



(OSID 码)

· 前沿进展 ·

慢性阻塞性肺疾病与心血管疾病关系的研究进展

旷湘楠^{1, 2}, 王亚芬^{1, 2}, 尹玉洁^{1, 2, 3, 4}, 王康^{1, 2}, 李雅文^{1, 2}, 吴晨^{1, 3}, 贾振华^{1, 2, 3, 4}

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病被视为“心肺连续体”, 但其不能简单地归因于吸烟等共同危险因素, 而是存在复杂的心肺交互作用。心血管疾病是慢性阻塞性肺疾病患者重要的共病之一, 与慢性阻塞性肺疾病患者住院风险增加、住院时间延长、全因及心血管病相关死亡有关。慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病患者心血管疾病相关经济负担相当大且部分患者对心血管疾病的认识不足, 而其治疗共病的累积成本甚至可能超过治疗慢性阻塞性肺疾病本身。本文主要从流行病学、病理生理学及治疗策略等方面系统梳理了慢性阻塞性肺疾病与心血管疾病的关系, 以期临床科学、有效地诊治此类患者提供参考。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 心血管疾病; 共病现象; 流行病学; 危险因素; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 563.9 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.001

旷湘楠, 王亚芬, 尹玉洁, 等. 慢性阻塞性肺疾病与心血管疾病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (1): 1-7. [www.syxnf.net]

KUANG X N, WANG Y F, YIN Y J, et al. Research progress on relationship between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (1): 1-7.

Research Progress on Relationship between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular DiseaseKUANG Xiangnan^{1, 2}, WANG Yafen^{1, 2}, YIN Yujie^{1, 2, 3, 4}, WANG Kang^{1, 2}, LI Yawen^{1, 2}, WU Chen^{1, 3}, JIA Zhenhua^{1, 2, 3, 4}

1. Graduate School of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050090, China

2. Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050091, China

3. Key Laboratory of Hebei Yiling Pharmaceutical Research Institute, Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine (Cardio-Cerebral Vessel Collateral Disease), Shijiazhuang 050035, China

4. National Key Laboratory of Collateral Disease Research and Innovative Chinese Medicine, Shijiazhuang, Shijiazhuang 050035, China

Corresponding author: JIA Zhenhua, E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) merged with cardiovascular disease (CVD) is regarded as "cardiopulmonary continuum", which is attributed to complex cardiopulmonary interaction rather than simply common risk factors (such as smoking). CVD, as an important comorbidity of COPD, is associated with increased risk of hospitalization, prolonged hospital stays, all-cause and cardiovascular disease related mortality. Economic burden associated with CVD is considerable in COPD patients merged with CVD, and even the cumulative cost in treating comorbidity may exceed that in treating COPD itself, but there is still insufficient awareness of CVD in some patients. This paper systematically reviewed the relationship between COPD and CVD, mainly involving the epidemiology, pathophysiology, therapeutic strategy and so on, in order to provide a reference for the scientific and effective diagnosis and treatment on clinic.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Cardiovascular diseases; Comorbidity; Epidemiology; Risk factors; Therapy; Review

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项 (2017YFC1700501); 河北省自然科学基金资助项目 (H2018106043)

1.050090 河北省石家庄市, 河北中医学院研究生院

2.050091 河北省石家庄市, 河北以岭医院

3.050035 河北省石家庄市, 河北以岭医药研究院 / 国家中医药管理局重点研究室 (心脑血管络病)

4.050035 河北省石家庄市, 络病研究与创新中药国家重点实验室

通信作者: 贾振华, E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以不完全可逆性气流受限为特征的慢性炎症反应性疾病, 患者除肺脏本身损伤外, 局部炎症递质进入血液循环还可引发明显的全身效应^[1], 而全身效应可进一步加重 COPD 或诱发多种并发症, 其中以心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 尤为突出^[2]。近年来, COPD 合并 CVD 逐渐被视为“心肺连续体”^[3], 其除具有 COPD

和 CVD 共同的危险因素、临床表现有明显重叠外,还存在复杂的心肺交互作用。本文主要从流行病学、病理生理学及治疗策略等方面系统地梳理了 COPD 与 CVD 的关系,以期为临床科学、有效地诊治此类患者提供参考。

1 流行病学

1.1 患病率 目前, COPD 是全球第五大致残原因^[4], 据统计, 2010 年全球 COPD 患者数量约为 3.84 亿、患病率约为 11.7%^[5], 其中英国成年人 COPD 患病率约为 3%, 而在一些中低收入国家 COPD 患病率则超过 10%^[6]。共病近年来被认为是一个世界性问题, 其定义为两种或两种以上慢性病共存, 由于 COPD 和某些 CVD 具有共同危险因素且发病率大致相当, 因此二者常同时存在, CVD 是 COPD 患者重要的共病之一。据统计, 65 岁以上老年人共病发生率超过 70%, 且共病中至少有一种是 CVD^[7-8]。CHEN 等^[9] 研究表明, COPD 患者 CVD 尤其是缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD)、心律失常、心力衰竭及动脉循环疾病发生率与无 COPD 患者相比增加两倍。IHD、心力衰竭及心律失常均是 COPD 患者常见 CVD 类型, 来自不同人群的 COPD 患者 IHD 患病率估计值从不足 20% 至超过 60%、变化范围较大, 心力衰竭患病率估计值为 10%~30%, 心律失常患病率估计值为 10%~15%^[9-11]。

