AECOPD 患者右心功能不全的多维分级风险评分的构建

吴长东　侯　铭　杨　嵘　张　静　范　蕾　梁　玥　王　萍　贺　艳　薛克栋

摘　要　目的　构建以二维超声心动图、B 型脑钠肽(BNP)、6 分钟步行试验(6MWT)、呼吸困难量表(MMRC)为主要指标的多维分级评分,探讨其用于慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者右心功能不全风险评估的诊断效果。**方法**　选取 2016 年 5 月～2018 年 5 月笔者医院急诊科收治的临床确诊的 AECOPD 患者 249 例。分别进行二维超声心动图、6MWT、MMRC、BNP 等各指标测定。采用 SPSS 19.0 统计学软件进行 t 检验、秩和检验 χ^2 检验。构建右心功能不全的多维分级评分,并对右心功能不全风险进行预测,比较各指标受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)。**结果**　二维超声心动图结果阳性率(37.8%)与 BNP、6MWT、MMRC 判定 AECOPD 患者发生右心功能不全的阳性率(分别为 58.63%、82.73%、94.78%)间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。依据右心功能不全评价赋分标准,建立一个分值范围为 0～15 分的评分表。多维分级风险评分、BNP、MMRC、6MWT 评价 AECOPD 患者右心功能不全的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.942(95% CI:0.912～0.972)、0.770(95% CI:0.708～0.831)、0.790(95% CI:0.734～0.846)、0.818(95% CI:0.766～0.869),差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论**　AECOPD 患者右心功能不全的多维分级风险评分能够较好系统地评估右心功能不全发生风险,其诊断效果优于单一指标,可应用于临床评估 AECOPD 患者右心功能不全风险。

关键词　慢性阻塞性肺疾病　二维超声心动图　B 型脑钠肽　6 分钟步行试验　改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表评分　右心功能

中图分类号　R563　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.017

Construction of multidimensional Graded Risk Score for Right Ventricular Insufficiency in Patients with AECOPD.

Wu Changdong, Hou Ming, Yang Rong, et al. First Aid Centre, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang 830001, China

Abstract　**Objective**　To construct a multi-dimensional grading scale with two-dimensional echocardiography, B-type brain natriuretic peptide(BNP), 6-minute walking test(6MWT) and dyspnea scale as the main indicators, and to explore its diagnostic efficacy in the risk assessment of right ventricular insufficiency in AECOPD patients. **Methods**　A total of 249 patients with clinically confirmed AECOPD admitted to the emergency department of our hospital from May 2016 to May 2018 were selected. Two-dimensional echocardiography, 6MWT, MMRC, BNP and other indicators were measured. SPSS 19.0 statistical software was used for t test, rank sum test and chi-square test. Multidimensional grading score of right ventricular insufficiency was constructed, and the risk of right ventricular insufficiency was predicted. The area under the ROC curve (AUC) of each index was compared. **Results**　The positive rate of two-dimensional echocardiography (37.8%) was significantly different from that of BNP, 6MWT and MMRC (58.63%, 82.73% and 94.78% respectively) in determining right ventricular dysfunction in AECOPD patients ($P<0.05$). According to the evaluation criteria of right ventricular insufficiency, a scoring table with a scoring range of 0-15 was established. The ROC curves of multidimensional grading risk score, BNP, MMRC and 6MWT for evaluating right ventricular dysfunction in AECOPD patients were 0.942 (95% CI: 0.912-0.972), 0.770 (95% CI: 0.708-0.831), 0.790 (95% CI: 0.734-0.846), 0.818 (95% CI: 0.766-0.869), respectively, with significant differences ($P<0.01$). **Conclusion**　The multi-dimensional graded risk score of right ventricular insufficiency in AECOPD patients can evaluate the risk of right ventricular insufficiency more systematically, and its diagnostic efficacy is better than that of a single index. It can be used to evaluate the risk of right ventricular insufficiency in AECOPD patients.

