

COPD患者合并认知障碍的相关因素及干预措施分析

周婷婷¹, 韩吉祥²

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种全身性多系统疾病, 常合并多种并发症, 如心血管疾病、骨质疏松、阻塞性睡眠呼吸暂停等, 近年来研究证实可损害中枢神经系统, 引起认知功能水平下降, 严重影响患者的身心健康和日常生活。本文通过对相关文献的回顾, 综述COPD患者出现认知障碍的相关因素及干预方式进行归纳整理, 为COPD患者合并认知障碍的病情预防及延缓提供依据。

关键词

COPD, 认知障碍, 相关因素, 干预措施

Analysis of Correlative Factors and Intervention Measures in COPD Patients Complicated with Cognitive Impairment

Tingting Zhou¹, Jixiang Han²

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatric Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a systemic multi-system disease, often combined with various complications, such as cardiovascular disease, osteoporosis, obstructive sleep apnea,

etc. In recent years, studies have proved that it can damage the central nervous system, cause the decline of cognitive function, and seriously affect the physical and mental health of patients and daily life of patients. Through the review of relevant literature, this paper summarizes the relevant factors of cognitive impairment in COPD patients, so as to provide a basis for the prevention and delay of COPD patients with cognitive impairment.

Keywords

COPD, Cognitive Disorder, Related Factors, Interventions

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)是一种以持续气流受限、呈进行性发展为特征的可以预防 and 治疗的呼吸系统疾病[1]。越来越多的研究也证实 COPD 经常与可能对其预后有重大影响的其他疾病共存,且通常与多种全身性后果有关;因此, COPD 不再被认为是一种仅与肺部有关的疾病[2]。如 COPD 患者在神经、心血管和内分泌等多系统中均可存在相应的合并症,这些合并症显著影响 COPD 患者的健康结局[3]。因此,对于 COPD 患者的管理不能局限于 COPD 本身的治疗,应包含对其合并症的识别和治疗。

认知功能障碍(CI)是指语言、记忆、计算、推理等能力一种或多种功能受损。根据认知功能损害的程度不同分为轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆, MCI 是介于正常衰老和临床痴呆之间的一种中间状态,患者出现记忆力、注意力等认知功能的损害,但日常能力没有受到明显影响[4]。CI 是 COPD 的一个重要但未被充分认识的肺外特征,在患者精神状态和治疗结果的许多方面显示出多种有害影响,其与残疾负担、较差的健康结果和受损的自我管理有关[5],严重影响 COPD 患者的生活质量[6]。

2. COPD 与认知障碍的关系

COPD 是老年人的常见病,不管是在发达国家,还是在人口迅速老龄化的中国, COPD 和认知功能障碍之间均有较强的相关性[7] [8]。COPD 是认知障碍风险的独立预测因子, COPD 可增加患者 MCI 的风险,尤其是非健忘型 MCI,且 COPD 总病程与患 MCI 风险之间存在剂量-反应关系,患 MCI 的风险可随着总病程的延长而增高,总病程超过 5 年的 COPD 的患者患 MCI 的风险极大[9]。SinghB 等[10]的研究在纳入 1927 名受试者后,结果提示患有 COPD 的受试者的 MCI 患病率为 27.1%,未患有患有 COPD 的受试者 MCI 患病率为 14.6%。

3. COPD 患者合并认知障碍的相关因素

1) 年龄:随着年龄的增长, COPD 患者的大脑储备功能将相应的下降,神经白质减少、脑神经元萎缩、局部血流量相应减少,脑细胞将遭受氧化损伤,并处于认知受损的边缘,因此患者的认知功能会有所降低[11]。

2) 文化程度:文化程度对 COPD 患者认知功能具有间接影响,文化程度可通过社会支持、自我效能等心理、行为学因素间接作用于患者的认知功能,究其原因是文化程度更高的患者更懂得寻求和利用外

界的帮助。有研究表明,受教育程度越高,认知损害的发生率越低,受教育程度对词汇表达、视空间结构、记忆等认知功能有一定影响[12][13]。文化程度低的患者,其神经元储备不足加之缺乏知识刺激,将导致神经元丧失[14]。

3) 吸烟:一项 Meta 分析结果表明,吸烟者发生 CI 的风险较不吸烟者高 50%~80% [14]。吸烟指数对 COPD 患者认知功能具有直接作用,既往有研究表明,长期吸入香烟中的尼古丁可能导致基底前脑胆碱能输入区萎缩,降低胆碱能系统的储备能力,从而增加发生认知功能障碍的风险[15]。所以,督导患者尽早戒烟对认知障碍的发生具有重要意义。