需要指出的是, 部分观察性研究建立了相反的联系, 即 COPD 在 CVD 患者中很常见。有研究表明, 心力衰竭患者 COPD 患病率为 13%~39%, 心房颤动患者 COPD 患病率估计值为 10%~15% (部分研究显示心房颤动患者 COPD 患病率超过 20%)^[10], IHD 患者 COPD 患病率约为 30%^[12]。FRANSEN 等^[13] 对来自欧洲 9 个国家 15 个心血管门诊患者进行研究发现, 约 30.5% 的患者存在气流受限, 其中 11.3% 为轻度、15.8% 为中度、3.4% 为重度或极重度。

1.2 发病风险 研究表明, COPD 与心肌梗死和卒中以外的 CVD 不良结局发生风险升高有关, 其中与 COPD 相关的心力衰竭、心绞痛、心律失常及动脉循环疾病发生风险升高幅度甚至大于心肌梗死和卒中, 且 COPD 及其严重程度与心房颤动发生风险升高有关^[12], 但也有研究显示 COPD 患者 P 波离散度相对于无 COPD 患者更高^[14]。

1.3 COPD 与 CVD 合并存在 COPD 与 CVD 合并存在会产生一系列不良后果, 如患者生活质量下降、住院次数增多、全因死亡及 CVD 死亡风险升高等。CVD 是导致 COPD 患者住院的主要原因, 并在很大程度上加重了 COPD 患者经济负担: 美国肺健康研究结果显示, 入院治疗的轻、中度 COPD 患者中有 CVD 者所占比例高达 50%^[15]; 一项针对加拿大 700 多万人的行政卫生数据分析结果显示, 其中占比为 13% 的 COPD 患者约占所有门诊护理、急诊、精神疾病、肌肉骨骼及糖尿病相关疾病住院患者总量的五分之一, COPD 的合并症造成的医疗负担及患者在并发症上的医疗支出甚至比治疗 COPD 本身还要多^[16]。

2 病理生理学

2.1 共同危险因素

2.1.1 吸烟和炎症反应 吸烟会导致易感人群出现多种炎症反应甚至直接导致慢性全身性炎症反应, 而慢性全身性炎症

反应与动脉粥样硬化斑块形成、进展及破裂有关^[17], 可进一步诱发冠心病、心力衰竭等。有学者认为, COPD 是吸入香烟烟雾和其他有害颗粒后炎症反应加剧的结果^[18], 可导致正常肺防御功能和修复机制破坏、小气道狭窄及重构、肺实质损伤并引发肺气肿等。

CVD 和 COPD 患者均具有以氧化应激和加速衰老为特征的促炎性状态, 而与 COPD 相关的全身性炎症反应则被认为是 COPD 与 CVD 发生风险升高的可能的关联机制^[19], 根据这一假说, 与 COPD 相关的慢性炎症会促进动脉粥样硬化斑块形成、进展, 加之呼吸道感染或慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases, AECOPD) 等急性炎症刺激则可导致斑块破裂并引发急性心血管事件。多项研究表明, 与未合并 CVD 的 COPD 患者相比, COPD 稳定期合并 CVD 患者包括纤维蛋白原在内的多种全身性炎症反应标志物水平升高^[20], 而血液循环中炎症反应标志物 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平升高则与 COPD 患者死亡风险升高有关^[21]。需要注意的是, 炎症反应标志物水平在心脑血管事件 (包括急性冠脉综合征和卒中) 患者中似乎最高, 且会在病情恶化期间及之后立即升高^[22]。此外, 还有研究表明 COPD 与颈动脉内膜中层厚度 (CIMT) 增加有关, 而 COPD 患者 CIMT 增加又与 CVD 病死率升高有关^[23]。

2.1.2 衰老 与衰老相关的过程如端粒缩短、内皮细胞衰老及细胞增殖减少主要存在于 65 岁以上人群, 而与年龄相关的端粒缩短^[24]、内皮细胞衰老^[25]、细胞增殖减少^[26] 在 COPD 患者中均有报道。此外, 与衰老相关的机制也参与了动脉粥样硬化的发生和发展, 有研究发现白细胞端粒缩短与动脉粥样硬化发生风险升高有关^[27], 并有可能成为未来预测冠状动脉疾病的指标。有研究表明, 肺加速衰老可能与某些抗衰老分子如 sirtuin 1 和 FOXO 蛋白功能缺陷有关, 其机制可能与肺内氧化应激增加有关, 并涉及 PI₃K 通路; 此外, sirtuin 1 还在内皮细胞稳态中发挥着重要作用, 并可能具有保护血管和延缓动脉粥样硬化的作用^[28], 因此 sirtuin 1 等抗衰老分子及其涉及的信号通路有可能为预防 COPD 及与之相关的 CVD 的进展提供治疗靶点。

