

慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病治疗药物的临床应用研究进展[△]

万秋*, 宋双双, 何婷, 唐莉歆[#](重庆市公共卫生医疗救治中心呼吸老年科, 重庆 400030)

中图分类号 R563;R54 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2289-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.25

摘要 目的:为慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病患者的治疗提供参考。方法:以“慢性阻塞性肺疾病”“慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病”“心血管疾病”“药物”“COPD”“COPD and cardiovascular disease”“Cardiovascular disease”“Drugs”等为关键词,在中国知网、万方、PubMed等数据库中组合查询2001年1月—2019年3月发表的相关文献,对慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病治疗药物的临床应用进行综述。结果与结论:共检索到相关文献185篇,其中有效文献37篇。对于慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病的患者,目前的研究表明,吸入型支气管扩张剂、选择性 β_1 受体阻滞剂、茶碱类药物、他汀类药物、抗血小板药物均显示出可接受的不良反应发生风险。因此,临床用药时尽量选择对慢性阻塞性肺疾病和心血管疾病两种疾病都有益处的药物,平衡心血管治疗药物和呼吸道治疗药物,使临床受益最大化,以减少患者病死率、改善其预后。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;心血管疾病;药物;临床应用;不良反应;研究进展

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以由有害颗粒或气体所致的肺实质或气道结构损伤为基本病变的炎症反应,可导致不完全可逆的气流受限,目前是导致人类死亡的第四大病因,在我国疾病负担和死因排行中居第3位^[1]。COPD作为呼吸系统的常见慢性炎症疾病,其炎症反应可累及全身各个器官,最常见为心血管系统,如合并高血压、冠心病、心肌梗死等,其中合并心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)已成为COPD患者最重要的死因^[2]。全身性炎症反应可导致氧化应激、细胞凋亡增加、血管内皮细胞功能障碍等,这些因素不仅使COPD患者发生CVD的风险升高,也增加了COPD患者的病死率。有报道指出,一半以上的COPD患者合并有CVD,其中高血压约占40%,心律失常约占13%,缺血性心肌病约占10%,心力衰竭约占6%^[3]。与没有合并CVD的COPD患者相比,合并CVD的COPD患者住院率及病死率增加了2~3倍^[4],给患者家庭和社会均造成了沉重的负担。目前,临床治疗COPD合并CVD的药物主要包括 β 受体激动剂/阻滞剂、茶碱类、他汀类和抗血小板类药物等。笔者以“慢性阻塞性肺疾病”“慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病”“心血管疾病”“药物”“COPD”“COPD and cardiovascular disease”“Cardiovascular disease”“Drugs”等为关键词,在中国知网、万方、PubMed等数据库中组合查询2001年1月—2019年3月发表的相关文献。结果,共检

索到相关文献185篇,其中有效文献37篇。现就COPD合并CVD的药物治疗进展进行综述,旨在为COPD合并CVD患者的治疗提供参考。

1 β 受体激动剂和 β 受体阻滞剂

β 受体激动剂和 β 受体阻滞剂分别为治疗COPD与CVD的一线药物,因此当两种疾病共存时,在治疗用药选择上存在一定的矛盾。因此,如何选择COPD合并CVD患者的治疗药物至关重要,这将直接影响患者的预后及生活质量。

1.1 β 受体激动剂

β 受体激动剂中最常用的是作为肾上腺素能受体激动剂的 β_2 受体激动剂,其是治疗COPD的一线药物。 β_2 受体激动剂可选择性地作用于支气管平滑肌,除了可提高支气管上皮细胞的清除能力外,还可通过抑制细胞内钙离子外流,扩大气道管径,改善通气状况;此外, β 受体数目可在 β_2 受体激动剂的作用下减少,使其敏感性下调,患者可因其心脏兴奋作用出现心率加快、周围血管扩张、心律变异性抑制、血钾降低,从而诱发心律失常、心力衰竭甚至心脏性猝死等不良心血管事件^[5]。因此, β_2 受体激动剂应用于COPD合并CVD患者需谨慎。