Key words　Chronic obstructive pulmonary disease; Eocardiography; B-type brain natriuretic peptide; 6 minute walking test; Modified medical research council dyspnea scale; Right heart function

---

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2016D01C113);新疆维吾尔自治区人民医院院内基金资助项目(20150214)

作者单位:830001　乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院

通讯作者:薛克栋,教授,硕士生导师,电子信箱:13699953212@163.com

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种可预防和可治疗的公共卫生疾病,是目前世界上第 4 大死亡原因,预计 2020 年将成为第 3 大死亡原因[1]。COPD 可增加心血管疾病发生的风险,高达 20% ~70% 的 COPD 患者同时患有常被忽视的慢性心力衰竭[2,3]。目前研究认为,右心室功能正常与否直接影响着整个循环系统的功能,因此右心室功能失调与矫正失衡的问题日益受到重视,随着检测手段的改进,右心功能在循环中的意义越来越受到重视[4]。但是由于右心解剖结构及工作方式的特殊性,右心功能的评估仍需借助右心漂浮导管检测,因其为有创操作检查,且并发症较多,极大限制了其临床应用。

目前 COPD 患者右心功能评价的主要手段有二维超声心动图、B 型脑钠肽(B - type brain natriuretic peptide, BNP)、6 分钟步行试验(6 minute walking test, 6MWT)、呼吸困难量表(modified medical research council dyspnea scale, MMRC)等单一指标,具有一定相关性,其中二维超声被认为可以准确的评价右心室收缩和舒张功能不全的发生,但其准确性受到多因素影响,仍有一定局限性,临床应用缺乏统一标准[2,4~8]。

2017 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)强调慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)临床病情评估的全面性,尤其是症状评估的重要性[2]。由此出发,本研究认为目前 AECOPD 患者右心评估方法单一局限,通过联合超声心动图、BNP、6MWT、MMRC 方法,从右心结构、运动耐力、症状评估、心功能不全程度多维角度,构建 COPD 患者右心功能不全的多维分级风险评分,能够更加系统全面评估 AECOPD 患者右心功能不全风险,其结果将优于单一方法。

对象与方法

1. 研究对象:2016 年 5 月 ~2018 年 5 月选取在新疆维吾尔自治区人民医院急救中心住院的 AECOPD 患者 249 例,患者年龄 47 ~85(70.0 ±6.6)岁;男性 146 例,女性 103 例;汉族 124 例,维吾尔族 97 例,回族 26 例,其他少数民族 2 例。纳入标准:符合 COPD 诊治指南(2013 年修订版)明确诊断为 AECOPD 的患者[9]。排除标准:①第一诊断为 COPD,但伴有严重心脏、脑、肝脏、肾脏疾病及其他严重的躯体疾病;②意识不清晰,有精神障碍或神经病史;③就诊前 1 个月内有不稳定型心绞痛或心肌梗死,充分休息下心率 > 120 次/分,收缩压 > 180mmHg(1mmHg = 0.133kPa),舒张压 > 100mmHg;④患有主动脉狭窄、肌肉骨骼疾病、运动能力受限、阿尔茨海默病。入组患者均知情同意。

2. 研究方法:(1)二维超声心动图测量:参照 2010 年美国超声协会制定成人右心功能评价指南评估 COPD 患者右心收缩及舒张功能,用 IE33 超声仪(飞利浦)记录右心室收缩功能指标[三尖瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)、组织多普勒三尖瓣环的收缩期峰值速度(S′)、右心室面积变化分数(right ventricular fractional area change, RVFAC)]和右心室舒张功能指标[E(三尖瓣口舒张早期灌注峰值流速)/E′(三尖瓣环舒张早期运动峰值速度)][4]。(2)6MWT:根据 Zugck 等[10]提出的 6 分钟步行试验方法完成试验,即在平坦的地面 30m 直线两端各置一座椅,受试者沿直线尽可能快速来回行走,直到 6min 时停止,测量步行距离。正式行走前可先试走 2 次,之后休息 1h 再行走 2 次,如果 4 次行走距离的差距 <10%,则以 4 次结果的平均值为准,否则再增加 1 次;在 6min 内如患者出现疲乏、头晕、呼吸困难、发汗、颜面苍白则立即停止试验。(3)MMRC:按照改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表评分评估呼吸困难评分[8]。(4)BNP 测定:采集清晨空腹安静平卧 1h 的静脉血,选用 B 型钠尿肽检测试剂盒(美国 Biosite 公司),配套 Triage MeterPro 荧光免疫分析仪(美国 Alere San Diego 公司),测定血浆 BNP 浓度。

