

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220119.1718.008.html\(2022-01-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220119.1718.008.html(2022-01-20))

## 慢性阻塞性肺疾病合并心房颤动的研究进展\*

韩雪梅<sup>1</sup>, 赵志强<sup>2△</sup>综述, 赖雁平<sup>1</sup>, 曹 杉<sup>1</sup>审校

(1. 天津医科大学第二医院呼吸与危重症医学科, 天津 300211; 2. 天津市心血管病离子与分子机能重点实验室/天津心脏病学研究所/天津医科大学第二医院心脏科, 天津 300211)

**[摘要]** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)在心房颤动(房颤)患者中广泛存在,流行病学显示 COPD 在房颤患者中的发病率很高,约为 23%。二者有着共同的危险因素,且增加了该人群的总体发病率和病死率。此外,COPD 可能会促进房颤治疗的复杂化。房颤患者 COPD 的诊断和治疗需要心内科和呼吸内科医师之间密切的跨学科合作。其鉴别诊断可能具有挑战性,肺功能评价及测定脑利钠肽和超声心动图可能是检测 COPD 和心力衰竭导致呼吸困难的常规方法。然而,目前尚不清楚 COPD 治疗是否能改善房颤的预后,以及用哪种指标来判断 COPD 的严重程度和指导房颤患者的治疗。未来对房颤患者需要进行前瞻性队列研究,以确认 COPD 和房颤之间的关系,以及 COPD 或房颤治疗的临床获益。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病;心房颤动;肺功能;超声心动图;综述

**[中图法分类号]** R563.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0868-06

## Advances in chronic obstructive pulmonary disease with atrial fibrillation\*

HAN Xuemei<sup>1</sup>, ZHAO Zhiqiang<sup>2△</sup>, LAI Yanping<sup>1</sup>, CAO Shan<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease/Tianjin Institute of Cardiology/Department of Cardiology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**[Abstract]** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is widespread in the patients with atrial fibrillation. Epidemiology shows that the incidence of COPD in the patients with atrial fibrillation is very high, estimated at 23%. Both have common risk factors and increase the overall morbidity and mortality of the population. Additionally, COPD may complicate the treatment of atrial fibrillation. The diagnosis and treatment of COPD in the atrial fibrillation patients requires a close interdisciplinary collaboration between the cardiologist and pulmonologist. Its differential diagnosis may be challenging. Routine evaluation of lung function, determination of brain natriuretic peptides and echocardiography may be reasonable to detect COPD and heart failure as contributing the causes of dyspnoea. However, it is not clear whether COPD treatment can improve the prognosis of atrial fibrillation, and which indicator is used to judge the severity of COPD and guide the treatment of patients with atrial fibrillation. Future prospective cohort studies in the atrial fibrillation patients are needed to confirm the relationship between COPD and atrial fibrillation, and the clinical benefits of treatment of either COPD or atrial fibrillation.

**[Key words]** chronic obstructive pulmonary disease; atrial fibrillation; lung function; ultrasound cardiogram; reviews

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是最常见的慢性肺部疾病,其特征

是持续的气流受限,为世界第三大死因。目前全球 COPD 患病率约为 10%<sup>[1]</sup>。心房颤动(房颤)是临床

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81370300);天津市卫生健康委员会科技项目(ZC20143);天津医科大学第二医院重点实验室基金项目(2019ZDSYS05)。作者简介:韩雪梅(1979—),副主任医师,硕士,主要从事慢性阻塞性肺疾病的发病机制及诊治研究。△ 通信作者, E-mail: zqzqzhiqiang@163.com。

上最常见的心律失常之一,可分为阵发性和持续性房颤。房颤越来越多地导致住院率、发病率和病死率的上升。同时,高达23%的房颤患者存在COPD,且COPD患者的新发房颤是无COPD患者的2倍<sup>[2]</sup>。房颤伴发COPD患者的发病率及病死率持续升高,对这类患者应及早采取干预措施以改善其预后,提高患者生活质量。

