱拮抗剂;LAMA 为长效毒蕈碱拮抗药;ICS 为吸入糖皮质激素。

2.3 出院后不同维持治疗方案对患者 90 天内死亡的影响 在调整了性别、年龄、吸烟、近 12 个月内 AECOPD 发作次数(次)和 Charlson 共病指数等协变量后(表 4),以 3 药联合为参照,单一药物应用和其他药物或无药物均是患者 90 天死亡的独立危险因素。见表 5 模型 1。以 LABA/SABA + SAMA/SABA + ICS 3 药联合方案为参照,2 种药物联合应用方案中,LABA/SABA 联合 SAMA/SABA、LABA/SABA 联合 ICS、SAMA/SABA 联合 ICS 方案差异均无统计学意义。见表 5 模型 2。

表 4 变量赋值表

变量名称	赋值情况
年龄	<65 = 1, ≥65 = 2
性别	男 = 1, 女 = 2
吸烟	是 = 1, 否 = 0
近 12 个月内 AECOPD 发作次数	0 次 = 1, ≥1 次 = 2
CCI	≤1 分 = 1, ≥2 分 = 2
维持治疗方案 1	3 药联合 = 1, 2 药联合 = 2, 单一药物 = 3, 其他药物或无药物 = 4 LABA/SABA + SAMA/SABA + ICS = 1 LABA/SABA + SAMA/SABA = 2
维持治疗方案 2	LABA/SABA + ICS = 3 SAMA/SABA + ICS = 4 LABA/SABA/SAMA/SABA/ICS 单药维持 = 5 其他药物或无药物 = 6

注:SABA 为短效 β_2 受体激动剂;LABA 为长效 β_2 受体激动剂;SAMA 为短效毒蕈碱拮抗剂;LAMA 为长效毒蕈碱拮抗药;ICS 为吸入糖皮质激素。

表 5 患者出院后 90 天内的死亡的 logistic 回归分析

维持治疗方案	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
模型 1						
性别						
女	参考			参考		
男	1.074	0.984 ~ 1.354	0.154			
年龄(岁)						
<65	参考			参考		
≥65	1.126	1.029 ~ 3.546	0.035	1.117	1.074 ~ 3.743	0.044
吸烟						
否	参考			参考		
是	2.341	1.456 ~ 5.238	0.012	2.124	1.357 ~ 6.217	0.008
近 12 个月内 AECOPD 发作次数						
0 次	参考			参考		
≥1 次	1.785	1.211 ~ 4.523	0.010	1.534	1.236 ~ 5.886	0.012
CCI						
≤1 分	参考			参考		
≥2 分	2.743	1.425 ~ 8.467	<0.001	2.356	1.521 ~ 8.653	<0.001
维持治疗方案						
3 药联合	参考			参考		
2 药联合	1.543	0.542 ~ 4.370	0.235	1.807	0.572 ~ 5.734	0.365
单一药物	4.434	1.831 ~ 10.772	<0.001	7.233	2.443 ~ 21.376	<0.001
其他药物或无药物	3.347	1.668 ~ 16.907	0.001	3.314	1.492 ~ 22.313	0.002
模型 2						
性别						
女	参考			参考		
男	1.064	0.875 ~ 1.874	0.113			
年龄(岁)						
<65	参考			参考		
≥65	1.133	1.032 ~ 3.567	0.023	1.132	1.105 ~ 3.674	0.032
吸烟						
否	参考			参考		
是	2.435	1.534 ~ 5.563	0.015	2.432	1.321 ~ 6.653	0.006
近 12 个月内 AECOPD 发作次数						
0 次	参考			参考		
≥1 次	1.543	1.265 ~ 4.356	0.009	1.542	1.125 ~ 5.654	0.008
CCI						
≤1 分	参考			参考		
≥2 分	2.6543	1.345 ~ 8.643	<0.001	2.345	1.643 ~ 8.542	<0.001
维持治疗方案						
LABA/SABA + SAMA/SABA + ICS	参考			参考		
LABA/SABA + SAMA/SABA	1.363	0.781 ~ 3.840	0.334	1.220	0.663 ~ 6.432	0.441
LABA/SABA + ICS	1.516	0.863 ~ 3.522	0.245	1.081	0.772 ~ 3.538	0.466
SAMA/SABA + ICS	1.024	0.566 ~ 2.541	0.321	0.992	0.760 ~ 1.734	0.123
LABA/SABA/SAMA/SABA/ICS 单药维持	4.566	1.642 ~ 9.638	<0.001	6.763	2.051 ~ 19.429	<0.001
其他药物或无药物	3.757	1.761 ~ 17.763	0.001	3.664	1.762 ~ 19.543	0.003

注:SABA 为短效 β2 受体激动剂;LABA 为长效 β2 受体激激动剂;SAMA 为短效毒蕈碱拮抗剂;LAMA 为长效毒蕈碱拮抗药;ICS 为吸入糖皮质激素;CCI 为 Charlson 合并症指数。

3 讨论

本研究结果显示,既往有反复严重 COPD 加重病史的患者再次发生 AECOPD 后短期死亡风险增加。出院后低强度单一药物治疗,与 3 种药物联合治疗相比,患者出院后 90 天死亡率显著增高,且这一危险因素独立于 AECOPD 的严重程度。

使用药物治疗可有效减轻 COPD 患者的症状,降低恶化的频率和严重程度,增加运动耐受性和整体健康状况^[4,7,9]。本研究中,2 种药物联合应用均对患者 90 天死亡率无显著影响,而单一药物应用和无药物应用均是患者 90 天死亡率的独立影响因素。这说明不同药理机制的支气管舒张剂协同治疗优于单一的支气管舒张剂。SABA + SAMA 对肺功能的改善优于单一用药^[6]。LABA + LAMA 治疗也可更好地改善肺功能与临床症状,延缓疾病进展速度等^[8]。目前已有多种 LABA + LAMA 的联合制剂,如格隆溴铵、福莫特罗、奥达特罗、维兰特罗、噻托溴铵、茚达特罗、乌美溴铵、格隆溴铵等。据报道,茚达特罗 + 格隆溴铵 (LABA + LAMA) 能显著减低 COPD 患者的肺过度充气状态,并改善左心室舒张末期时充盈容积与心功能,说明可能存在心功能的获益^[9]。也有研究评价支气管扩张剂或吸入糖皮质激素及其联合使用情况对患者死亡率的影响。一项对 4 263 例患者的回顾性研究^[14]显示,接受 LABA/ICS 联合用药治疗的患者与单用 ICS、LABA 或 SABA 的患者相比,在首次 AECOPD 发生后的一年内,死亡或再入院的风险降低了 42%。Cheng 等^[10]研究表明,LABA 单独应用比 LABA/ICS 联合应用对 AECOPD 患者出院后的死亡风险升高了 1.1 倍。Milea 等^[15]对 1185 名患者的回顾性研究发现,AECOPD 患者出院后的长期死亡率与药物治疗有关,死亡病例使用 LABA 和 ICS 的比例较低,而使用茶碱的比例更高。

可以从以下几种机制来解释支气管扩张剂和 ICS 及其联合使用对死亡率的潜在影响:第一,药物对肺过度充气、粘液纤毛清除能力、炎症和粘液的治疗效果可能都有助于减轻病情恶化^[16]。其次,药物的抗炎作用对内皮功能和血压产生积极的影响,这类似于重度 COPD 患者的肺减容手术可以降低心血管疾病死亡率^[17-18]。本研究中,仍有 18.5% 的患者采用单一药物治疗,3.6% 的患者采用其他药物或未使用药物,这可能是由于经治医师对风险评估不足,导致吸入治疗的方案没能得到落实。这说明即使在严重的 COPD 患者中,可能因为低估了病情、用药指征把握不准确或对

吸入剂联合用药的意义认识不足等原因,导致出院用药不规范。最后,对于那些不需要住院直接从急诊科出院的患者,急诊科医生不熟悉呼吸内科的长期用药规范,可能导致出院后维持治疗方案处方不够规范。我们建议急诊科医师对这类病人及时转诊到呼吸内科进行诊治。

