

慢性阻塞性肺疾病合并高血压的研究进展

蒋丽君¹, 张钰华¹, 梁民勇^{1,2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²湘西自治州人民医院, 湖南 吉首

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月17日

摘要

全球慢性病发病与死亡最主要的部分是有极高发病率与病死率的慢性阻塞性肺疾病。慢阻肺合并高血压非常常见, 对慢阻肺患者的急性发病率、生存率、死亡率、日常生存质量都有着重大影响。通过对慢阻肺合并高血压的最新研究进行综述, 发现慢阻肺合并高血压的发病机制主要是全身性炎症改变, 而目前在慢阻肺的疾病管理策略中, 对于如何干预高血压影响慢阻肺的措施并没有明确说明。在临床诊疗和研究中需要注意对慢阻肺合并高血压患者的评估与管理, 掌握慢阻肺与高血压之间的发病机制, 明确慢阻肺合并高血压患者的治疗与管理, 有助于慢性阻塞性肺疾病合并高血压患者的病情控制及预后。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 合并症, 高血压, 发病机制, 治疗方式

Advances in the Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Combination with Hypertension

Lijun Jiang¹, Yuhua Zhang¹, Minyong Liang^{1,2*}

¹College of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²People's Hospital of Xiangxi Autonomous Prefecture, Jishou Hunan

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 17th, 2023

Abstract

The most significant part of global chronic disease morbidity and mortality is COPD, which has a

*通讯作者 Email: 1103375086@qq.com

文章引用: 蒋丽君, 张钰华, 梁民勇. 慢性阻塞性肺疾病合并高血压的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2169-2175. DOI: 10.12677/acm.2023.132304

very high morbidity and mortality rate. Chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension is very common and has a significant impact on acute morbidity, survival, mortality and the quality of daily life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. A review of recent studies on hypertension in combination with slow-onset lung reveals that the pathogenesis of hypertension in combination with slow-onset lung is mainly systemic inflammatory changes, and there is currently no clear description of how to intervene in the disease management strategy of slow-onset lung for hypertension affecting slow-onset lung. The assessment and management of patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension need to be paid attention to in clinical diagnosis and research, to grasp the pathogenesis between chronic obstructive pulmonary disease and hypertension, and to clarify the treatment and management of patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension, which can help the disease control and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Comorbidity, Hypertension, Pathogenesis, Treatment Modality

Copyright © 2023 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. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)简称慢阻肺,是一种常见的、广泛流行的、不完全可逆的、可预防和可治疗的呼吸道疾病,其特点是持续的呼吸困难和气流受限[1]。据研究表明[2],慢阻肺具有很高的患病率和死亡率,是全世界慢性发病和死亡的主要原因,在世界死亡病因中排名第三[3],每年直接或间接导致 600 万人死亡,并且影响了数亿人的身心健康,这导致世界卫生保健系统的直接和间接成本增加,预计可能成为世界疾病负担排名第七的慢性疾病[4]。慢性阻塞性肺病往往与其他慢性疾病合并,尤其是高血压,我国约 30% [5]。慢阻肺合并高血压患者的具体机制以及治疗管理尚未形成明确的指导建议,这对于慢阻肺合并高血压患者的管理与治疗增加了困难,同时也影响了患者的预后,本文对慢阻肺合并高血压的研究进展进行归纳总结,以期为临床医生对慢阻肺合并高血压患者的管理及诊疗工作提供参考。

2. COPD 合并高血压的现状

慢性阻塞性肺疾病的患病率在发展中国家以及发达国家中持续上升,在我国患有慢阻肺的总人数已有 1 亿,可能与人口老龄化有关,因慢阻肺主要影响老年人,其流行高峰约为 65 岁[6]。随着人口老龄化、身体亚健康等多种因素,高血压患病人数不断上升,据目前统计,我国高血压患病人数超过 2 亿人,在患有高血压的同时也会对心、脑、肺肾等器官造成影响[7]。慢阻肺合并高血压的患病人数逐年增长,占慢阻肺合并症的主要组成部分。王浩彦等[8]对北京地区 2 所医院的 468 例慢阻肺患者进行肺外合并症调查时发现,有 42.7% 的患者合并高血压。陈华萍等[9]研究表明,我国约有 30% 的慢阻肺患者合并高血压。

慢阻肺所占据的直接或者间接医疗费用都在快速上升,全球慢阻肺的成本是 2.1 万亿元,据估计到 2030 年将增加到 4.8 万亿元,这些费用很大一部分被慢阻肺合并其他慢性病所占据[10]。高血压合并慢阻