2.1.3 空气污染 暴露于空气污染特别是 PM_{2.5} 等颗粒物和臭氧会对肺脏和心脏产生有害影响并很可能加剧原有心肺疾病。SUWA 等^[29] 通过在 4 周内对高脂血症家兔咽内灌注 8 个平均空气动力直径 <1 μm 的颗粒灌注物发现, 其动脉粥样硬化斑块较暴露于 0.9% 氯化钠溶液的家兔更大、更易出现动脉粥样硬化斑块且多数动脉粥样硬化斑块具有更薄的帽层、更大的脂核和更多的细胞外基质, 提示颗粒物暴露可通过促进细胞更新和炎症渗透而使斑块更加“活跃”, 因此推测暴露于颗粒物环境也会引起肺部和全身炎症反应, 而炎症反应反过来又与动脉粥样硬化负担增加有关。

2.2 共同机制

2.2.1 缺氧 COPD 患者会出现持续性或间歇性缺氧, 而缺氧会导致血管内膜巨噬细胞中泡沫细胞生成量及脂质含量增多、缺氧诱导因子 1α (HIF-1α) 过表达, 进而促进动脉粥样硬

化斑块形成及进展,引发 CVD 等;此外,慢性缺氧还可引起肺血管重构(内膜和中层增厚)^[30]和肺动脉内皮功能障碍^[31],如受到局部炎症细胞影响则会进一步加重。CHEN 等^[32]研究发现,运动过程中缺氧及气体滞留可导致肺动脉受压并引起肺动脉高压。现有证据表明,缺氧可以从多个方面影响动脉粥样硬化进程,包括炎症反应、氧化应激、细胞表面黏附分子表达上调及血流动力学改变等,其中炎症反应和氧化应激可促进细胞表面黏附分子表达上调并附着于内皮细胞表面,进而导致血栓形成等;有动物实验发现,慢性间歇性低氧条件下大鼠心肌组织脂质过氧化物(lipid peroxidation, LPO)含量升高而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量降低,提示缺氧可导致心肌氧化应激反应加剧^[33]。

2.2.2 全身性炎症反应 慢性持续性缺氧是 COPD 的主要病理特征,而缺氧可激活氧化还原敏感的转录因子并导致其调控、介导的多种下游转录产物水平升高^[34],进而引发局部乃至全身性炎症反应。目前,临床多认为动脉粥样硬化发生发展过程是一种由多种炎症递质参与并导致血管炎性损伤的慢性炎症反应^[27]。基于全身细胞、体液、炎症相互影响的机制,以 COPD 为主的肺部疾病和以冠心病、心力衰竭为主的 CVD 常同时存在,因此这种同时影响心脏和肺脏的共病也被称为“心肺连续体”。常见危险因素如吸烟、环境污染等均可诱发全身性炎症反应并导致动脉粥样硬化、COPD 进展,而炎症反应作为 COPD 和 CVD 的共同危险因素,在二者发病过程中均具有关键作用,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与慢性心力衰竭加重相关并会导致心脏功能紊乱^[35],在肺和心血管系统慢性炎症反应过程中具有重要作用^[36];CRP 可直接增加 TNF- α 、白介素 6(interleukin-6, IL-6)等促炎性细胞因子的表达^[37]并直接对内皮细胞产生不良影响、加剧动脉粥样硬化等^[38]。因此,CVD 与 COPD 明显相关的原因更可能是慢性全身性炎症反应,而更好地认识 COPD 合并 CVD 患者复杂的系统性炎症反应可能有助于提高此类患者的诊断和治疗水平。

2.2.3 氧化应激 氧化应激是 COPD 患者机体、组织、细胞等典型病理改变之一,指机体、组织或细胞在危险因素刺激下自身氧化产生氧自由基并促使体内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)蓄积而引起氧化-抗氧化系统失衡、产生氧化损伤的过程。研究表明,ROS 可引起血管损伤并在动脉粥样硬化发生、发展过程中扮演着重要角色,而缺氧可导致 ROS 表达增多及机体抗氧化能力降低,体内 ROS 大量蓄积则会造成血管内皮功能障碍。目前,关于动脉粥样硬化的发生机制存在多种学说,其中氧化应激学说是重要组成部分:ROS 在体内大量蓄积并导致相应组织损伤的病理过程除会对细胞内大分子造成损伤外,还可激活应激敏感性信号通路、调节基因表达并最终造成细胞损伤。研究表明,氧化应激与动脉粥样硬化发生、发展及斑块破裂所致急性冠脉综合征密切相关,其主要机制为:氧化应激首先造成内皮细胞损伤并由此启动动脉粥样硬化,而 ROS 的增加会诱导敏感转录因子及其下游基因表达上调[其中受影响最大的是核因子 κ B(nuclear factor, NF- κ B)和 HIF-1 α],继而加剧炎症反应,