房颤和COPD之间的关联还不完全清楚。COPD和房颤具有共同的危险因素,此外,COPD可能通过COPD相关的病理生理机制直接导致房颤的发生。正确诊断房颤患者是否并发COPD非常重要,因为房颤患者的COPD是从阵发性房颤发展为持续性房颤的危险因素,且COPD是影响房颤治疗效果的独立因素<sup>[3]</sup>。此外,伴发COPD与房颤患者的住院率和全因死亡率增加有关<sup>[4]</sup>。RAJA等<sup>[5]</sup>研究发现,在房颤患者中,合并COPD者有更高的疾病负担、更差的生活质量、更差的心血管功能,且合并COPD和出血结果相关。国际专业协会建议将纠正低氧血症和酸中毒作为对急性肺部疾病或慢性肺部疾病急性加重期发生房颤患者的初始治疗方式<sup>[6]</sup>。然而,关于何时及如何评估COPD及专门针对房颤患者COPD长期管理的建议仍然不确定。

本文系统综述了有关COPD如何促进房颤的独特致心律失常底物的最新认识,将着重指出在合并COPD的房颤患者中可能的病理生理机制的研究数据,以及合并COPD的房颤患者诊治需考虑的因素。

## 1 COPD和房颤的流行病学关系

COPD的特征是小气道疾病(阻塞性细支气管炎)和实质破坏(肺气肿)导致气流受限,从而导致呼气流量受限和肺炎的高发<sup>[7]</sup>。房颤在稳定期COPD中的患病率为4.7%~15.0%,在非常严重的COPD中,发病率明显升高,为20.0%~30.0%<sup>[8]</sup>。

此外,有研究发现,气流受限的严重程度与房颤发病率有关<sup>[9]</sup>。在房颤患者中,COPD急性加重已被证明与房颤相关风险较高有关<sup>[10]</sup>。在急性加重后的第1个90d住院期间,约30%的COPD患者存在心律失常,其中22.1%为房颤<sup>[11]</sup>。相反,在COPD患者中,心律失常的发病率和患病率是可变的,但缺乏有关心律失常的类型及细节的研究。COPD患者的房颤风险增加了28%,随着频繁的恶化和左心房扩大,这种风险进一步增加<sup>[11]</sup>。COPD A<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≤1分的患者中,COPD的存在增加了房颤发生风险约5倍,而CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分的COPD患者预后较差<sup>[12]</sup>。现有研究最多、证据最充分的是房颤与COPD之间的联系,但也有研究显示,(多灶性)房性心动过速、心房扑动、室性心动过速和传导障碍

与COPD有关<sup>[13]</sup>。

## 2 COPD合并房颤的发生机制

在COPD患者中常存在气体交换异常,如低氧血症和高碳酸血症,可导致肺血管收缩和继发性肺动脉高压,这可能导致右心室肥大和舒张功能障碍<sup>[14]</sup>。慢性低氧血症增加全身性炎症和氧化应激,促进心房组织纤维化重塑。晚期COPD与右心疾病有关,可出现右心肥大、肺源性心脏病<sup>[15]</sup>。在大鼠中诱发的右心疾病为持续性房颤提供了理论基础,主要包括右心房纤维化、传导异常和右心房折返活动<sup>[16]</sup>。此外,由白细胞弹性蛋白酶诱发兔子的COPD会增加房性心律失常的发生<sup>[17]</sup>。

有研究发现在COPD患者中,不论是否出现低氧血症,都存在交感神经过度激活,且交感神经过度激活参与房颤进展<sup>[18]</sup>。由于动态过度充气,COPD患者会产生内在的呼气末正压,增加肺血管阻力导致心室隔膜侵入左心室,损害左心室流入,导致左心房和肺静脉压力升高<sup>[15]</sup>。伴随的合并症,如肥胖症和全身性动脉高压可能会严重影响心房结构重塑过程<sup>[19]</sup>。在COPD患者中,心房结构重塑是非常重要的,房颤发作和周期性发作通常在时间上与COPD急性加重有关<sup>[20]</sup>。在COPD急性加重期间,血气分析发生变化,由于气流受限和动态充气过度引起跨壁压力梯度升高,过度充气还可导致肺动脉压力升高、三尖瓣反流,从而影响右心房。BAUMERT等<sup>[21]</sup>在羊模型进行自主神经阻断下连续通气,发现血气分析从高碳酸血症转变为正常,而不是较长时间的缺氧或高碳酸血症。导致该特征的原因是由于其不同程度的恢复,心房脆弱性和心房难治性增加,右心房传导特性发生改变。此外,在猪呼吸模型中,胸腔内压力波动,如在运动障碍期间过度充气及阻塞性呼吸事件,已显示可暂时缩短右心房有效再灌注时间和右心房动作电位持续时间,增加房颤副交感神经介导机制的诱导性<sup>[22]</sup>。在COPD患者急性加重期,这些因素可能会产生动态致心律失常的底物,从而增加房颤风险。