肺很常见, 闫晓培等[11]研究表明在慢阻肺患者中合并高血压的人数超过 43%。高血压与慢阻肺有共同的风险因素, 高血压与慢阻肺的死亡率独立相关, 高血压在慢性阻塞性肺病患者中比在普通人群中更常见, 并且对患者的日常生活质量、病情加重频率、生存率、死亡率都会产生重大影响[12]。

3. COPD 合并高血压的发病机制

慢阻肺是一种复杂的呼吸系统疾病, 其发展往往是不稳定的, 具有全身性影响, 会引起全身性炎症, 从而影响其他器官[13]。慢阻肺与高血压有吸烟、肥胖、身体活动减少等共同风险因素, 同时在病理生理的机制方面相互联系, 长期暴露于烟雾、粉尘等颗粒中, 容易引起慢阻肺的气流阻塞, 引发炎症反应, 进而通过全身性系统炎症损害血管内皮功能, 导致血管舒张障碍、心脏输出量降低等不良反应。

3.1. 全身性炎症

慢阻肺合并高血压的发病机制主要是全身性的炎症改变。高血压病被认为是一种低水平的炎症疾病, 慢性系统炎症对高血压的发生发展占主要影响。系统炎症加速动脉粥样硬化、引起血管内皮功能障碍是基于肺和全身血流动力学的经典病理模型[14]。血管壁的炎症反应是高血压发生发展过程中的核心机制, 会增加心肌缺血、心肌梗死的风险。

3.2. 内皮功能障碍

内皮细胞是血管的一层屏障结构, 对调节血管舒张、维持血流稳定以及血管重建有重要的意义, 一氧化氮(NitricOxide, NO)和内皮素(Endothelin, ET)是由血管内皮局部产生的、血管张力和血压的主要调节因子。由于内皮功能紊乱, 导致了内皮源性松弛因子释放减少, 内皮源性收缩因子、炎症因子、血栓形成因子和生长因子释放增加, 以及血管收缩和舒张功能受损。全身性炎症对血管内皮功能有明显的影响, 这可能因为内皮祖细胞受到了影响, 内皮祖细胞通常参与血管修复过程, 与动脉粥样硬化疾病有关[15]。内皮功能障碍与气流阻塞的严重程度相关[16], 在慢性阻塞性肺病中, 循环内皮祖细胞的数量较少, 这增加了对高血压病的患病风险。

3.3. 共同的危险因素

慢性阻塞性肺病和高血压有共同的高危因素, 如吸烟、高龄和肥胖, 其中吸烟占重要地位。长期吸烟会导致损伤细胞功能、肺泡表面活性物质丧失、纤毛功能减退、蛋白酶与抗蛋白酶之间的平衡失调、血管内皮损伤, 促进慢阻肺急性加重期的发生以及增加高血压的患病率。持续和长时间暴露于香烟烟雾或者其他有毒气体和颗粒中, 会导致不同程度的气道阻塞和肺气肿、局部和全身炎症, 从而导致空气流量减少和肺恶性膨胀, 最终导致骨骼肌功能障碍、呼吸衰竭和外周血流量减少[17]。

4. 慢阻肺合并高血压的治疗

慢阻肺合并高血压的识别和正确治疗是慢阻肺治疗中的非常重要的措施, 因为高血压的控制对慢阻肺的预后有很大的影响。

4.1. 药物治疗

慢阻肺合并高血压患者的呼吸、心脏、血管之间的病理生理的相互作用是复杂的, 并且受治疗慢阻肺和高血压这两种药物的作用, 因此在治疗慢阻肺合并高血压的患者时, 需要考虑两种药物的药理作用。Vespasiani 等[18]研究表明, 使用某些降压药物对自主神经有拮抗作用, 而任何支气管扩张剂都可能导致窦性心动过速、心律失常。目前, 治疗 COPD 的首选药物是吸入性支气管扩张剂, 主要是 β_2 -激动剂,

可分为短效型和长效型。短效制剂按需缓解，长效制剂控制病情，临床上最常用的药物是沙美特罗和福莫特罗。在支气管舒张剂疗效不佳时可联合使用吸入型糖皮质激素，有助于改善症状、改善肺功能、改善健康状态。使用吸入型支气管扩张剂较口服支气管舒张剂发生窦性心动过速等心血管不良事件的概率更低。Bhatt 等[19]研究表明，比索洛尔、苯磺酸氨氯地平片等 β -受体阻滞剂对慢阻肺合并高血压患者的预后有良好的效果。邓裕勤等[20]研究表明，苯磺酸氨氯地平片相对于硝苯地平缓释片疗效更好，在降低血压的同时能稳定慢阻肺的肺功能，从而降低不良事件的发生，有效改善慢阻肺合并高血压患者的病情。