3. 诊断标准和相关定义:(1)右心室收缩功能不全二维超声判断标准:① TAPSE < 16mm;② s′ < 10cm/s;③RVFAC <35%,满足以上任何 1 项提示右心室收缩功能不全;右心室舒张功能不全判定标准:E/E′ >6,提示右心室舒张功能不全[4]。以上 4 项超声指标测量结果任何 1 项指标阳性则可判断为二维超声结果阳性。(2)6MWT 判断心功能不全标准[10]:6MWT≥350m 为轻度;250m <6MWT <349m 为中度;150m <6MWT <249m 为重度;6MWT <149m 为极重度。(3)MMRC 呼吸困难评分标准及分级[8]:0 分为轻度只在剧烈活动时感到呼吸困难;1 分为在快走或上缓坡时感到呼吸困难;2 分为由于呼吸困难比同龄人走的慢或者以自己的速度在平地上行走时需要停下来呼吸;3 分为在平地上步行 100m 或数分钟后需要停下来呼吸;4 分为明显的呼吸困难而不能离开房屋或者换衣服时也感到气短。分级:1 分为中度,2 分为重度,3 ~4 分为极重度。(4)BNP 判断心功能不全

标准：根据2008中西方BNP专家共识[11]，依据BNP（pg/ml）临界值，将心力衰竭划分为0～3级，BNP＜25pg/ml为0级；25pg/ml≤BNP＜100pg/ml为1级；100pg/ml≤BNP＜400pg/ml为2级；BNP≥400pg/ml为3级。以上述实验指标作为右心功能不全发生风险的预测因子，参照文献[4,8,10,11]，右心功能不全评价各指标赋分标准见表1。二维超声心动图4项试验指标任一项结果阳性赋1分，阴性赋0分，分值越高，右心功能改变越显著；BNP赋分0～3分，分值越高，心功能不全程度越重；6MWT赋分0～4分，分值越高，提示6分钟步行距离越短，运动能力越差；MMRC赋分0～4分，分数越高，呼吸困难越重。依据赋分值及评价标准，建立一个分值范围为0～15分的量表，计算四分位数，确定AECOPD患者发生右心功能不全的风险等级，共分为4级，分数越高，右心功能不全风险分级越高。

表1　右心功能评价各指标赋分标准

项目	0分	1分	2分	3分	4分
TAPSE(mm)≥16	＜16	–	–	–	
S′(cm/s)	≥10	＜10	–	–	–
RVFAC(%)	≥35	＜35	–	–	–
E/E′	≤6	＞6	–	–	–
BNP(3分)(pg/ml)	＜25	≥25且＜100	≥100且＜400	≥400	–
6MWT(4分)(m)	≥400	≥350	250～349	150～249	≤149
MMRC*(4分)	0	1	2	3	4

*按照改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表评分评估呼吸困难

4. 统计学方法：采用SPSS 19.0统计学软件建立数据库。正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组比较采用独立样本t检验；非正态分布的计量资料用中位数（P25～P75）表示，组间比较用秩和检验。计数资料用频数和率表示，不同测定方法的比较采用配对χ^2检验。依据各指标判断标准，构建右心功能不全的多维分级评分，并计算各指标评价右心功能不全的敏感度、特异性、ROC曲线下面积，验证其对AECOPD患者发生右心功能不全的风险的诊断效果。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　　果

1. 二维超声心动图及其他各试验指标：TAPSE为5～24（15.38±4.58）mm，S′为6～23（12.77±3.13）cm/s，E/E′为1.15～7.60（3.96±1.53），RVFAC为22%～80%（50%±10%），以4项超声测量结果任何1项阳性为判断标准，则二维超声结果全阴性155例（62.2%），阳性者94例（37.8%），其中1项阳性者52例，2项阳性者26例，3项阳性者13例，4项阳性者3例。