但反过来炎症反应也可加剧氧化应激^[39]。

通过回顾 COPD 相关动脉粥样硬化的临床试验及基础研究发现,炎症反应与氧化应激是 COPD 患者机体、组织、细胞等最典型的两个病理改变并常伴随出现,氧化应激可能在 COPD 相关 CVD 的发生发展过程中占据主导作用;此外,还有多项研究同时观察了慢性缺氧的致炎及致氧化应激效应,因此 COPD 合并 CVD 患者炎症反应和氧化应激成为相关机制研究的热点。

2.2.4 内皮细胞功能障碍 研究表明,血管内皮损伤是动脉粥样硬化形成的始动环节,血管内皮细胞功能障碍在动脉粥样硬化的亚临床阶段就已存在,其与 COPD 及 COPD 相关 CVD 的发生密切相关^[40]。COPD 引发的缺氧、炎症反应及氧化应激等均可引起血管内皮损伤,而血管内皮损伤是连接 COPD 与动脉粥样硬化多种发病机制的“桥梁”或“纽带”,因此在治疗 COPD 相关动脉粥样硬化性疾病时,保护血管内皮是重要的临床治疗靶点,而减轻血管内皮损伤是减少心血管事件发生的重要环节。一氧化氮生物活性降低是内皮细胞功能障碍的标志之一,研究表明,一氧化氮生物活性降低可导致血管舒张功能障碍、血管稳态遭破坏及内皮细胞抗炎、抗氧化、抗血栓形成能力降低,并最终导致内皮细胞功能障碍^[41-42]。

2.2.5 细胞凋亡 内皮细胞位于血管壁最内层,其在维持血管完整和功能方面具有关键作用,内皮细胞损伤及凋亡是导致血栓形成、动脉粥样硬化及多种 CVD 的最常见原因^[43]。TROSTDORF 等^[44]研究发现,肺气肿形成前血管内皮细胞和肺泡上皮细胞凋亡数量明显增加,而肺组织内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管内皮生长因子受体 2 表达下调,提示内皮细胞过度凋亡在内皮细胞功能障碍过程中发挥着重要作用。动物实验表明,COPD 小鼠腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)缺乏与 dAdo、dATP 水平升高及肺细胞凋亡增加有关^[45]。大肠杆菌脱氧胸苷激酶(deoxycytidine kinase, DCK)是主要的 dAdo 磷酸化酶之一,其在小鼠和人类气道上皮细胞中表达上调并与空气空间增大有关。缺氧是一种新的 DCK 调控因子,而抑制 DCK 可减少 dAdo 介导的肺细胞凋亡,激活 dAdo-DCK-dATP 信号通路则可直接导致肺活量增大的小鼠肺细胞凋亡增多,因此抑制 DCK 有可能成为新的 COPD 治疗靶点;也有研究认为,细胞凋亡是上述 COPD 所致多种病理改变造成的结果,但其也可加剧炎症反应、胰岛素抵抗等促动脉粥样硬化效应,是介导 COPD 与动脉粥样硬化及 CVD 的重要“纽带”^[45]。

2.2.6 动脉壁弹性蛋白降解 VANFLETEREN 等^[46]研究发现,与年龄、吸烟状况相匹配的对照者相比,COPD 患者动脉粥样硬化更明显,而由于弹性蛋白降解可导致动脉僵硬增加,在肺(如肺气肿)和血管系统(如系统性弹性蛋白降解)中发挥着重要作用,因此有学者认为 COPD 的发生和发展与动脉壁弹性蛋白降解有关。目前动脉壁弹性蛋白降解的确切原因尚不清楚,由于部分细胞外基质金属蛋白酶尤其是细胞外基质金属蛋白酶 2 和 9 在 COPD 和动脉粥样硬化发病机制中均有涉及,因此细胞外基质金属蛋白酶表达上调可能有助于

解释 COPD 患者 CVD 发生风险升高的原因。需要指出的是,动脉僵硬度可通过测量主动脉脉搏波传导速度而评估,可在一定程度上反映冠状动脉、脑血管及周围动脉硬化情况,已有研究表明,动脉僵硬度与一般人群心血管死亡密切相关,并有可能成为 COPD 患者 CVD 发生风险的预测指标^[47]。