用于COPD患者的 β_2 受体激动剂包括口服制剂、静脉制剂及吸入制剂等剂型,一般认为,对于COPD合并CVD的治疗,应优先选择作用于呼吸道局部、疗效强、不良反应少的吸入型支气管扩张剂^[6]。有研究表明,采用口服 β_2 受体激动剂治疗的COPD患者发生心血管事件的风险增加了3倍,而使用吸入型 β_2 受体激动剂的患者其心血管事件风险与对照组比较差异无统计学意义,这可能与使用吸入型 β_2 受体激动剂后对全身影响较小有关^[7]。

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81400299)

* 住院医师,硕士研究生。研究方向:慢性阻塞性肺疾病的诊疗。电话:023-65535913。E-mail:1138089234@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病的诊疗。电话:023-65535913。E-mail:791085775@qq.com

在实际临床工作中,医师需要仔细观察CVD及呼吸道疾病症状,明确呼吸困难来源,正确使用 β_2 受体激动剂,避免因误用引起的心血管事件风险。一项纳入了31项随机对照试验的Meta分析证实,采用吸入型 β_2 受体激动剂治疗的COPD患者与不采用 β_2 受体激动剂的对照组患者的心血管事件风险比较差异无统计学意义[相对危险度(RR)=0.99,95%置信区间(CI)(0.93,1.06), $P=0.801$];亚组分析结果显示,采用吸入型长效 β_2 受体激动剂(LABA)联合吸入型糖皮质激素(ICS)的治疗组与采用单纯ICS的对照组之间的心血管事件发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.99,95%CI(0.90,1.09), $P=0.872$]^[8]。可见,对于COPD合并CVD患者应避免使用大剂量的 β_2 受体激动剂,确需使用时应优先选择吸入制剂,以减少心血管事件的发生。

1.2 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂是治疗心力衰竭、高血压、快速型心律失常、缺血性心脏病、心肌病等CVD的一线治疗药物。 β 受体阻滞剂可阻断支气管 β_2 受体,诱发支气管痉挛,并出现以第1秒用力呼气量(FEV1)为主的通气量下降,特别是在应用非选择性 β 受体阻滞剂或大剂量使用 β 受体阻滞剂的COPD合并CVD患者中表现最为显著,故 β 受体阻滞剂一直避免用于COPD患者^[9]。但越来越多的研究证实, β 受体阻滞剂可使COPD合并CVD患者的获益大于风险,尤其是使用选择性 β_1 受体阻滞剂。例如Rabe KF等^[10]研究证实, β 受体阻滞剂能安全地应用于COPD合并CVD患者,可改善患者的临床症状,降低病死率,提高患者的生活质量;Maltais F等^[11]研究也发现,COPD合并CVD患者接受 β_1 受体阻滞剂治疗后,FEV1高于未使用者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

1.2.1 β 受体阻滞剂在COPD合并高血压中的应用 对于COPD患者而言,高血压是最常见的心血管合并症。在高血压治疗药物中, β 受体阻滞剂为一线用药,但针对COPD合并高血压患者, β 受体阻滞剂可诱发支气管痉挛,增加COPD的急性加重,因此如何选择用药具有重要意义。研究表明,选择性 β 受体阻滞剂应用于COPD合并高血压患者是安全的,且降压效果不低于钙离子通道阻滞剂^[12]。该研究比较了分别使用蔡比洛尔、硝苯地平的两组COPD合并高血压患者的降压水平、自觉症状、FEV1及不良反应,结果显示两组患者上述指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),由此可见选择性 β 受体阻滞剂不仅降压效果良好,且对于COPD患者安全性较高。Corrao S等^[13]研究也得到了相似的结果,选择性 β 受体阻滞剂的选择虽然是相对的,但在合理剂量范围内,其对支气管黏膜上的 β_2 受体无明显阻滞作用,对肺

功能无显著影响,故对于COPD合并高血压患者可以使用选择性 β 受体阻滞剂。在一项纳入1966例平均年龄为(65.8±10.7)岁的COPD合并高血压患者的研究中,与钙离子通道阻滞剂相比, β 受体阻滞剂可降低患者的病死率[风险比(HR)=0.57,95%CI(0.33,0.89), $P<0.05$]^[10]。