2. 其他各试验指标：BNP为5～472（70.12±96.546）pg/ml，6MWT为100～450（317.87±79.57）m，MMRC为0～4（1.74±0.78）分。

3. AECOPD患者右心功能不全的多维分级风险评分的构建：二维超声心动图结果阳性率（37.80%）与BNP（58.63%）、6MWT（82.73%）、MMRC（94.78%）判定AECOPD患者发生右心功能不全的阳性率比较，差异有统计学意义（BNP：$\chi^2=33.800$，$P<0.01$；6MWT：$\chi^2=110.035$，$P<0.01$；MMRC：$\chi^2=143.00$，$P<0.01$）。右心功能不全的多维分级评分结果：1级0～2分，共66（26.6%）例；2级3～5分，共85（34.0%）例；3级6～7分，共54（21.7%）例；4级8～15分，共44（17.7%）例。

4. AECOPD患者右心功能不全的多维分级风险评分及单一方法对右心功能不全风险评估的受试者工作特征（ROC）曲线下面积（AUC）比较结果：多维分级风险评分、BNP、MMRC、6MWT评价AECOPD患者右心功能不全的ROC曲线下面积（AUC）分别为0.942（95% CI：0.912～0.972）、0.770（95% CI：0.708～0.831）、0.790（95% CI：0.734～0.846）、0.818（95% CI：0.766～0.869），差异有统计学意义（$P<0.01$，图1）。

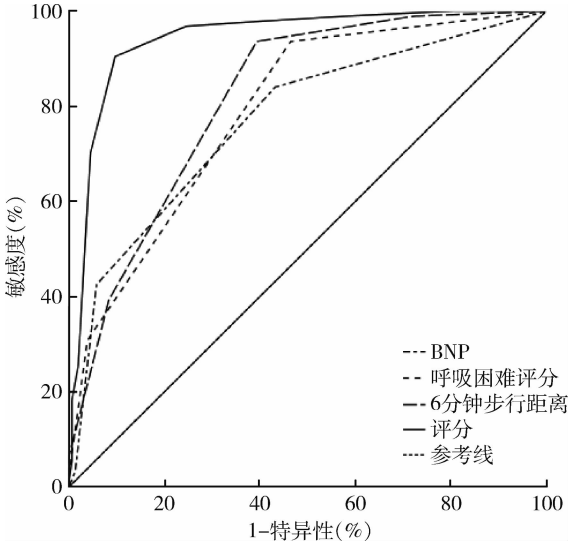


图1　各单一方法及多维分级风险评分对AECOPD患者右心功能不全风险评估的ROC曲线

讨　　论

COPD是全球重要的致残性和致死性疾病之一，其具有较高的发生率和病死率，严重影响患者的生存

质量[2,12]。COPD 除了影响呼吸系统,还能导致全身炎性反应,最终导致呼吸衰竭和肺源性心脏病,引起死亡[13]。近年来 COPD 导致的右心室功能不全已得到广泛研究和证实,右心衰竭被认为是 COPD 患者致残、致死的共同途径。因此,早期准确地评价 COPD 患者右心功能改变对防止病情进展为慢性肺源性心脏病有重要临床价值和临床意义。

目前研究认为 COPD 患者肺功能的严重程度并不能反映出肺动脉压高低及右心功能情况,大多数 COPD 患者虽然仅有肺动脉轻度升高,但只要发生肺动脉高压,右心功能减退,就可以使 COPD 预后及病死率加倍恶化,一旦发生慢性肺源性心脏病,其右心结构的改变及功能的减退不可逆[14]。Hilde 等[15]研究报道,COPD 患者右心功能改变可能发生在肺血管病变的早期进程中。相关研究发现,COPD 患者普遍存在亚临床右心功能不全,这使得 COPD 患者心血管疾病发生率和病死率增加 2 ~ 3 倍,并与疾病严重程度相关[16~19]。随着检测手段的改进,复杂心肺交互作用已被识别,右心室功能在循环中的意义越来越受到重视。目前右心漂浮导管是右心功能的评估"金标准",因其为有创操作检查,且并发症较多,极大限制了其临床应用。