3 治疗策略

2016 年《慢性阻塞性肺疾病全球倡议: COPD 诊断、治疗与预防全球策略》明确指出: (1) COPD 患者合并 IHD、心力衰竭、心房颤动、高血压等 CVD 时需按照 CVD 各自的治疗指南进行治疗,无需特别处理。(2) 在药物选择方面,选择性 β_1 受体阻滞剂对于 COPD 甚至是重度 COPD 合并 CVD 患者而言是非常安全的;此外,对于 COPD 合并 CVD 患者的 COPD 治疗也无需区别于无合并症的 COPD 患者,但应避免使用大剂量 β_2 -受体激动剂,且在应用 β 受体激动剂过程中应密切关注患者尤其是伴有严重心力衰竭患者的病情变化。2017 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GLOD)指出, COPD 作为 CVD 的独立危险因素,早期治疗 COPD 对减少 CVD 等 COPD 相关并发症的发生至关重要,强调了防治 COPD 并发症的重要性^[48]。

3.1 支气管扩张药物 支气管扩张药物一直是临床治疗 COPD 的主要药物,主要包括长效 M 受体阻滞剂和吸入性长效肾上腺素 β_2 -受体激动剂,但支气管扩张药物可能会加剧潜在的 CVD 甚至会增加 CVD 发生风险^[49]。长效肾上腺素 β_2 -受体激动剂具有一定肾上腺素 β_2 受体选择性^[50],可通过激活交感神经系统并增强交感神经系统活性而导致心律失常。吸入性皮质类固醇与长效肾上腺素 β_2 -受体激动剂联合常用于治疗恶化风险较高的 COPD 患者,其中吸入性皮质类固醇可降低 COPD 患者心血管死亡风险,但也可能会加重心房颤动、室性心律失常及心力衰竭等^[41]。WILCHESKY 等^[51-52]通过观察性研究发现,初次使用长效肾上腺素 β_2 -受体激动剂的 COPD 患者心律失常发生风险较高(RR 为 2.20~4.50); GERSHON 等^[53]研究发现,初次使用长效 M 受体阻滞剂和长效肾上腺素 β_2 -受体激动剂的合并 CVD 的 COPD 患者因心血管事件而急诊入院风险明显升高。

3.2 抗血小板药物 一项基于队列研究的 Meta 分析结果显示,服用阿司匹林与 COPD 患者病死率降低有关^[54]; GOTO 等^[55]研究表明, AECOPD 住院患者服用阿司匹林后住院期间病死率及有创机械通气风险降低、住院时间缩短。考虑到抗血小板药物潜在的不良反应, COPD 及 AECOPD 患者应用抗血小板药物的风险、获益等仍需前瞻性试验进一步证实。

3.3 他汀类药物 一项回顾性研究表明,发病 3~4 年内的 AECOPD 患者使用他汀类药物治疗后全因死亡率降低^[56],而一项前瞻性随机试验结果显示,辛伐他汀可有效减轻中、重度 COPD 患者急性加重程度^[57],因此多数学者认为,他汀类药物良好的抗炎作用可使 COPD 患者获益。MROZ 等^[58]进行的一项随机对照试验结果显示, COPD 患者采用阿托伐他汀(40 mg/d)治疗 12 周后圣·乔治呼吸问卷评分明显改善,痰液中中性粒细胞计数降低 34%,肺活检组织 CD45⁺ 细胞分数降低

57%,提示阿托伐他汀的抗炎作用有利于增加 COPD 患者临床获益,但现阶段他汀类药物在 COPD 患者中的使用仍不足。

3.4 血管紧张素转换酶抑制剂 高血压是 COPD、CVD 及 COPD 并 CVD 患者常见合并症之一^[9],因此血管紧张素转换酶抑制剂可能在治疗 COPD 和 CVD 方面具有双重作用,特别是有利于预防 CVD 患者肺功能减退^[59]。

3.5 氧疗 部分 COPD 患者伴有严重静息低氧血症,其中昼间动脉血氧分压(PaO_2) ≤ 55 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)或介于 56~59 mm Hg 者常伴有缺氧性器官损伤,而氧疗可在一定程度上延长此类患者生存时间^[60],但目前尚无关于氧疗对伴有慢性低氧血症的 COPD 合并 CVD 患者生存或功能状态影响的研究,因此关于氧疗对伴有慢性低氧血症的 COPD 合并心力衰竭或冠状动脉疾病等的 CVD 患者的影响研究也是未来研究方向之一。

4 小结与展望

近年来, COPD 合并 CVD 发生率及死亡率逐年升高,已成为全世界卫生保健系统面临的重大挑战之一。吸烟和炎症反应、衰老及空气污染是 COPD 和 CVD 的共同危险因素,而 COPD 与 CVD 发病机制互相影响并与全身性炎症反应、氧化应激、缺氧、动脉壁弹性蛋白降解、内皮功能障碍、细胞凋亡等密切相关,因此 COPD 合并 CVD 并不能简单地归因于吸烟等共同危险因素或用单一机制解释,其很可能是多种因素相互协同、相互影响、共同作用的结果。对于 COPD 及 COPD 合并 CVD 的治疗目前尚无特效药物及方法,现行指南仍主要局限于单个疾病的管理,尚缺乏针对 COPD 患者合并症管理指南。

作者贡献: 旷湘楠进行文章的构思与设计,负责撰写论文及文章的质量控制、审校;王康进行文章的可行性分析;王亚芬进行文献/资料收集;李雅文进行文献/资料整理;尹玉洁进行论文的修订;吴晨进行英文的修订;贾振华对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WOUTERS E F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2(1): 26-33. DOI: 10.1513/pats.200408-039MS.
- [2] VESTBO J, HURD S S, AGUSTÍ A G, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347-365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
- [3] UKENA C, MAHFOUD F, KINDERMANN M, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145(2): 172-176. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.082.
- [4] YANG I A, BROWN J L, JOHNSON G, et al. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update [J]. *Med J Aust*, 2017, 207(10): 436-442. DOI: 10.5694/mja17.00686.

- [5] 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.
- [6] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17) 30293-X.
- [7] BARNETT K, MERCER S W, NORBURY M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9836): 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 60240-2.
- [8] VANFLETEREN L E, SPRUIT M A, GROENEN M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187 (7): 728–735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
- [9] CHEN W, THOMAS J, SADATSAFAVI M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (8): 631–639. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15) 00241-6.
- [10] ROVERSI S, FABBRI L M, SIN D D, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases: An Urgent Need for Integrated Care [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194 (11): 1319–1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
- [11] NEGEWO N A, GIBSON P G, MCDONALD V M. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms [J]. *Respirology*, 2015, 20 (8): 1160–1171. DOI: 10.1111/resp.12642.
- [12] GOUDIS C A. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship [J]. *J Cardiol*, 2017, 69 (5): 699–705. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.12.013.
- [13] FRANSEN F M, SORIANO J B, ROCHE N, et al. Lung Function Abnormalities in Smokers With Ischemic Heart Disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194 (5): 568–576. DOI: 10.1164/rccm.201512-2480OC.
- [14] BHATT S P, DRANSFIELD M T. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease [J]. *Transl Res*, 2013, 162 (4): 237–251. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.05.001.
- [15] GERSHON A S, MECREDY G C, GUAN J, et al. Quantifying comorbidity in individuals with COPD: a population study [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45 (1): 51–59. DOI: 10.1183/09031936.00061414.
- [16] SIN D D, ANTHONISEN N R, SORIANO J B, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28 (6): 1245–1257. DOI: 10.1183/09031936.00133805.
- [17] TALEB S. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109 (12): 708–715. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.04.002.
- [18] DE TORRES J P, CORDOBA-LANUS E, LÓPEZ-AGUILAR C, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27 (5): 902–907. DOI: 10.1183/09031936.06.00109605.
- [19] ROVERSI S, ROVERSI P, SPADAFORA G, et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44 (1): 93–102. DOI: 10.1111/eci.12181.
- [20] CELLI B R, LOCANTORE N, YATES J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (10): 1065–1072. DOI: 10.1164/rccm.201110-1792OC.
- [21] MAN S F. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2006, 61 (10): 849–853. DOI: 10.1136/thx.2006.059808.
- [22] MARCHETTI N, CICCOLELLA D E, JACOBS M R, et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation [J]. *COPD*, 2011, 8 (2): 60–65. DOI: 10.3109/15412555.2011.558541.
- [23] MACLAY J D, MACNEE W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms [J]. *Chest*, 2013, 143 (3): 798–807. DOI: 10.1378/chest.12-0938.
- [24] SAVALE L, CHAOUAT A, BASTUJI-GARIN S, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (7): 566–571. DOI: 10.1164/rccm.200809-1398OC.
- [25] TSUJI T, AOSHIBA K, NAGAI A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174 (8): 886–893. DOI: 10.1164/rccm.200509-1374OC.
- [26] TUDER R M, YOSHIDA T, FIJALKOWKA I, et al. Role of lung maintenance program in the heterogeneity of lung destruction in emphysema [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3 (8): 673–679. DOI: 10.1513/pats.200605-124SF.
- [27] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (9): 2045–2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
- [28] KIDA Y, GOLIGORSKY M S. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32: 634–641. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.11.022.
- [29] SUWA T, HOGG J C, QUINLAN K B, et al. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39 (6): 935–942. DOI: 10.1016/s0735-1097 (02) 01715-1.
- [30] WRIGHT J L, PETTY T, THURLBECK W M. Analysis of the

- structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial [J]. *Lung*, 1992, 170 (2): 109–124.DOI: 10.1007/BF00175982.
- [31] DINH-XUAN A T, HIGENBOTTAM T W, CLELLAND C A, et al.Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324 (22): 1539–1547.DOI: 10.1056/NEJM199105303242203.
- [32] CHEN R, LIN L, TIAN J W, et al.Predictors of dynamic hyperinflation during the 6-minute walk test in stable chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7 (7): 1142–1150.DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.08.
- [33] CHEN L, EINBINDER E, ZHANG Q, et al.Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (7): 915–920.DOI: 10.1164/rccm.200504-5600C.
- [34] LI S, QIAN X H, ZHOU W, et al.Time-dependent inflammatory factor production and NF κ B activation in a rodent model of intermittent hypoxia [J]. *Swiss Med Wkly*, 2011, 141: w13309. DOI: 10.4414/smw.2011.13309.
- [35] VAZ PÉREZ A, DOEHNER W, VON HAEHLING S, et al.The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141 (1): 39–43.DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.146.
- [36] SEVENOAKS M J, STOCKLEY R A.Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity—a common inflammatory phenotype? [J]. *Respir Res*, 2006, 7: 70.DOI: 10.1186/1465-9921-7-70.
- [37] HANSSON G K.Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (16): 1685–1695. DOI: 10.1056/NEJMra043430.
- [38] VENUGOPAL S K, DEVARAJ S, JIALAL I.Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005, 14 (1): 33–37.DOI: 10.1097/00041552-200501000-00006.
- [39] LAVIE L.Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder [J]. *Sleep Med Rev*, 2003, 7 (1): 35–51.DOI: 10.1053/smr.2002.0261.
- [40] MCGOLDRICK K E.Obstructive Sleep Apnea: Implications for Cardiac and Vascular Disease [J]. *Survey of Anesthesiology*, 2004, 48 (2): 111.DOI: 10.1097/01.sa.0000119089.92230.81.
- [41] CHOI B J, PRASAD A, GULATI R, et al.Coronary endothelial dysfunction in patients with early coronary artery disease is associated with the increase in intravascular lipid core plaque [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (27): 2047–2054.DOI: 10.1093/eurheartj/eh132.
- [42] MUDAU M, GENIS A, LOCHNER A, et al.Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2012, 23 (4): 222–231.DOI: 10.5830/CVJA-2011-068.
- [43] ZHANG B Y, JIN Z, ZHAO Z.Long intergenic noncoding RNA 00305 sponges miR-136 to regulate the hypoxia induced apoptosis of vascular endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 238–243.DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.099.
- [44] TROSTDORF F, LANDGRAF C, KABLAU M, et al.Increased endothelial cell apoptosis in symptomatic high-grade carotid artery stenosis: preliminary data [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, 33 (1): 65–68.DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.09.004.
- [45] WENG T, KARMOUTY-QUINTANA H, GARCIA-MORALES L J, et al.Hypoxia-induced deoxycytidine kinase expression contributes to apoptosis in chronic lung disease [J]. *FASEB*, 2013, 27 (5): 2013–2026.DOI: 10.1096/fj.12-222067.
- [46] VANFLETEREN L E, SPRUIT M A, GROENEN M T, et al.Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43 (5): 1306–1315.DOI: 10.1183/09031936.00169313.
- [47] VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, STEFANADIS C.Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55 (13): 1318–1327.DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- [48] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTÍNEZ F J, et al.Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report [J]. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53 (3): 128–149.DOI: 10.1016/j.arbr.2017.02.001.
- [49] LAHOUSSE L, VERHAMME K M, STRICKER B H, et al.Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4 (2): 149–164. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15) 00518-4.
- [50] HEINDL S, LEHNERT M, CRIÉ C P, et al.Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (4): 597–601.DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2007085.
- [51] WILCHESKY M, ERNST P, BROPHY J M, et al.Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study [J]. *Chest*, 2012, 142 (2): 298–304.DOI: 10.1378/chest.10-2499.
- [52] WILCHESKY M, ERNST P, BROPHY J M, et al.Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort [J]. *Chest*, 2012, 142 (2): 305–311. DOI: 10.1378/chest.11-1597.
- [53] GERSHON A, CROXFORD R, CALZAVARA A, et al.Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173 (13): 1175–1185.DOI: 10.1001/

- jamainternmed.2013.1016.
- [54] PAVASINI R, BISCAGLIA S, D' ASCENZO F, et al. Antiplatelet Treatment Reduces All-Cause Mortality in COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. COPD, 2016, 13 (4): 509-514. DOI: 10.3109/15412555.2015.1099620.
- [55] GOTO T, FARIDI M K, CAMARGO C A, et al. The association of aspirin use with severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study [J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2018, 28 (1): 7. DOI: 10.1038/s41533-018-0074-x.
- [56] LAWES C M, THORNLEY S, YOUNG R, et al. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study [J]. Prim Care Respir J, 2012, 21 (1): 35-40. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00095.
- [57] CRINER G J, CONNETT J E, AARON S D, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (23): 2201-2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.
- [58] MROZ R M, LISOWSKI P, TYCINSKA A, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study [J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66 (1): 111-128.
- [59] MORTENSEN E M, COPELAND L A, PUGH M J, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations [J]. Respir Res, 2009, 10 (1): 45. DOI: 10.1186/1465-9921-10-45.
- [60] MCDONALD C F, WHYTE K, JENKINS S, et al. Clinical Practice Guideline on Adult Domiciliary Oxygen Therapy: Executive summary from the Thoracic Society of Australia and New Zealand [J]. Respirology, 2016, 21 (1): 76-78. DOI: 10.1111/resp.12678.
- (收稿日期: 2019-09-03; 修回日期: 2019-12-17)
(本文编辑: 鹿飞飞)

《实用心脑血管病杂志》编委、审稿专家名单

(以下按姓氏笔画排序)

心胸学组

丁荣晶(北京大学人民医院) 井玲(哈尔滨医科大学附属第一医院) 王立成(郑州市心血管病医院)
王昌会(安徽医科大学第一附属医院) 王春梅(首都医科大学附属北京安贞医院) 王虹(广西壮族自治区人民医院)
王海龙(重庆市三峡中心医院) 王海燕(空军军医大学唐都医院) 王晓君(湖北省妇幼保健院) 王曙霞(解放军总医院)
冯六六(上海市杨浦区市东医院) 冯春光(徐州市中心医院) 付强(东南大学医学院附属徐州医院) 卢同波(常州市德安医院)
刘剑锋(解放军总医院) 刘树琴(聊城市人民医院) 任景怡(中日友好医院) 闫奎坡(河南中医药大学第一附属医院)
朱芳一(青海省心脑血管病专科医院) 陈天宝(福建医科大学附属泉州第一医院) 陈章荣(大理大学第一附属医院)
陈燕春(宜兴市人民医院) 李立(开封市中心医院) 李纲(南阳市中心医院) 汪汉(成都市心血管病研究所)
吴辉(宜昌市中心人民医院) 吴新华(大理大学第一附属医院) 严金川(江苏大学附属医院) 杨松(江苏大学附属宜兴医院)
张小玲(安徽省立医院) 张爱元(潍坊市人民医院) 张晓红(安徽医科大学第三附属医院) 林先和(安徽医科大学第一附属医院)
孟超(上海交通大学医学院附属仁济医院) 苑海涛(山东大学附属山东省立医院) 郑春华(首都儿科研究所附属医院)
赵明中(郑州市第九人民医院) 高登峰(西安交通大学第二附属医院) 郭瑞威(解放军昆明总医院) 陶杰(昆明医科大学附属医院)
龚开政(扬州大学附属医院) 黄斯勇(西安市高新医院) 黄榕肿(大连医科大学附属第一医院) 鹿庆华(山东大学第二医院)
程功(陕西省人民医院) 富路(哈尔滨医科大学附属第一医院) 曾祥君(贵州省人民医院) 曾超(解放军第421医院)
廉秋芳(延安大学咸阳医院) 蔡高军(江苏大学附属武进医院) 蔺雪峰(包头医学院第一附属医院) 谭丽娟(青岛大学附属医院)
潘龙飞(西安交通大学第二附属医院) 薛浩(解放军总医院) 薛嘉虹(西安交通大学第二附属医院)

神经学组

王彤(江苏省人民医院) 王湘庆(解放军总医院第一医学中心) 刘亮(新疆医科大学附属肿瘤医院) 任毅(湖南省人民医院)
师蔚(西安交通大学第二附属医院) 陈红伟(航空总医院脑脊液病神经外科) 陈先辉(深圳市坪山新区人民医院)
何俊(常州市德安医院) 李国辉(桂林医学院附属梧州市红十字会医院) 李雪梅(解放军总医院) 邱石(航天中心医院)
张波(贵阳医学院第一附属医院) 张保朝(南阳市中心医院) 张晓玲(嘉兴二院) 张艳(首都医科大学宣武医院)
范小璇(陕西中医药大学附属医院) 苗江永(河北医科大学第二医院) 周霞(山东中医药大学第二附属医院)
胡吉(苏州大学附属第二医院) 赵东升(第四军医大学西京医院) 高天理(首都医科大学附属北京安贞医院)
贾颐(西安市高新医院) 倪士峰(西北大学生命科学学院)

呼吸学组

王珺(山东中医药大学第二附属医院) 史菲(深圳市人民医院) 田红燕(西安交通大学第一附属医院) 吉宁飞(江苏省人民医院)
江荣林(浙江省中医药大学附属第一医院) 陈玲(遵义医学院附属医院) 李多(西南医科大学附属医院)
邹良能(厦门市第五医院呼吸内科) 俞万钧(宁波市鄞州人民医院) 高立平(河北医科大学第四医院) 徐鸥(云南省阜外心血管病医院)
殷少军(上海交通大学附属第六人民医院)