4) 肺部感染和炎症:一项针对 COPD 患者外周血炎症因子与认知功能的研究[16]显示,在 COPD 不同阶段(稳定期、急性加重期和急性缓解期),外周血 IL-6、IL-8 与 MoCA 量表、MMSE 量表得分均呈负相关。炎症因子可通过环氧化酶途径破坏血脑屏障,损伤中枢系统,且持续的炎症反应可加速神经退行性变化,损伤认知功能[17][18][19]。COPD 引起的长期肺部炎症反应会打破免疫系统损伤修复机制的平衡,气道炎症介质进入血液循环导致全身炎症反应,导致肺外器官的结构和功能受损[20]。C-反应蛋白作为一种炎症指标,其具有神经毒性作用并可以引起脑动脉粥样硬化[21]。而且持续的炎症刺激可以损伤血管内皮,加速神经退行性变,进而损伤认知功能[22][23]。

5) COPD 严重程度及病程:COPD 急性加重期患者的认知功能显著比稳定期患者差,且这种认知功能的损害在病情稳定 3 个月后改善不明显[21]。一项针对 119 例轻至重度稳定期 COPD 患者的研究[24]显示,COPD 患者急性加重次数与其认知功能呈负相关,并预测急性加重的病情严重程度与认知功能障碍发展有关。BAJAJM 等[25]研究证实,急性加重期的 COPD 患者的认知功能更差,同时磁共振检查提示急性加重期的 COPD 患者存在脑白质微结构损伤,与健康对照组相比脑室和白质病变体积更大。

6) 机械通气时间和反复拔管失败:机械通气的持续时间可以影响炎性递质的释放,缩短机械通气时间,不仅可以避免炎性递质大量释放,亦可减少对呼吸机的依赖和撤机难度,降低呼吸机相关性肺炎(VAP)发生的风险[26],还能有效减少镇静、镇痛药物的摄入,降低各类麻醉药物损伤认知功能的风险。反复拔管失败导致机械通气不能顺利撤机,进一步加重机体缺氧程度,对认知功能的损害不容忽视[27]。

7) 缺氧与高碳酸血症:COPD 患者肺泡通气不足导致缺氧和高碳酸血症的发生。由于缺氧,COPD 患者有效气血交换减少,出现低氧血症,大脑血流量下降;同时缺氧使患者线粒体氧化磷酸化循环障碍,导致脑细胞能量代谢障碍。缺氧还可引起脑细胞凋亡,诱导自由基产生、氧依赖酶功能障碍及神经胶质细胞激活,损害神经元,增加炎性反应,从而损害脑结构和功能,导致 CI 的发生[11][28][29]。累积的二氧化碳通过扩张脑血管来增加脑血容量,从而增加颅内压,减少脑血流灌注,加重脑损伤。脑组织酸度降低可导致脑血管扩张、血管壁通透性增加和脑水肿。酸中毒、脑水肿可增加脑细胞中谷氨酸脱羧酶的活性,导致细胞损伤和 CI [30]。

8) 脑血管疾病:COPD 可以通过缺氧、氧化应激和全身炎症等机制促进血管的动脉粥样硬化。随着研究的深入,脑微出血(CMB)逐渐进入大众的视野,COPD 患者中存在较高的 CMB 风险,其作为一种常见的脑小血管疾病,认知功能的改变是受 CMB 影响最常见的症状,并且严重程度取决于 CMB 的数量或位置等因素[31]。血管炎症可加速内皮细胞损伤和动脉粥样硬化,动脉硬化可降低血管顺应性,从而引起脑损伤和萎缩,最终降低 COPD 患者在速度和执行功能方面的认知能力[23]。因此,血管的损伤在 COPD 认知障碍中存在一定的作用,通过脑部血管病变,直接影响患者认知功能。所以,CMB 是 COPD 患者认知损害的影响因素之一。

9) 精神心理因素:COPD 患者由于呼吸功能长期受损、躯体活动受限及社交活动减少等多种因素可能导致 COPD 患者出现焦虑、抑郁等负性情绪[32]。负性心理可对 COPD 患者的心理健康及疾病好转产生负性作用。并且这些负面情绪又可以与 COPD 相互作用,导致一个自我延续的恶性循环,增加了 COPD

患者认知功能障碍风险[22] [33]。大脑中额叶、颞叶、海马、下丘脑等区域的功能, 不仅关系到人的精神活动, 还关系到注意力、记忆力等认知功能。由于抑郁症患者大脑的额叶和颞叶在结构和功能上受损, 注意力和记忆等由这些区域控制的认知功能也会受损[28]。

4. 干预

目前国内外的研究尚无有效治疗 COPD 合并认知障碍的药物, 主要是采取姑息性非药物治疗的方法, 主要包括肺康复、肝素雾化吸入、多奈哌齐治疗、认知功能训练及长期氧疗等。

1) 肺康复是在对患者进行全面评估的基础上, 为患者制定个体化及全面化干预治疗方案, 包括呼吸训练、排痰训练及运动训练, 其中运动训练是肺康复治疗的核心内容, 包括有氧运动、呼吸肌功能训练、耐力训练等。有研究指出运动不仅可以改善 COPD 患者的氧化应激(如减少过氧化亚硝酸盐的产生、脂质过氧化和氧化性 DNA 损伤), 还可以增加抗氧化防御反应; 同时运动训练也可能通过减少促炎细胞因子的产生减少慢性炎症、上调血管生成因子促进脑灌注, 并可提高大脑环境中氧气运输及利用效率、增加单胺类神经递质的代谢改善负面情绪等机制来改善 COPD 患者的认知能力[23]。

2) 肝素雾化吸入: 肝素雾化吸入对改善症状、减少 MCI 的发生具有重大意义, 因为肝素除了抑制血小板聚集、释放外, 还具有抗炎、抗过敏、缓解气道痉挛、稀释痰液等作用。通过气道内雾化给药, 可激活肺泡壁脂蛋白酶活性, 水解气道黏性分泌物分泌, 使之易于排出, 改善支气管痉挛, 减少肺部组织炎症渗出, 提高通气、血流量之比, 提高氧合作用[27]。

3) 多奈哌齐治疗: 老年 COPD 患者的痴呆主要表现为执行功能下降、注意力下降、语言能力下降和记忆延迟等。盐酸多奈哌齐是美国 FDA 批准的第二种乙酰胆碱酯酶抑制剂, 具有相对特异性和治疗效果。它的作用是增强胆碱能神经的功能, 是一种改善认知功能的药物。从药理作用分析, 多奈哌齐可以增加突触间隙的乙酰胆碱浓度, 还能改善脑血流, 降低谷氨酸及自由基对脑神经元的毒性作用, 保护脑细胞, 从而起到改善患者认知功能的效果[34]。

4) 认知功能训练: 由于文化程度较低患者一般长时间从事体力劳动, 用脑频率较低, 缺少对新知识和新文化的获取主动性, 大脑神经元突触和知识储备能力降低。认知功能训练能通过改善大脑血流量, 促进大脑功能重组, 从而减少认知功能损害[35]。可采用难度合适的智力拼图, 提高患者的思维灵活性以及逻辑联想能力; 让患者阅读报纸和书刊, 训练理解能力; 在卧室、厕所等设置醒目标志, 让患者记住位置; 鼓励老年患者维持自我照顾能力, 避免过分依赖他人护理。准备一根比较细的棍子, 在患者视线范围内移动, 让患者盯住尖端, 眼睛随着棍子移动, 进行视觉追踪训练[36]。由于认知功能训练常需要长时间的坚持, 并且受教育程度较低的老年人在理解认知训练的方法时会遇到困难, 所以需考虑这些因素对认知训练的影响。

5) 长期氧疗: 研究显示长期氧疗能够减少 COPD 患者发生认知障碍的风险[37]。Karamanli 等[38]通过一项随机对照试验研究纳入 45 例 COPD 患者, 将其随机分为长期氧疗组和未接受长期氧疗组, 结果显示, 与长期氧疗组患者比, 未接受长期氧疗组患者的认知功能明显下降。所以, 改善患者低氧血症是一个促进认知功能恢复的治疗手段。因此, COPD 合并认知障碍患者是否行长期氧疗仍需进一步评估。

5. 总结

综上所述, COPD 患者发生认知障碍的风险较高, 据研究结果显示合并多种相关因素, 严重影响患者的生活质量, 目前针对 COPD 患者合并认知障碍的干预措施能够改善 COPD 患者的认知功能, 仍存在患者依从性不足、经济成本高等问题。认知障碍多是通过认知功能量表进行评估, 然而在某些认知功能障碍患者中, 其敏感性受到质疑, 并且以往的研究多缺少全面的血液生物标志物评估, 不能准确进行认

知功能筛查和结果评估, 是否可以将血液生物标志物与认知功能量表相结合, 值得进一步研究完善, 以此为个体化干预及治疗提供依据。因此, 在临床中及时识别相关因素并尽早地进行干预, 这对预防或延缓认知障碍的发生、发展, 降低认知功能损害和提高 COPD 治疗疗效有着重要意义。

参考文献

- [1] Vogelmeier, C, Criner, G.J., Martinez, F.J., *et al.* (2017) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, 557-582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
- [2] Fabbri, L.M., Luppi, F., Beghé, B. and Rabe, K.F. (2008) Complex Chronic Comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*, **31**, 204-212. <https://doi.org/10.1183/09031936.00114307>
- [3] Cavallès, A., Brinchault-Rabin, G., Dixmier, A., *et al.* (2013) Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*, **22**, 454-475.
- [4] von Siemens, S.M., Perneckzy, R., Vogelmeier, C.F., *et al.* (2019) The Association of Cognitive Functioning as Measured by the Demtect with Functional and Clinical Characteristics of COPD: Results from the Cosyconet Cohort. *Respiratory Research*, **20**, Article No. 257. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1217-5>
- [5] van Beers, M., Janssen, D.J.A., Gosker, H.R. and Schols, A.M.W.J. (2018) Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Disease Burden, Determinants and Possible Future Interventions. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **12**, 1061-1074. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1533405>
- [6] Brunette, A.M., Warner, K., Holm, K.E., *et al.* (2021) Daily Activities: The Impact of COPD and Cognitive Dysfunction. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **36**, 767-779. <https://doi.org/10.1093/arclin/acia090>
- [7] Zhang, X., Cai, X., Shi, X., *et al.* (2016) Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cognitive Dysfunction: A Meta-Analysis of Current Studies. *Journal of Alzheimers Disease*, **52**, 101-111. <https://doi.org/10.1093/arclin/acia090>
- [8] Yin, P., Ma, Q., Wang, L., *et al.* (2016) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cognitive Impairment in The Chinese Elderly Population: A Large National Survey. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 399-406. <https://doi.org/10.2147/COPD.S96237>
- [9] Singh, B., Mielke, M.M., Parsaik, A.K., *et al.* (2014) A Prospective Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk for Mild Cognitive Impairment. *JAMA Neurology*, **71**, 581-588. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.94>
- [10] Singh, B., Parsaik, A.K., Mielke, M.M., *et al.* (2013) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Association with Mild Cognitive Impairment: The Mayo Clinic Study of Aging. *Mayo Clinic Proceedings*, **88**, 1222-1230. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.08.012>
- [11] Zhao, Q., Xiong, J., Zhang, G., *et al.* (2017) Related Factors of Mild Cognitive Dysfunction of the Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Hainan Medical Journal*, **28**, 3813-3815.
- [12] Dodd, J.W., Getov, S.V. and Jones, P.W. (2010) Cognitive Function in COPD. *European Respiratory Journal*, **35**, 913-922. <https://doi.org/10.1183/09031936.00125109>
- [13] Chang, S.S., Chen, S., McAvay, G.J., *et al.* (2012) Effect of Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cognitive Impairment on Health Outcomes in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, **60**, 1839-1846. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04171.x>
- [14] Wang, L., Jiang, L., Tang, L., *et al.* (2015) Relating Factors Analysis of Cognition Dysfunction in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese Journal of Geriatrics*, No.12, 391-393.
- [15] Stefan, T., Grothe, M.J., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2016) Association between Smoking and Cholinergic Basal Forebrain Volume in Healthy Aging and Prodromal and Dementia Stages of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease*, **52**, 1443-1451. <https://doi.org/10.3233/JAD-151100>
- [16] 徐婷婷, 郑静, 王晨, 等. COPD 患者外周血中 IL-8 及 IL-6 水平与认知功能障碍的相关性研究[J]. *浙江临床医学*, 2018, 20(10): 1649-1650, 1653.
- [17] Au, A., Feher, A., McPhee, L., *et al.* (2016) Estrogens, Inflammation and Cognition. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **40**, 87-100. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.01.002>
- [18] Magouirk, B.B., Kristine, Y., *et al.* (2015) Declines in Inflammation Predict Greater White Matter Microstructure in Older Adults. *Neurobiology of Aging*, **36**, 948-954. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.004>
- [19] Arfanakis, K., Fleischman, D.A., Grisot, G., *et al.* (2013) Systemic Inflammation in Non-Demented Elderly Human Subjects: Brain Microstructure and Cognition. *PLOS ONE*, **8**, e73107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073107>