笔者总结了与COPD相关的几种导致房颤发生、发展的机制,见图1。

## 3 评估和诊断

### 3.1 房颤患者的COPD

所有具有典型呼吸道症状(如咳嗽、喘息和呼吸困难)的人都应怀疑患有COPD。肺功能测定是诊断COPD的基础<sup>[23]</sup>。如果吸入支气管扩张药后1s内呼气量(FEV<sub>1</sub>)与用力肺活量(FVC)之比<0.70,则说明存在COPD。手持式肺活量仪主要用作排除COPD的工具,如果FEV<sub>1</sub>与6s内呼气量(FEV<sub>6</sub>)之比>0.73,则不太可能为COPD。最近的meta分析

显示,单份问卷缺乏特异度,单机手持式肺量计缺乏灵敏度<sup>[24]</sup>。使用 COPD 诊断问卷和手持式显微肺量计的分阶段方法可能是最好的诊断方法,其灵敏度和特异度分别为 72%和 97%<sup>[25]</sup>。手持式肺活量仪测定

结果异常后应进行常规的肺部检查,包括标准肺功能测定和身体检查体积描记法来检测有无气道阻塞及过度通气。笔者总结了 COPD 筛选和诊断工具,见图 2。

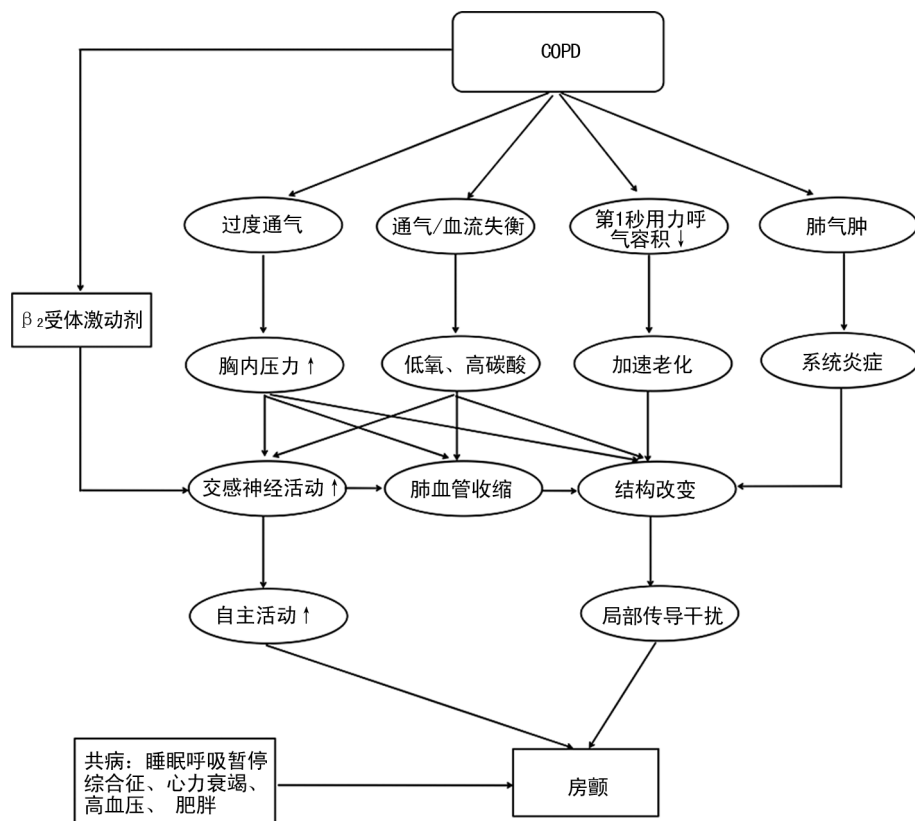


图 1 COPD 导致房颤的不同病理生理机制

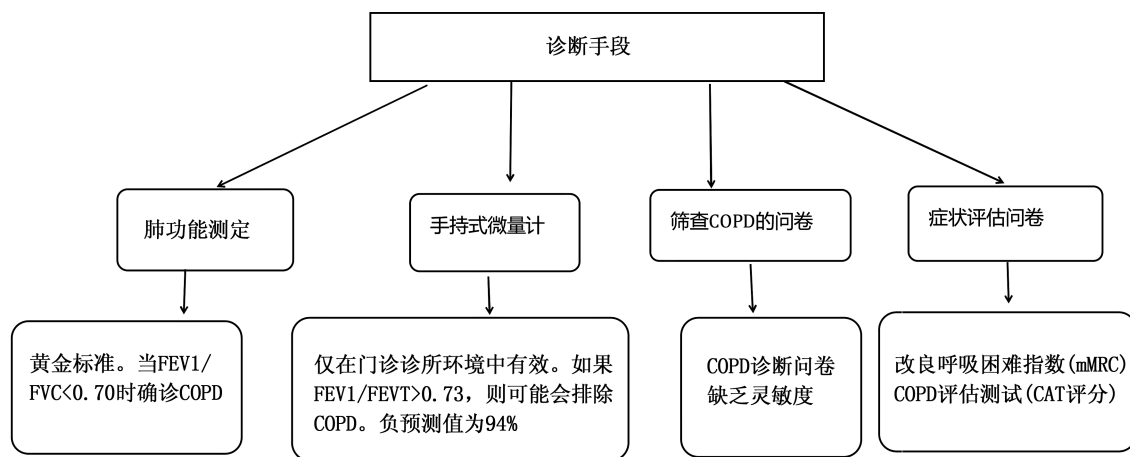


图 2 筛选和诊断工具

### 3.2 与心力衰竭患者的鉴别诊断

在呼吸困难患者中,心力衰竭常伴射血分数保留和减低,这是一种重要的鉴别手段<sup>[26]</sup>。欧洲心脏病学会指南建议,其他鉴别手段还应包括脑利钠肽和心脏彩超的测定<sup>[27]</sup>。在心力衰竭患者中已经发现,肌肉中的氧气摄取减少,肺通气需求增加和肺扩张受损,这些可以导致患者行动受限,并可能导致房颤发生率增

加<sup>[28]</sup>。此外,在伴发心力衰竭患者中,房颤与心室率过快有关,加之最大有氧运动能力下降,这可能导致有效的气体交换进一步减少<sup>[29]</sup>。

### 3.3 COPD 相关房颤患者和房颤相关症状之间的区别

同时伴有房颤患者的重叠症状给 COPD 合并或不合并心力衰竭造成诊断挑战。COPD 相关症状可