1.2.2 β 受体阻滞剂在COPD合并心力衰竭中的应用 β 受体阻滞剂是治疗心力衰竭的重要药物,可使心力衰竭患者的病死率降低40%,对于心功能的改善和心脏重塑具有重要作用^[9]。有研究认为,对于绝大多数轻中度、不伴有气道高反应性的COPD合并心力衰竭患者来说,使用选择性 β_1 受体阻滞剂是安全的^[14],尤其推荐使用高选择性 β_1 受体阻滞剂。一项针对COPD合并心力衰竭患者的研究表明,采用非选择性 β_1 受体阻滞剂患者治疗前后的FEV1比较,差异无统计学意义($P=0.51$),而采用选择性 β_1 受体阻滞剂治疗可使患者的FEV1提高32~242 mL,且不良反应少、耐受性好^[15]。Kubota Y等^[16]的研究观察了132例COPD合并心力衰竭患者,在使用 β 受体阻滞剂后患者的病死率显著降低[RR=0.41,95%CI(0.17,0.99), $P=0.016$];此外,相比非选择性 β 受体阻滞剂,选择性 β 受体阻滞剂能显著减少患者慢性心力衰竭和COPD急性加重的发生率($P=0.033$)。Ming LK等^[17]的研究结果也显示,随访COPD合并心力衰竭患者1~7.2年后,选择性 β 受体阻滞剂的有益作用远大于其危险作用,使用选择性 β 受体阻滞剂的患者病死率可降低26%。

1.2.3 β 受体阻滞剂在COPD合并心律失常中的应用 β 受体阻滞剂可减慢心率,抑制心脏异位起搏点的自律性,减慢传导,延长房室结的不应期,下调交感神经兴奋性,提高心室颤动的阈值,常用于室上性和室性快速型心律失常的治疗。COPD与房颤共存可能导致患者出现明显的呼吸困难和活动能力下降,选择性 β_1 受体阻滞剂因几乎没有呼吸系统毒性可用于常规治疗,而非选择性 β_1 受体阻滞剂(如索他洛尔)则可能诱发支气管痉挛,不建议临床使用^[18]。因COPD合并心律失常患者的心率难以控制,在使用 β 受体激动剂治疗COPD患者时应谨慎。Stefan MS等^[19]研究了35082例COPD合并心律失常患者,与选择性 β 受体阻滞剂相比,使用非选择性 β 受体阻滞剂后患者的30d再入院风险增加了25%[比值比(OR)=1.25,95%CI(1.08,1.44), $P=0.048$]。

1.2.4 β 受体阻滞剂在COPD合并缺血性心脏病中的应用 COPD患者易合并缺血性心脏病。有研究对COPD合并心肌梗死患者使用 β_1 受体阻滞剂治疗后的疗效进行了评估,结果发现,使用 β_1 受体阻滞剂可显著降低不

不良反应发生率 [RR=0.86, 95% CI (0.81, 0.92), $P<0.001$], 同时可显著降低患者 1 年内病死率 [RR=0.85, 95% CI (0.73, 1.00), $P<0.001$]^[20]。在一项纳入 21 596 例 COPD 合并冠心病患者的回顾性研究中发现, 使用 β_1 受体阻滞剂可使患者病死率降低 36% [RR=0.43, 95% CI (0.24, 0.46), $P<0.001$]^[21]。可见, 在治疗 COPD 合并缺血性心脏病时, 如果有使用 β_1 受体阻滞剂的指征, 那么采用选择性 β_1 受体阻滞剂是安全的, 治疗的益处大于潜在风险。

综上所述, 正确选择 β 受体阻滞剂并不会导致 COPD 患者通气功能下降、病情加重及生活质量下降。越来越多的研究证明, COPD 合并 CVD 患者应用 β_1 受体阻滞剂能减少病死率, 其临床获益远大于可能发生的副作用, 尤其是选择性 β_1 受体阻滞剂。在临床治疗中, 除美托洛尔外还可以选用其他高选择性 β_1 受体阻滞剂如阿替洛尔、比索洛尔、萘比洛尔等, 但应避免使用卡维地洛等非选择性 β 受体阻滞剂, 以免造成支气管痉挛, 加重疾病进展^[22]。对于 COPD 合并 CVD 患者使用选择性 β 受体阻滞剂, 应从小剂量开始(如酒石酸美托洛尔 12.5 mg/d), 使用过程中应注意观察心率、血压等生命体征, 特别是对合并糖尿病和慢性肾脏疾病的老年患者, 更要警惕其体位性低血压; 必要时需复查其肺功能, 并根据相应指标调整剂量, 逐步增加至治疗剂量, 或换用长效选择性 β_1 受体阻滞剂; 若发现呼吸道症状持续加重或 FEV1 明显下降, 则需减小 β 受体阻滞剂用量, 甚至停用^[23]。