- [20] Barnes, P.J. and Celli, B.R. (2009) Systemic Manifestations and Comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*, **33**, 1165-1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128008>
- [21] Dodd, J.W., Charlton, R.A., van den Broek, M.D., *et al.* (2013) Cognitive Dysfunction in Patients Hospitalized with Acute Exacerbation of COPD. *Chest*, **144**, 119-127. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2099>
- [22] 陈秋艳, 蒋育悦, 胡如海, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者认知功能障碍的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(1): 117-120.
- [23] Wang, T., Mao, L., Wang, J., *et al.* (2020) Influencing Factors and Exercise Intervention of Cognitive Impairment in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Interventions in Aging*, **15**, 557-566. <https://doi.org/10.2147/CIA.S245147>
- [24] Tulek, B., Atalay, N.B., Yildirim, G., *et al.* (2014) Cognitive Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Relationship to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 categories. *Respirology*, **19**, 873-880. <https://doi.org/10.1111/resp.12333>
- [25] Bajaj, M., Spilling, C., Dodd, J.W., *et al.* (2016) P44 Comparison of Structural Brain Abnormalities and Cognitive Function in COPD Patients after Hospitalisation, Stable COPD Patients and Healthy Age-Matched Controls. *Thorax*, **71**, A105-A106. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209333.187>
- [26] 钱红玉, 王玉珍, 李毅. 急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者肺康复治疗效果评价[J]. 天津医药, 2015, 43(10): 1201-1204.
- [27] 刘惠莲, 秦怡. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期各项影响因素与伴发轻度认知功能障碍的影响因素分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(17): 1841-1846.
- [28] 陈晓燕, 李啸. 慢性阻塞性肺疾病的认知功能评价及其影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(16): 55-58.
- [29] Wang, W., Wang, P., Peng, Z., *et al.* (2020) Alterations of Grey Matter Volumes and Network-Level Functions in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Neuroscience Letters*, **720**, Article ID: 134748. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134748>
- [30] 王建华, 胡贵芳, 王力. 慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭影响睡眠和认知功能的相关因素及其机制[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2017, 10(6): 713-717.
- [31] 董莉, 毛国菊, 孙龙凤. 慢性阻塞性肺疾病合并认知功能障碍的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(7): 761-764.
- [32] Lecheler, L., Richtel, M., Franzen, D., *et al.* (2017) The Frequent and Underrecognised Co-Occurrence of Acute Exacerbated COPD and Depression Warrants Screening: A Systematic Review. *European Respiratory Review*, **26**, Article ID: 170026. <https://doi.org/10.1183/16000617.0026-2017>
- [33] Pumar, M.I., Gray, C.R., Walsh, J.R., *et al.* (2014) Anxiety and Depression-Important Psychological Comorbidities of COPD. *Journal of Thoracic Disease*, **6**, 1615-1631.
- [34] 朱媛, 耿德勤, 程言博. 尼莫地平片联合多奈哌齐治疗脑小血管病性认知功能障碍的效果及其对认知功能的影响[J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39(12): 886-888.
- [35] Maffei, L., Picano, E., Andreassi, M.G., *et al.* (2017) Randomized Trial on The Effects of A Combined Physical/Cognitive Training In Aged MCI Subjects: The Train The Brain Study. *Scientific Reports*, **3**, Article ID: 39471.
- [36] Huo, Y., Lei, X. and Wang, Y. (2020) Correlation between Sleep and Negative Psychological and Cognitive Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Journal of International Psychiatry*, **47**, 583-585, 589.
- [37] Thakur, N., Blanc, P.D., Julian, L.J., *et al.* (2010) COPD and Cognitive Impairment: The Role of Hypoxemia and Oxygen Therapy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **5**, 263-269. <https://doi.org/10.2147/COPD.S10684>
- [38] Karamanli, H., Ilik, F., Kayhan, F., *et al.* (2015) Assessment of Cognitive Impairment in Long-Term Oxygen Therapy-Dependent Copd Patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **10**, 2087-2094. <https://doi.org/10.2147/COPD.S88326>