能被误认为房颤引起的症状,这可能会触发非必要的侵入性或药理学节律控制干预。另一方面,房颤相关症状的急性发作可以误诊为 COPD 加重或心力衰竭。对于以呼吸困难或运动不耐受为主要症状的患者均应采用 COPD 诊断问卷,并以手持式肺活量计进行初步筛查,随后进行肺功能测定以确认诊断。

COPD 患者通常由于呼气流量限制而导致通气受限,这可以通过肺功能测定来确定<sup>[30]</sup>。为了确定运动受限的进一步机制,尤其是在患有 COPD 和其他伴随心血管疾病的房颤患者中,除肺活量测定法外评估血氧饱和度,以及脑利钠肽、超声心动图和心肺运动测试可能有助于区分心源性与非心源性运动受限原因和呼吸困难的病因。心肺运动测试对心室功能、心室率及动态过度充气和扩散能力的变化比较敏感。

## 4 房颤患者 COPD 的治疗

### 4.1 支气管扩张剂药物治疗

支气管扩张剂是 COPD 治疗的基石<sup>[23]</sup>。ASCENT-COPD 试验表明支气管扩张剂可以安全地用于患有心血管疾病的 COPD 患者<sup>[31]</sup>。也有研究显示,吸入  $\beta_2$  受体激动剂和抗胆碱能药物与快速性心律失常有关<sup>[32]</sup>。对于吸入  $\beta_2$  受体激动剂,主要观察到新近应用吸入  $\beta_2$  受体激动剂的患者(30 d 内处方)发生心律失常的风险增加,且短效比长效  $\beta_2$  受体激动剂风险更大。应用抗胆碱能药物治疗的患者发生心律失常的风险要小得多,但在有些研究中观察到快速性心律失常和房颤发生风险增加<sup>[33]</sup>。在 COPD 患者的治疗过程中,经常使用皮质激素、茶碱、 $\beta_2$  受体激动剂等药物。研究发现吸入皮质激素不会增加房颤的发生风险,但口服皮质激素和茶碱则会增加房颤发生风险。

由于临床医师考虑药物的不良反应,导致部分药物使用不充分。目前的研究表明,对于 COPD 合并房颤患者,茶碱类、吸入支气管药物扩张剂、选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂、他汀类、抗血小板药物的不良反应发生风险均是可接受的。因此,应尽量选择对 COPD 和房颤都有益处的药物,平衡两种疾病的治疗作用和不良反应,使临床受益最大化<sup>[31-33]</sup>。