2 茶碱类药物

茶碱类药物是治疗 COPD 的常用药, 可扩张气道, 缓解呼吸困难症状, 具有强心、利尿、扩张冠状动脉等心血管效应, 故临床上在无法确切判断呼吸困难是心源性还是肺源性时可选择茶碱类药物治疗。然而, 茶碱类药物也可引起心动过速、心律失常、心力衰竭甚至心脏骤停等心脏相关不良反应, 严重影响 COPD 合并 CVD 患者的预后^[24]。茶碱类药物效应随血药浓度而变化, 由于其有效血药浓度和中毒血药浓度非常接近, 所以对茶碱类药物敏感的老年患者而言, 不宜大剂量使用茶碱类药物治疗, 以免引发中毒。茶碱类药物有效血药浓度范围为 10~20 $\mu\text{g/mL}$, 当血药浓度 $>5 \mu\text{g/mL}$ 时即有治疗作用, $>15 \mu\text{g/mL}$ 时可表现出毒性作用; 当血药浓度 $>20 \mu\text{g/mL}$ 时, 心血管不良事件发生率升高, 严重者可出现心律失常、呼吸与心跳停止^[25]。因此, 在治疗 COPD 合并 CVD 时, 不能单纯经验性使用茶碱类药物。Wilairat P 等^[26]的研究采用比例风险模型估算调整后的 RR 和 95% CI, 通过匹配, 在 711 例接受吸入型 ICS 和长效 β_2 受体激动剂进行基础治疗的 COPD 患者中, 对 474 例患者

给予茶碱治疗, 237 例患者不使用茶碱治疗, 平均随访时间 2.26 年。结果显示, 给予茶碱治疗的患者其整体恶化的风险显著增加 [HR=1.48, 95% CI (1.11, 1.96), $P=0.008$], 但不增加 COPD 急性发作 [HR=1.11, 95% CI (0.79, 1.58), $P=0.548$] 和肺炎住院 [HR=1.28, 95% CI (0.89, 1.84), $P=0.185$] 的风险。该研究结果表明, 采用茶碱治疗可能会增加 COPD 患者整体恶化的风险, 但该结论尚需大规模前瞻性研究进一步证实。老年人、肝肾功能不全、合用某些药物(如大环内酯类药物)均为导致茶碱类药物半衰期延长的影响因素, 在这些患者中, 即使茶碱类药物血药浓度未及 15 $\mu\text{g/mL}$ 也可能出现副作用, 例如该药可致心律失常或加重原有心律失常, 在治疗 COPD 合并 CVD 患者时, 需密切监测心率。此外, 在使用茶碱类药物时应尽量避免静脉注射给药, 确需静脉滴注时应控制滴注速度, 密切监测患者的血药浓度^[27]。一项纳入 998 例 COPD 患者的网络荟萃分析结果显示, 多索茶碱的疗效显著优于氨茶碱, 且不良事件风险显著降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.001$)^[28]。该研究的结论认为, 多索茶碱在治疗 COPD 上是合适的黄嘌呤类药物, 尤其是在患者合并 CVD 时。

3 他汀类药物

全身炎症反应会加重 COPD 急性发作, 不利于疾病的预后。越来越多的研究表明, 他汀类药物具有抗炎和免疫调节作用, 在 COPD 治疗中可起到积极作用, 特别是 COPD 合并 CVD 患者, 他汀类药物具有双重作用^[29]。他汀类药物是 3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 可通过抗金属蛋白酶、抗氧化、抗炎症介质及细胞因子、抑制黏附分子表达等作用达到抗炎目的。高水平的 C 反应蛋白 (CRP) 可增加 COPD 急性加重风险, 而他汀类药物可降低高 CRP 风险 (OR=0.69)^[30]。有研究指出, 他汀类药物可能只能降低 COPD 合并 CVD 患者的急性加重风险, 对未合并 CVD 的 COPD 患者治疗意义不大^[31]。该研究分析了 803 例 COPD 患者的肺功能资料, 结果发现未使用他汀类药物组患者的 FEV1 和用力肺活量 (FVC) 分别下降 14 mL/年和 36.2 mL/年, 而使用他汀类药物的治疗组上述指标下降程度显著更低 ($P<0.05$)。越来越多的研究证明, 他汀类药物能够显著降低 COPD 急性发作风险, 降低病死率或因急性加重导致的 CVD 病死率^[29, 32]。一项 Meta 分析对 COPD 患者按照不使用他汀类药物、使用低剂量他汀类药物 ($<40 \text{ mg/d}$)、使用中等剂量他汀类药物 ($>40 \text{ mg/d}$) 进行分类分析, 共纳入 1 471 例患者, 结果显示, 使用他汀类药物后的患者生活质量有了显著改善 ($P<0.05$), 中等剂量组较小剂量组和未使用组患者的病死率显著下降 ($P<$