4.2. 非药物治疗

非药物治疗对慢阻肺合并高血压患者有不可或缺的重要性。非药物治疗主要包括呼吸康复治疗、家庭氧疗、家庭无创辅助通气、疫苗接种等方式方法。呼吸康复治疗[21]包括运动训练、肺康复训练等。呼吸康复的重点是定期锻炼，可分为有氧运动、无氧运动和呼吸肌训练。有氧训练包括慢跑、游泳、羽毛球等耐力运动；无氧训练包括哑铃、杠铃、俯卧撑等力量训练。肺康复训练是改善呼吸肌的主要方法。肺康复训练包括腹式呼吸训练、排痰训练、呼吸操，腹式呼吸联合呼吸操可以保持患者胸廓的柔韧性；排痰训练有助于及时清除肺部痰液，减少感染机会[22]。长期家庭氧疗与无创辅助通气从慢阻肺角度可以纠正低氧血症延缓肺部疾病进展，从高血压角度可以改善血管内皮功能减缓高血压的加剧[23]。接种疫苗可以有效地防止感染对应的病原体。目前有针对流感和肺炎球菌的疫苗接种，可以显著降低慢性阻塞性肺病急性加重发生率。同时，通过改善日常饮食结构进行热量限制可以延长生存期限[24]。

5. 慢阻肺合并高血压的管理

高血压是决定慢阻肺疾病结果的重要因素，具有巨大的经济后果。然而，慢阻肺的疾病管理策略对于如何干预合并症影响慢阻肺的措施并没有明确说明。对于慢阻肺合并高血压患者的管理可以将降低慢阻肺急性期的发生率、死亡率以及提高慢阻肺稳定期的生存状态作为目标进行管理[25]。

5.1. 慢阻肺合并高血压稳定期的管理

慢阻肺合并高血压的稳定期可以通过健康教育与生活管理等方法预防急性期的发生、延缓病情进展、改善预后。

健康教育可以提高医务人员及患者对于疾病的认识以及重视，健康教育包括：1) 戒烟；2) 掌握吸入药物的正确使用方法并规律用药；3) 正确判断需要到医院就诊的时机；4) 定期监测血压及规律服用降压药物；5) 慢阻肺相关的基础理论知识；6) 高血压相关的基础理论知识；7) 定期随访慢阻肺患者。

日常生活管理包括减少危险因素的暴露以及加强身体活动。慢阻肺合并高血压患者最重要、共同的风险因素是吸烟。医务人员对患者进行吸烟干预、予以戒烟支持、协助制定戒烟方案、对有戒烟意愿的患者进行鼓励。慢阻肺合并高血压患者的低水平身体活动是导致慢阻肺发展的危险因素之一，但同时它也是一系列慢性疾病可以改变的风险因素。身体活动(PA)被定义为任何由骨骼肌肉进行的、能导致能量消耗的身体运动。需要与运动能力进行区别，运动能力即是能够维持的最大体力消耗。Gimeno-Santos 等[26]研究表明，无论环境、文化背景、地理区域和测量 PA 的方法如何，慢阻肺合并高血压患者在日常生活中进行 PA 的时间明显更少，运动强度也更低较低，其中超重或肥胖的患者比体重不足或正常体重的 COPD 患者运动更少。Hawley 等[27]研究表明，吸烟、肥胖和缺乏运动被认为能显著增加死亡风险，定期进行 PA 可以改善血管内皮功能、血脂、血压、糖耐量、血管生成、增加心肌细胞对缺血的抵抗力等，较高水平的 PA 可以延缓甚至预防慢性疾病的发生，可见 PA 在预防疾病发生发展中发挥着重要作用。

5.2. 慢阻肺合并高血压急性期的管理

与慢阻肺致死率最相关的是慢阻肺的急性加重期,通过辅助检查评估慢阻肺合并高血压患者病情进展。Ghoorah 等[28]研究表明,C反应蛋白是慢阻肺急性加重的标志,同时也是动脉粥样硬化的生物标志物,C反应蛋白的浓度随着支气管阻塞的严重程度而增加。纤维蛋白原与肌钙蛋白是慢阻肺急性加重期严重程度和长期死亡风险的独立预测因子。冠脉CT等影像学检查可以显示慢阻肺的影像学征象,如行胸部CT的慢阻肺患者显示冠脉钙化或者心脏扩大,则提示潜在的心脏病。慢阻肺患者的肺功能下降不是一个匀速的过程,在每一次急性加重,尤其是伴随呼吸衰竭的时候,肺功能会快速下降,即会加速肺的衰老[29]。