### 4.2 纠正低氧血症和高碳酸血症

由于低氧血症和高碳酸血症与房颤的发作有关,指南建议应积极纠正这些异常<sup>[1]</sup>。在稳定期,COPD 伴房颤的患者应积极筛查呼吸功能不全。目前更倾向于用氧疗来纠正潜在的低氧血症,用无创呼吸机辅助通气来纠正高碳酸血症,尽管这些治疗的效果在新发房颤或房颤进展的患者中尚未确定<sup>[34]</sup>。

### 4.3 生活方式干预

可以在心肺运动测试的指导下提供运动干预,通

过物理疗法或特定的心肺康复治疗使患者获益。危险因素的修正和运动带来的获益已经在房颤或 COPD 人群中有一部分显示<sup>[35]</sup>。

在肥胖的房颤患者中,危险因素管理包括在目标导向的范围内减肥和运动处方。该方法可提高房颤消融的长期成功率。在伴有 COPD 的房颤患者中,采用干预措施(如减肥、戒酒、戒烟和其他生活方式)的干预作用仍需进一步研究证实<sup>[27]</sup>。

### 4.4 专业协会建议

2017 年 COPD 诊治指南指出:对于合并房颤的患者,COPD 的治疗应按照 COPD 的常规治疗进行。但应用大剂量  $\beta_2$  受体激动剂治疗时需要格外小心<sup>[36]</sup>。此外,COPD 合并心律失常的患者,可按照各自的指南治疗,按指征抗心律失常和预防血栓形成。合并 COPD 的患者在心脏电复律术或心导管消融术后维持窦性心律的概率较未合并 COPD 者小,需要加以考虑。现有证据显示长效  $\beta_2$  受体激动剂、抗胆碱能药物和吸入型糖皮质激素总体安全性尚可。虽然如此,在使用短效  $\beta_2$  受体激动剂和茶碱时,仍需谨慎。

2020 年欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科学会心房颤动诊断和管理指南提出:(1)建议将风险因素和伴随疾病的识别和管理作为房颤治疗的组成部分(I);(2)阻塞性睡眠呼吸暂停患者应考虑房颤的机会性筛查(II a);(3)优化心血管合并症,加强对高血压、COPD 等其他并发症和生活方式的管理,如戒烟、减肥、避免饮酒过量和适当运动。

## 5 总结与展望

当前房颤患者合并 COPD 的患病率是基于一些交叉-断层研究,通常是临床病史或诊断问题形成了 COPD 诊断的基础,但这些诊断并不能把非 COPD 人群精准排除在外。在每例慢性呼吸困难或运动耐受性降低的房颤患者中都应该考虑 COPD 的存在,且心力衰竭也应被认为是一种重要的鉴别诊断。未来对房颤患者的前瞻性队列研究需要证实 COPD 与房颤之间的关系,以及该人群中 COPD 或房颤治疗的益处,并阐明常规 COPD 筛查的必要性和成本效益。

## 参考文献

- [1] WHO. Mortality and global health estimates [EB/OL]. [2020-11-21]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
- [2] RODRIGUEZ-MANERO M, LOPEZ-PARDO E, CORDERO A, et al. A prospective study of the clinical outcomes and prognosis associated

- with comorbid COPD in the atrial fibrillation population [J]. *Int Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 12(14):371-380.
- [3] SAHAN E, BULUT S. Relationship between disease severity and atrial fibrillation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2021, 49(7):517-521.
- [4] AMBATIELLO L G, CHAZOVA I E. Cardiovascular and chronic obstructive pulmonary diseases; pathophysiological processes and treatment tactics[J]. *Ter Arkh*, 2020, 92(3):78-83.
- [5] RAJA W, AHMED N, RIZVI N A, et al. Comparison of DECAF (dyspnea, eosinopenia, consolidation, acidaemia, and atrial fibrillation) and APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation ii) scoring system to predict mortality among patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71(8):1935-1939.
- [6] CALKINS H, HINDRICKS G, CAPPATO R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHSR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary[J]. *Europace*, 2017, 33(5):369-409.
- [7] AGUST A, HOGG J C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13):1248-1256.
- [8] ROMITI G F, CORICA B, PIPITONE E, et al. Prevalence, management and impact of chronic obstructive pulmonary disease in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 4,200,000 patients[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(35):3541-3554.
- [9] AISANOV Z, KHALTAEV N, et al. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *Thorac Dis*, 2020, 12(5):2791-2802.
- [10] HIRAYAMA A, GOTO T, SHIMADA Y J, et al. Acute exacerbation 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.
- [11] DESAI R, PATEL U, SINGH S, et al. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the National Inpatient Sample [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 281:49-55.
- [12] PERTICONE M, SCIACQUA A, TRIPEPI G, et al. Competitive interaction between chronic obstructive pulmonary disease and CHA2DS2-VASc score in predicting incident atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255:74-79.
- [13] GOEDEMANS L, LEUNG M, VANDER BIJL P, et al. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on atrial mechanics by speckle tracking echocardiography in patients with atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2021, 143:60-66.
- [14] ELIA D, CAMINATI A, ZOMPATORI M, et al. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153):190065.
- [15] KHALID K, PADDA J, KOMISSAROV A, et al. The coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and heart failure [J]. *Cureus*, 2021, 13(8):e17387.
- [16] HIRAM R, NAUD P, XIONG F, et al. Right atrial mechanisms of atrial fibrillation in a rat model of right heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(10):1332-1347.
- [17] CHAN C S, LIN Y S, LIN Y K, et al. Atrial arrhythmogenesis in a rabbit model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Transl Res*, 2020, 223:25-39.
- [18] CELIK Y, YILDIRIM N, DEMIR V, et al. Atrial electromechanical delay and p wave dispersion associated with severity of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Afr Health Sci*, 2021, 21(1):140-149.
- [19] CANEPA M, FRANSSEN F M E, OLSCHESKI H, et al. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(10):823-833.
- [20] GRYPONPREZ M, VAKAET V, KAVOUSI M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 276:118-124.
- [21] BAUMERT M, IMMANUEL S A, STONE K L, et al. Composition of nocturnal hypoxaemic

- burden and its prognostic value for cardiovascular mortality in older community-dwelling men[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(4):533-541.
- [22] LINZ D, HOHL M, UKENA C, et al. Obstructive respiratory events and premature atrial contractions after cardioversion[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5):1332-1340.
- [23] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report [EB/OL]. [2020-11-26]. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
- [24] LIU X, CHEN Z, LI S, XU S, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with arrhythmia risks; a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 732349.
- [25] SCHERMER T R, VATSOLAKI M, BEHR R, et al. Point of care microspirometry to facilitate the COPD diagnostic process in primary care; a clustered randomised trial[J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2018, 28(1):17.
- [26] KUZMA I, TOMASZUK-KAZBERUK A, KURASE A, et al. Predicting mortality in patients with atrial fibrillation and obstructive chronic coronary syndrome; the bialystok coronary project[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21):4949.
- [27] PONIKOWSKI P, VOORSA A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2129-2200.
- [28] KALAYCIOGLU E, CETIN M, KIRIS T, et al. FEV1 is independently related with impaired left atrial strain in chronic obstructive pulmonary disease patients; a speckle tracking study[J]. *Clin Respir J*, 2021, 15(12):1359-1367.
- [29] KETHEYIAN S J, EHRMAN J K, FULLER B, et al. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with atrial fibrillation[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2019, 39(2):65-72.
- [30] RAMAIHO S H R, SHAH A M. Lung function and cardiovascular disease: a link[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(2):93-98.
- [31] WISE R A, CHAPMAN K R, SCIRICA B M, et al. Effect of acclidinium bromide on major cardiovascular events and exacerbations in high-risk patients with chronic obstructive pulmonary disease; the ASCENT-COPD randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(17):1693-1701.
- [32] LAHOUSSE L, VERHAMME K M, STRICHER B H, et al. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(2):149-164.
- [33] ZHANG Q, ZHANG H, WANG J, et al. Indacaterol/glycopyrronium affects lung function and cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary diseases; a meta-analysis[J]. *Heart Lung*, 2021, 50(4):532-541.
- [34] HEUBEL A D, KABBACH E Z, SCHAFHAUSER N S, et al. Noninvasive ventilation acutely improves endothelial function in exacerbated COPD patients[J]. *Respir Med*, 2021, 181: 106389.
- [35] MIDDELDORP M E, PATHAK R K, MEREDITH M, et al. Prevention and regressive Effect of weight-loss and risk factor modification on atrial fibrillation; the REVERSE-AF study[J]. *Europace*, 2018, 20(12):1929-1935.
- [36] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD Executive Summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(5):557-582.