0.05),而小剂量组和未使用组患者的病死率之间差异无统计学意义($P>0.05$)^[33]。可见,他汀类药物降低病死率与剂量有一定关系。

4 抗血小板药物

COPD导致的二氧化碳潴留、低氧状态易使患者血液呈现出高凝状态。有研究发现,COPD患者易出现血小板功能异常、纤维蛋白原升高,这些可能都是导致COPD患者心肌梗死发生率上升的原因^[34];缺氧状态可促使血小板活化,刺激血管平滑肌收缩及增生,增加心肌梗死及心源性死亡风险^[35]。有研究表明,抗血小板治疗可显著降低COPD合并CVD患者的病死率[HR=0.86,95%CI(0.75,0.99), $P=0.03$]^[36]。Kunadian V等^[37]研究表明,相比于未使用抗血小板治疗的COPD合并CVD患者,给予抗血小板治疗可显著降低患者的病死率。目前,对于是否需要COPD患者进行预防性抗血小板治疗还未形成肯定的结论,尚需进一步的前瞻性研究证实其安全性及有效性。

5 结语

随着CVD在COPD患者中的发病率及病死率的不断升高,临床更需重视对这类患者采取及早干预改善其预后,提高其生活质量。此外,由于临床医师多考虑治疗药物的副作用,导致部分药物经常被拒绝使用,但目前的研究表明,对于COPD合并CVD患者,吸入型支气管扩张剂、选择性 β_1 受体阻滞剂、茶碱类药物、他汀类药物、抗血小板药物均显示出可接受的不良反应发生风险。因此,临床用药时应尽量选择对COPD和CVD两种疾病都有益处的药物,平衡心血管治疗药物和呼吸道治疗药物,使临床受益最大化,以减少患者病死率、改善其预后。

参考文献

- [1] 易方莲,易松涛.慢性阻塞性肺疾病流行病学调查和防控措施研究[J].解放军预防医学杂志,2018,36(2):171-173,180.
- [2] 梁冉,孙强.营养支持联合肺康复训练对慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病患者肺功能的影响[J].国际心血管病杂志,2017,16(a1):185.
- [3] 杜飞,张龙举,陈代刚,等. β 受体阻滞剂在慢性阻塞性肺疾病患者的应用价值探讨[J].中国呼吸与危重监护杂志,2019,18(1):5-9.
- [4] 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]. *Respir Med*, 2015, 3(8):631-639.
- [5] MONACO TJ, HANANIA NA. Emerging inhaled long-acting beta-2 adrenoceptor agonists for the treatment of COPD[J]. *Expert Opin Emerg Dr*, 2017, 22(3):1-15.
- [6] 谢娟,张山,张莹,等.单用长效 β_2 肾上腺素受体激动剂与联合糖皮质激素治疗老年中重度慢性阻塞性肺病患者的疗效比较[J].中国老年学杂志,2017,37(9):2210-2212.
- [7] SHIN H, HAN JH, YOON J, et al. Blockade of cannabinoid 1 receptor improves glucose responsiveness in pancreatic beta cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4):2337-2345.
- [8] JING X, LI Y, XU J. Risk of cardiovascular events associated with inhaled corticosteroid treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Meta-analysis[J]. *Can Respir J*, 2018, 6(15):7530-7540.
- [9] BAKER JG, WILCOX RG. β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties[J]. *Thorax*, 2017, 72(3):271-276.
- [10] RABE KF, HURST JR, SUISSA S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(149):57-89.
- [11] MALTAIS F, BUHL R, KOCH A. β -blockers in COPD: a cohort study from the TONADO research program[J]. *Chest*, 2018, 153(6):1315-1325.
- [12] STRABURZYŃSKA ME, KAUNA-OLEKSY M, MAGGIONI AP, et al. Patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease participating in the heart failure pilot survey (ESC-HF pilot) -polish population[J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(4):743-750.
- [13] CORRAO S, BRUNORI G, LUPO U, et al. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(145):123-160.
- [14] COIRO S, GIRERD N, ROSSIGNOL P, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(2):271-279.
- [15] LIAO KM, LIN TY, HUANG YB, et al. The evaluation of β -adrenoceptor blocking agents in patients with COPD and congestive heart failure: a nationwide study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12(26):2573-2581.
- [16] KUBOTA Y, ASAI K, FURUSE E, et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10(22):515-523.

- [17] MING LK, TIEN YL, YAW BH, et al. The evaluation of β -adrenoceptor blocking agents in patients with COPD and congestive heart failure: a nationwide study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 8(12):2573–2581.
- [18] NEEF PA, BURRELL LM, MCDONALD CF, et al. Commencement of cardioselective beta-blockers during hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Intern Med J*, 2017, 6(11):977–984.
- [19] STEFAN MS, ROTHBERG MB, PRIYA A, et al. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension[J]. *Thorax*, 2012, 67(11):977–984.
- [20] CHEN J, RADFORD MJ, WANG Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(7):1950–1956.
- [21] SHORT PM, LIPWORTH SI, ELDER DH, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 18(1):124–131.
- [22] MORGAN AD, ZAKERI R, QUINT JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? [J]. *Thor Adv Respir Dis*, 2018, 12(10):524–540.
- [23] SU VY, CHANG YS, HU YW, et al. Carvedilol, bisoprolol, and metoprolol use in patients with coexistent heart failure and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Medicine: Baltimore*, 2016, 95(5):2427–2434.
- [24] LAHOUSSE L, VERHAMME KM, STRICKER BH, et al. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2016, 4(2):149–164.
- [25] CRINER GJ, CELLI BR. Failure of low-dose theophylline to prevent exacerbations in patients with COPD[J]. *JAMA*, 2018, 320(15):1541–1542.
- [26] WILAIRAT P, KENGKLA K, THAYAWIWAT C, et al. Clinical outcomes of theophylline use as add-on therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a propensity score matching analysis[J]. *Chron Respir Dis*, 2019, 16(2):5694–5708.
- [27] 崔占莘.慢性阻塞性肺疾病临床治疗进展[J]. *中国处方药*, 2017, 15(9):9–11.
- [28] CAZZOLA M, CALZETTA L, BARNES PJ, et al. Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis[J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(148):1–11.
- [29] YEGANEH B, WIECHEC E, ANDE SR, et al. Targeting the mevalonate cascade as a new therapeutic approach in heart disease, cancer and pulmonary disease[J]. *Phar Ther*, 2014, 143(1):87–110.
- [30] LEI FS, SIN DD. COPD and cardiovascular diseases: now is the time for action! [J]. *Thorax*, 2018, 73(9):53–56.
- [31] SANJA M, JOZSEF P, SANJA PG, et al. Cytokines and statin therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Scan J Clin Lab Inv*, 2018, 10(78):1–6.
- [32] AMARIEI DE, REED RM. The role of statins in chronic obstructive pulmonary disease: is cardiovascular disease the common denominator? [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25(2):1–6.
- [33] REA F, CALUSI G, FRANCHI M, et al. Adherence of elderly patients with cardiovascular disease to statins and the risk of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: evidence from an Italian real-world investigation [J]. *Drugs Aging*, 2018, 35(12):1099–1108.
- [34] SU TH, CHANG SH, KUO CF, et al. β -blockers after acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based observational study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3):187–201.
- [35] MAGNUS P EKSTRÖM, HERMANSSON AB, KERSTIN E STRÖM. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7):715–720.
- [36] 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]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 13(4):1–6.
- [37] KUNADIAN V, CHAN D, ALI H, et al. Antiplatelet therapy in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of a randomised controlled proof-of-concept trial (APPLE COPD-ICON 2) [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(5):713–724.

(收稿日期:2019-04-15 修回日期:2019-07-23)

(编辑:孙冰)