选择可靠的测量工具评估病情在管理中同样重要,可以帮助改善临床治疗效果。慢阻肺合并高血压患者的生活质量评分比患者肺功能的FEV1的严重程度更能可靠地预测死亡率[30],评估慢阻肺合并高血压患者的死亡风险需要选择多维度的测量工具,而不能仅用单一的测量工具。目前有一种比较简单的多维度测量工具,名为疾病特异性指数(COTE)[31],它是用与慢阻肺患者死亡风险增加相关的12种合并症所构建,包括肺癌、食道癌、胰腺癌和乳腺癌、焦虑、所有其他癌症、肝硬化、心房颤动或心房扑动、糖尿病伴神经病变、肺纤维化、充血性心力衰竭、胃十二指肠溃疡、冠状动脉疾病。COTE指数是预测死亡的重要因素,它可以满足临床医生和研究人员量化慢阻肺合并高血压患者的死亡风险,无论生理基线水平如何。

6. 小结

综上所述,本文通过对慢阻肺合并高血压患者的现状、发病机制、治疗以及管理等方面进行综述,发现在调整了年龄、性别、种族和其他合并症以后,高血压与慢阻肺的生活质量的下降、入院次数增加、住院时间延长、死亡率升高独立相关,慢阻肺合并高血压的患者的存活率可能更多地取决于高血压而不是慢阻肺,高血压对慢阻肺的治疗及预后有很大的影响。慢阻肺常与高血压病合并发生,相互影响各自的预后,主要原因是慢阻肺与高血压有共同的致病机制、病理生理过程以及共同的高危因素。

无论是否合并高血压,对于慢阻肺的治疗都应按诊疗标准进行。而在治疗高血压时,必须注意降压药物对慢性阻塞性肺病患者的副作用。目前推荐使用比索洛尔、苯磺酸氨氯地平片等不会影响慢阻肺患者肺功能的 β -受体阻滞剂对慢阻肺合并高血压患者进行降压治疗。

在了解与掌握慢阻肺合并高血压患者的发病机制以及治疗方法后,非住院时期的管理也相当重要,应该鼓励每个人进行积极的生活方式,根据关于PA的指南指出[32],每周至少5天,每天不少于30分钟,每周总时间不少于150分钟的中等至剧烈运动的体育活动,以便保持身心健康和降低心血管死亡的风险。通过进行戒烟、接种疫苗(流感疫苗、肺炎球菌疫苗等)、正确使用吸入药物(包括长效支气管扩张剂、糖皮质激素、抗氧化剂、粘液溶解剂等)、维生素D严重缺乏的患者补充维生素D等健康宣教;进行长期家庭氧疗、有氧训练、肺功能康复、保持身心愉悦等非药物治疗方法也可降低慢阻肺急性期的发生率、延缓病情进展、改善预后。

目前,随着我国人口的老龄化和人们日常生活的变化,越来越多的人患有慢性阻塞性肺病和高血压,而慢阻肺合并高血压这一特殊患者也在不断增加。我们需要掌握慢阻肺合并高血压的发病机制以及药物治疗,积极识别稳定期与急性加重期,做到早发现、早治疗,进行标准化、个体化、系统化管理,降低健康成本。

参考文献

- [1] Alfageme, I., de Lucas, P., Ancochea, J., *et al.* (2019) 10 Years after EPISCAN: A New Study on the Prevalence of