既往的研究调查了 AECOPD 患者再住院次数是短期内死亡的独立危险因素^[11-13,19],每一次新的因急性发作住院都会显著增加随后 3 个月的死亡率^[20]。本研究中,患者近 12 个月内因 AECOPD 反复重度发作是患者 90 天死亡率的主要因素,这与前期研究结果一致。本研究存在一些局限性:属于回顾性设计,这意味着一定程度的数据缺失;多达 19% 的患者没有经肺活量的确诊;未纳入关于患者治疗依从性的信息;未排除哮喘 - COPD 重叠的患者。

综上所述,AECOPD 患者出院后维持治疗方案具有多样性的特点,出院后维持治疗方案对患者 90 天死亡率的具有潜在影响。低强度单一药物治疗比 3 种药物联合治疗的患者具有更高的死亡率,且这一危险因素独立于患者病情的严重程度。此外,近 1 年内 AECOPD 反复重度发作是患者出院后 90 天死亡的独立危险因素。

参考文献

- [1] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略 (2017GOLD 报告) 解读 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37 (1): 6-17.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44 (3): 170-205.
- [3] MIRAVITLES M, ANZUETO A, JARDIM J R. Optimizing bronchodilation in the prevention of COPD exacerbations [J]. Respir Res, 2017, 18 (1): 125.
- [4] HERSH C P. Pharmacogenomics of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13 (5): 459-470.
- [5] SAMARANAYAKE C B, NEILL J, BINT M. Respiratory acute discharge service: a hospital in the home programme for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RADS study) [J]. Intern Med J, 2020, 50 (10): 1253-1258.
- [6] GE H, LIU X Q, GU W C, et al. Distribution of COPD comorbidities and creation of acute exacerbation risk score: results from SCICP [J]. J Inflamm Res, 2021, 14 (2): 3335-3348.
- [7] HIRAYAMA A, GOTO T, SHIMADA Y J, et al. Acute exac-

- erbatation of chronic obstructive pulmonary disease and subsequent risk of emergency department visits and hospitalizations for atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(9): e006322.
- [8] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [9] 郑劲平. 2019年版慢性阻塞性肺疾病全球倡议解读(药物治疗篇)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(2): 157-160.
- [10] CHENG J, LU M, SUN H J, et al. A survival analysis of patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease discharged from the respiratory intensive care unit[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4): 1812-1820.
- [11] BELLOU V, BELBASIS L, KONSTANTINIDIS A K, et al. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal[J]. *BMJ*, 2019, 367(4): 15358.
- [12] SIVAKUMAR S, MCNALLY A, TOBIN J, et al. Observational cohort study of outcomes in patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Intern Med J*, 2018, 48(8): 944-950.
- [13] GARCÍA-SANZ M, CÁÑIVE-GÓMEZ J, SENÍN-RIAL L et al. One-year and long-term mortality in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(3): 636-645.
- [14] BURNS R B, ANANDAIAH A, RICE M B, et al. Should you recommend inhaled corticosteroids for this patient with chronic obstructive pulmonary disease? grand rounds discussion from beth israel deaconess medical center[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(11): 735-742.
- [15] MILEA D, YEO S, NAM Y, et al. Long-acting bronchodilator use in chronic obstructive pulmonary disease in primary care in New Zealand: a retrospective study of treatment patterns and evolution using the health stat database[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16(4): 1075-1091.
- [16] BEEH K, BURGEL P, FRANSSEN F, et al. How do dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? [J]. *Am J Respir Crit*, 2017, 196(2): 139-149.
- [17] 郭晓桐, 范玉春, 郝斌威, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺小动脉重塑对肺动脉压的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6): 477-483.
- [18] CAVIEZEL C, ARULDAS C, FRANZEN D, et al. Lung volume reduction surgery in selected patients with emphysema and pulmonary hypertension[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 54(3): 565-571.
- [19] DONG H N, HAO Y, LI D, et al. Risk factors for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in industrial regions of China: a multicenter cross-sectional study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15(5): 2249-2256.
- [20] SCHMIDT S A, JOHANSEN M B, OLSEN M, et al. The impact of exacerbation frequency on mortality following acute exacerbations of COPD: a registry-based cohort study[J]. *BMJ Open*, 2014, 4: e006720.

(本文编校:胡欣,蔡济寰)
(2022-05-10 收稿)