目前 COPD 患者右心功能评价多为单一指标,并不能准确系统评估 COPD 患者右心功能改变,且临床应用缺乏统一标准,到目前为止,仍没有一个单一指标能够获得广泛接受。因此临床上迫切需要建立一个联合评价 COPD 患者右心功能不全的评估表,能够早期评价 COPD 患者右心功能不全的发生,并指导临床进行病情判定及干预性治疗。因此,本研究通过从右心结构、运动耐力、症状评估、心功能不全程度多维角度,构建 COPD 患者右心功能不全的多维分级风险评分,并验证其用于 COPD 患者右心功能不全风险评估的效果,是否优于单一指标。

根据相关研究报道,AECOPD 患者血浆 BNP 水平明显高于稳定期 COPD 患者,提示急性加重期患者可能存在更明显心功能改变[20]。因此本研究以笔者医院住院的 249 例 AECOPD 患者为研究对象,参照 2010 年美国超声协会制定《成人右心功能评价指南》,以二维超声作为主要判断标准,通过测定入组 AECOPD 患者二维超声心动图、BNP、6MWT、MMRC 各指标,分别对 AECOPD 患者右心收缩及舒张功能进行评价[4]。结果显示,以二维超声心动图为判断标准,各单一指标判断 AECOPD 患者发生右心功能不全发生阳性率之间比较,差异有统计学意义,提示各单一方法从不同角度对 AECOPD 患者发生右心功能不全的诊断效果存在差异,推测原因可能是 AECOPD 患者右心功能不全的发生与右心结构改变、心肺交互影响等多种因素有关,单一方法判断存在较大个体差异性。本研究从多维角度(右心结构改变、运动耐力、症状评估和心功能不全程度)构建右心功能不全的多维分级风险评分表,并对 AECOPD 患者右心功能不全发生风险进行预测,结果显示,多维分级风险评分表预测右心功能不全发生的准确性较 BNP、6MWT、MMRC 高,ROC 曲线下面积 0.942(95% CI:0.912 ~ 0.972),这提示多维分级风险评分表能够较好系统地预测 AECOPD 患者右心功能不全发生风险,并且优于当前所使用的 BNP、6MWT、MMRC,从而弥补了单一方法的局限性。

综上所述,本研究构建的 AECOPD 患者右心功能不全的多维分级评分,能够系统地评估 AECOPD 右心功能不全风险,从而在一定程度上弥补了目前单一方法的不足,其诊断效力优于单一指标,且临床应用方便,有助于早期进行病情评估、治疗干预及预后判断。本研究存在一定局限性,因右心漂浮导管为有创操作检查,并发症较多,故未能设立右心漂浮导管对右心功能评价的对照研究,因此尚需扩大样本量,进一步验证其临床应用的诊断效力,并在基层医院推广应用。

参考文献

1 Singh D, Agusti A, Anzueto A, *et al*. Global strategy for the diagnosis, manag - ement, and prevention of chronic obstructive lung disease: the gold science committee report 2019[J]. Eur Respir J, 2019, 53(5):1900164

2 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, *et al*. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary[J]. Arch Bronconeumol, 2017, 53(7): 411 - 412

3 Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease[J]. Transl Res, 2013, 162(4): 237 - 251

4 Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, *et al*. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the american of echocardiography[J]. J Am Soe Echocardiogr, 2010, 23(7): 685 - 713

5 Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, *et al*. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD[J]. Eur Respir J, 2012, 39(1): 51 - 58

6 Nagaya N, Nishikind T, Okano, *et al*. Plasma natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(1): 202 - 208

(下转第 79 页)

duction disturbances in association with low – level lead exposure (the Normative Aging Study)[J]. Am J Cardiol,1998, 82(5):594 – 596
12 刘颖, 李文鹏, 胡定海. 某铜冶炼厂 448 名铅作业人员职业健康检查结果[J]. 职业与健康, 2017, 33(6):737 – 739
13 杨晓, 冯斌, 贾强,等. 铅及其化合物心血管毒性研究进展[J]. 中国职业医学, 2017, 44(1):103 – 107
14 Ying XL, Gao ZY, Yan J, *et al*. Sources, symptoms and characteristics of childhood lead poisoning: experience from a lead specialty clinic in China[J]. Clini Toxicol, 2017, 56(6):1 – 7
15 Téllez – Rojo MM, Bautista – Arredondo LF, Richardson V, *et al*. Lead poisoning and marginalization in newborns of Morelos, Mexico [J]. Salud Publica De Mexico, 2017, 59(3):218 – 226
16 Hauptman M, Bruccoleri R, Woolf AD. An update on childhood lead poisoning[J]. Clin Pediat Emerg Med, 2017, 18(3):181 – 192
17 刘梦思, 刘云, 刘海文,等. 维生素 C、E 对铅中毒大鼠心脏活动的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(1):56 – 58
18 Jacobs DE. Lead poisoning: focusing on the fix[J]. J Public Health Manage Prac JPHMP, 2016, 22(4):326 – 330
19 Gao YF, Zhang QJ, Yu Z, *et al*. miR – 142 suppresses proliferation and induces apoptosis of osteosarcoma cells by upregulating Rb[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1):733 – 740
20 Liu D. Effects of procyanidin on cardiomyocyte apoptosis after myocardial ischemia reperfusion in rats[J]. Bmc Cardiovasc Disord, 2018, 18(1):35
21 Jia L, Wang L, Liu W, *et al*. Fluvastatin inhibits cardiomyocyte apoptosis after myocardial infarction through Toll pathway[J]. Exp Therapeut Med, 2018, 16(2):1350 – 1354
22 童海东, 陈骅, 戴如冰. 葛根素对重度烧伤后心肌组织损伤和炎性反应影响的研究[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(2):172 – 176
23 Peng X, Chen K, Chen J, *et al*. Aflatoxin B1 affects apoptosis and expression of Bax, Bcl – 2, and caspase – 3 in thymus and bursa of fabricius in broiler chickens[J]. Environ Toxicol, 2016, 31(9): 1113 – 1120
24 夏明红, 胡春光, 吴陈欢. 瑞舒伐他汀对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡及胱天蛋白酶 – 3 基因表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018,2:134 – 136

(收稿日期:2019 – 01 – 29)
(修回日期:2019 – 04 – 08)

(上接第 73 页)

7 Caminiti G, Cardaci V, Conti V, *et al*. Right ventricular systolic dysfunction is related to exercise intolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2015, 35(1): 70 – 74
8 Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea [J]. Chest, 1988,93(3):580 – 586
9 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255 – 264
10 Zugck C, Krüger C, Dürr S, *et al*. Is the 6 – minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? [J]. Eur Heart J, 2000, 21(7): 540 – 549
11 胡大一, 刘梅颜, 吴寸草, 等. 2008 中西方 BNP 专家共识[J]. 中国医药导刊, 2009, 11(10): 1628 – 1637
12 Watz H, Mailander C, Baier M, *et al*. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomized, placebo – controlled, crossover study (The MOVE Study) [J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(6): 95 – 104
13 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, *et al*. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(5): 1256 – 1276
14 Barberà JA, Blanco I, Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management[J]. Drugs, 2009, 69(9): 1153 – 1171
15 Hilde JM, Skjorten I, Grotta OJ, *et al*. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension [J]. J AM Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1103 – 1111
16 Freixa X, Portillo K, Pare C, *et al*. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission[J]. Eur Respir J, 2013, 41(4): 784 – 791
17 Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, *et al*. Sub – clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD[J]. Respir Med, 2010, 104(8): 1171 – 1178
18 Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD[J]. Chest, 2005, 128(4): 2640 – 2646
19 Curkendall, SM, Lanes S, de Luise C, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes[J]. Eur J Epidemiol, 2006, 21(11): 803 – 813
20 Nishimura K, Nishimura T, Onishi K, *et al*. Changes in plasma levels of B – type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9(2): 155 – 162

(收稿日期:2019 – 07 – 23)
(修回日期:2019 – 09 – 13)