- COPD in Spain—A Summary of the EPISCAN II Protocol. *Archivos de Bronconeumologia*, **55**, 38-47.
<https://doi.org/10.1016/j.arbr.2018.11.008>
- [2] Bull, F.C., Al-Ansari, S.S., Biddle, S., *et al.* (2020) World Health Organization 2020 Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. *British Journal of Sports Medicine*, **54**, 1451-1462.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
- [3] Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., *et al.* (2012) Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet (London, England)*, **380**, 2095-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- [4] Patel, J.G., Nagar, S.P. and Dalal, A.A. (2014) Indirect Costs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review of the Economic Burden on Employers and Individuals in the United States. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **9**, 289-300. <https://doi.org/10.2147/COPD.S57157>
- [5] 陈华萍, 胡明冬, 张君国, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并症及其对预后的影响[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(8): 834-839.
- [6] Barnes, P.J. (2017) Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annual Review of Physiology*, **79**, 517-539.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034314>
- [7] 刘淼, 王建华, 王盛书, 等. 中国高龄老年人血压水平和高血压患病及其控制情况[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(3): 290-295.
- [8] 王浩彦, 徐秋芬, 杨霁, 等. 慢性阻塞性肺疾病并发肺外系统疾病调查[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(4): 47-49.
- [9] 陈华萍, 甘志新, 刘刚, 等. 慢性阻塞性肺疾病的合并症/并发症的发病率和病死率分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(4): 417-421.
- [10] Menzin, J., Boulanger, L., Marton, J., *et al.* (2008) The Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in a U.S. Medicare Population. *Respiratory Medicine*, **102**, 1248-1256.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.009>
- [11] 闫晓培, 石宝玉, 王慧, 等. 慢性阻塞性肺疾病伴高血压病的临床特征和危险因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(3): 63-68.
- [12] André, S., Conde, B., Fragoso, E., *et al.* (2019) COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*, **25**, 168-176.
<https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.09.006>
- [13] Barnes, P.J. and Celli, B.R. (2009) Systemic Manifestations and Comorbidities of COPD. *The European Respiratory Journal*, **33**, 1165-1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128008>
- [14] Takahashi, T., Kobayashi, S., Fujino, N., *et al.* (2012) Increased Circulating Endothelial Microparticles in COPD Patients: A Potential Biomarker for COPD Exacerbation Susceptibility. *Thorax*, **67**, 1067-1074.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201395>
- [15] Koutroumpi, M., Dimopoulos, S., Psarra, K., *et al.* (2012) Circulating Endothelial and Progenitor Cells: Evidence from Acute and Long-Term Exercise Effects. *World Journal of Cardiology*, **4**, 312-326.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i12.312>
- [16] Vivodtzev, I., Tamisier, R., Baguet, J. P., *et al.* (2014) Arterial Stiffness in COPD. *Chest*, **145**, 861-875.
<https://doi.org/10.1378/chest.13-1809>
- [17] Choudhury, G. and MacNee, W. (2017) Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 122-135.
<https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1214948>
- [18] Vespasiani-Gentilucci, U., Pedone, C., Muley-Vilamu, M., *et al.* (2018) The Pharmacological Treatment of Chronic Comorbidities in COPD: Mind the Gap! *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **51**, 48-58.
<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.06.004>
- [19] Bhatt, S.P., Wells, J.M., Kinney, G.L., *et al.* (2016) β -Blockers Are Associated with a Reduction in COPD Exacerbations. *Thorax*, **71**, 8-14. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207251>
- [20] 邓裕勤, 郭晓珍. 苯磺酸氨氯地平治疗慢性阻塞性肺疾病合并高血压的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(1): 84-87.
- [21] 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.
- [22] 田景霞, 许爱国, 张伟华, 等. 肺康复训练对慢性阻塞性肺病患者肺功能及生活质量的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(1): 84-85.
- [23] 张迪. 长期氧疗对高血压病合并慢性阻塞性肺病患者血压控制的作用[J]. 医学研究与教育, 2011, 28(2): 37-39.

-
- [24] Colman, R.J., Beasley, T.M., Kemnitz, J.W., *et al.* (2014) Caloric Restriction Reduces Age-Related and All-Cause Mortality in Rhesus Monkeys. *Nature Communications*, **5**, Article No. 3557. <https://doi.org/10.1038/ncomms4557>
- [25] Neumeier, A. and Keith, R. (2020) Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: The GOLD and NICE Guidelines for the Management of COPD. *Journal of Hospital Medicine*, **15**, 240-241. <https://doi.org/10.12788/jhm.3368>
- [26] Gimeno-Santos, E., Frei, A., Steurer-Stey, C., *et al.* (2014) Determinants and Outcomes of Physical Activity in Patients with COPD: A Systematic Review. *Thorax*, **69**, 731-739. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204763>
- [27] Hawley, J.A., Hargreaves, M., Joyner, M.J., *et al.* (2014) Integrative Biology of Exercise. *Cell*, **159**, 738-749. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029>
- [28] Ghoorah, K., De Soyza, A. and Kunadian, V. (2013) Increased Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Potential Mechanisms Linking the Two Conditions: A Review. *Cardiology in Review*, **21**, 196-202. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318279e907>
- [29] Fletcher, C. and Peto, R. (1977) The Natural History of Chronic Airflow Obstruction. *British Medical Journal*, **1**, 1645-1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6077.1645>
- [30] Agusti, A. and MacNee, W. (2013) The COPD Control Panel: Towards Personalised Medicine in COPD. *Thorax*, **68**, 687-690. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202772>
- [31] Divo, M., Cote, C., de Torres, J.P., *et al.* (2012) Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 155-161. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0034OC>
- [32] Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., *et al.* (2011) American College of Sports Medicine Position Stand. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, **43**, 1334-1359. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb>