

N-末端脑钠肽前体对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者住院死亡的预测价值

胡国平, 李玉群, 吴泽龙, 梁伟强, 魏立平

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81670042); 广东省医学科学技术研究基金项目(编号:A2016265)

作者单位: 510150 广东, 广州医科大学附属第三医院呼吸内科

作者简介: 胡国平(1973-), 男, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 慢性阻塞性肺疾病的基础与临床研究。E-mail: hgpzg@126.com

[摘要] **目的** 探讨 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)在慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)预后评估中的价值。**方法** 收集广州医科大学附属第三医院呼吸内科收治的检测有 NT-proBNP 的 AECOPD 患者 193 例的临床资料。根据患者出院时的存活状态分为存活组和死亡组, 通过绘制受试者特征曲线(ROC 曲线)计算确定患者住院死亡的 NT-proBNP 的界值及敏感度、特异度。通过单因素分析和 Logistic 回归分析来确定患者住院死亡的危险因素。**结果** 193 例患者中, 存活 173 例, 死亡 20 例, 病死率为 10.4%。死亡组 NT-proBNP 为 $(7\ 040 \pm 10\ 150)$ pg/ml, 高于存活组的 $(2\ 147 \pm 4\ 774)$ pg/ml, $P < 0.001$ 。ROC 曲线显示确定患者住院死亡的 NT-proBNP 值为 $1\ 249.5$ pg/ml, 曲线下面积为 0.804 (95% $CI = 0.730 \sim 0.879$), 其敏感度为 80.0%, 特异度为 71.1%。单因素分析显示血清尿素氮 > 7.14 mmol/L、白细胞计数 $\geq 10 \times 10^9/L$ 、NT-proBNP $\geq 1\ 249.5$ pg/ml、慢性心功能不全合并症、全血中性粒细胞比例 $\geq 80\%$ 以及患者体重指数(BMI)降低是患者住院死亡的危险因素。Logistic 回归分析显示 NT-proBNP $\geq 1\ 249.5$ pg/ml ($OR = 7.68, 95\% CI = 1.72 \sim 34.38$)、慢性心功能不全合并症 ($OR = 3.96, 95\% CI = 1.02 \sim 15.40$)、全血中性粒细胞比例 $\geq 80\%$ ($OR = 21.47, 95\% CI = 2.42 \sim 190.40$) 是患者住院死亡的危险因素; 而患者 BMI 增加是住院死亡的保护性因素 ($OR = 0.2, 95\% CI = 0.06 \sim 0.63$)。**结论** NT-proBNP 升高是 AECOPD 患者住院死亡独立危险因素。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; N-末端脑钠肽前体; 死亡; 预后

[中图分类号] R 563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)09-0833-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.09.01

Prediction value of NT-proBNP for the mortality of the inpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease HU Guo-ping, LI Yu-qun, WU Ze-long, et al. Department of Respiratory Medicine, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong 510150, China

[Abstract] **Objective** To investigate the prediction value of N-terminal pro-brain natriuretic protein(NT-proBNP) for the mortality of the inpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **Methods** The clinic data of 193 AECOPD patients whose values of NT-proBNP had been examined were collected. All the patients were divided into the survival group and the death group according to the survival status at the time of discharge from the hospital. A receiver-operator-curve(ROC) analysis was used to determine the level of NT-proBNP that discriminated survivors from non-survivors. Univariate analysis and multiple logistic regression analyses were used to identify the risk factors of in-hospital mortality. **Results** During the patients' hospitalization, 20 cases died and 173 cases survived. The death group had a higher level of NT-proBNP than the survival group [$(7\ 040 \pm 10\ 150)$ pg/ml vs $(2\ 147 \pm 4\ 774)$ pg/ml, $P < 0.001$]. The area under the ROC curve for the NT-proBNP prediction of death was 0.804 (95% $CI: 0.730 \sim 0.879$). The value of NT-proBNP discriminating survivors from non-survivors was $1\ 249.5$ pg/ml, with a sensitivity being 80.0% and a specificity being 71.1%. Univariate analysis showed that blood urea nitrogen (BUN) > 7.14 mmol/L, blood cell (WBC) $\geq 10 \times 10^9/L$, NT-proBNP $\geq 1\ 249.5$ pg/ml, the proportion of neutrophils(N%) $\geq 80\%$, body mass index(BMI) and the comorbidity of chronic heart failure were the risk factors of in-hospital mortality. Multiple logistic regression analysis showed that N% $> 80\%$ ($OR = 21.47, 95\% CI = 2.42 \sim$

190.40), NT-proBNP > 1 249.5 pg/ml ($OR = 7.68$, 95% $CI = 1.72 \sim 34.38$) and heart failure ($OR = 3.96$, 95% $CI = 1.02 \sim 15.40$) were the independent risk factors of in-hospital mortality of AECOPD, and that increasing BMI was a protective factor of in-hospital mortality of AECOPD. **Conclusion** The elevated level of NT-proBNP is a strongly independent risk factor of mortality in the AECOPD inpatients.

[**Key words**] Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD); N-terminal pro-brain natriuretic protein (NT-proBNP); Mortality; Prognosis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的呼吸系统疾病, 其患病人数多、病死率高、经济负担重。而 COPD 急性加重 (AECOPD) 对患者的长期预后有影响并与患者住院死亡密切相关^[1,2]。心血管系统疾病是 COPD 患者最常见的合并症, 其对疾病的预后有重要的影响^[2,3]。B 型脑钠肽 (BNP) 主要在心室的心肌组织中产生, 具有舒张血管、利钠、利尿、降低肺循环及周围循环血管张力、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统与抗利尿激素等作用。N 末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP) 是由 BNP 原前体在内切酶作用下裂解而成。有研究报道 BNP 和 NT-proBNP 可能对判断患者的预后有指导意义^[4~6], 但是还需进一步证实, 本研究旨在探讨 NT-proBNP 在 AECOPD 患者住院死亡评估中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2013-01 ~ 2016-05 于广州医科大学附属第三医院住院治疗, 且于入院 24 h 之内检测有 B 型脑钠肽的 AECOPD 患者 193 例。其中男 106 例, 女 87 例; 根据出院时的生存状况分为两组, 存活组 173 例, 男 94 例, 女 79 例, 平均年龄 (76.4 ± 9.2) 岁; 死亡组 20 例, 男 12 例, 女 8 例, 平均年龄 (79.9 ± 8.2) 岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

1.2 纳入和排除标准 入选病例均符合中华医学

会《慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治指南》并按指南建议予以治疗^[7]。排除标准: (1) 存在间质性肺疾病、肺癌等其他肺部疾病; (2) 非因 COPD 急性加重住院的患者; (3) 无肺功能资料者。

1.3 方法 于患者入院时收集一般资料, 包括性别、年龄、体重指数 (BMI)、病史、吸烟史、合并症及一年内的肺功能等; 24 h 内行以下实验室检查: NT-proBNP、血常规, 血清肾功能及动脉血气分析等, 并记录患者出院时的生存状态等。应用 NT-proBNP 试剂盒 (瑞士 Roche 公司生产), 采用电化学发光双抗体夹心免疫法测定 NT-proBNP 的浓度, 所用实验指标均由广州医科大学附属第三医院检验中心进行检测。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 通过绘制受试者特征曲线 (ROC 曲线) 计算确定患者住院死亡的 NT-proBNP 的界值及敏感度、特异度, 通过单因素分析和 Logistic 回归分析来确定患者住院死亡的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活组与死亡组实验室检查结果比较 与存活组相比, 死亡组 NT-proBNP 水平、心力衰竭合并率、白细胞计数、中性粒细胞比例及尿素氮 (BUN) 升高, BMI 降低 ($P < 0.05$); 而其他指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基本情况及实验室指标比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	吸烟		恶性肿瘤		高血压		慢性心功能不全		冠心病		肾功能损害		白细胞 (×10 ⁹ /L)	中性百分比 (%)	红细胞 (×10 ¹² /L)	
		男	女		否	曾经	是	无	有	无	有	无	有	无	有	无				有
存活组	173	94	79	76.4±9.2	47	95	31	163	10	79	94	46	127	118	55	154	19	9.4±4.3	75.1±12.3	4.34±0.66
死亡组	20	12	8	79.9±8.2	8	9	3	17	3	8	12	7	13	12	8	15	5	11.9±5.0	88.6±5.7	4.28±0.90
<i>F</i> / <i>χ</i> ²	—	0.232		2.605	1.450		2.426		0.232		12.462		0.549		3.235		6.005		23.162	0.139
<i>P</i>	—	0.813		0.108	0.414		0.119		0.630		0.000		0.459		0.072		0.015		0.000	0.710

组 别	例数	血红蛋白 (g/L)	NT-proBNP (pg/ml)	肌酐 (μmmol/L)	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	pH	%FEV1	BMI (kg/m ²)	BUN (mmol/L)
存活组	173	128.1±19.1	2147±4774	92.1±39.8	48.5±33.9	91.9±53.6	7.38±0.06	52.0±20.9	21.88±3.67	6.41±3.01
死亡组	20	120.6±29.0	7040±10150	83.9±34.0	52.8±21.1	82.1±29.5	7.39±0.09	49.2±16.7	19.04±2.85	8.49±4.09
<i>F</i> / <i>χ</i> ²	—	2.366	13.949	0.001	0.640	0.299	0.144	0.450	11.148	7.942
<i>P</i>	—	0.126	0.000	<0.001	0.425	0.585	0.705	0.450	0.001	0.005

注: PaCO₂ (二氧化碳分压); PaO₂ (氧分压); %FEV1 (第一秒用力呼气量的百分预计值)

2.2 AECOPD 患者住院死亡的 NT-BNP 水平和受试者的特征曲线 AECOPD 患者住院死亡的 NT-BNP 水平受试者特征,曲线下面积为 0.804,95% 可信区间为 0.730~0.879;预测 AECOPD 患者住院死亡的 NT-proBNP 水平为 1 249.5 pg/ml,其敏感度为 80.0%,特异度为 71.1%,其中 NT-proBNP 水平≥1 249.5 pg/ml 的患者 66 例,<1 249.5 pg/ml 的患者 127 例。见图 1。

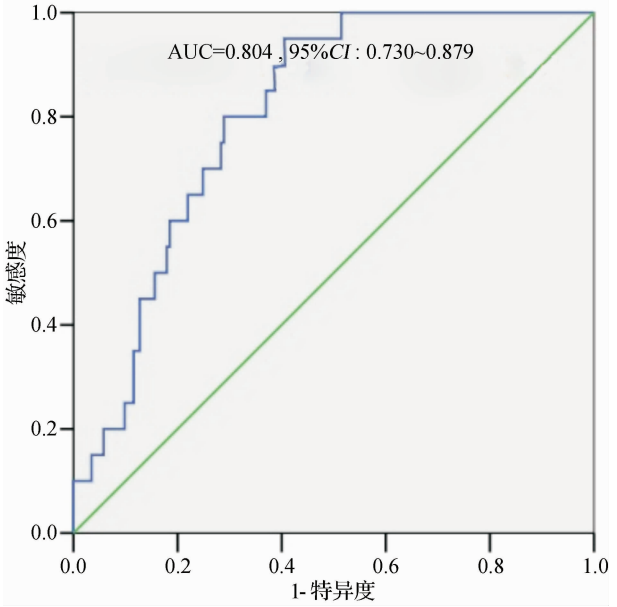


图 1 AECOPD 患者住院死亡的 NT-proBNP 水平和受试者特征曲线图

2.3 AECOPD 患者住院死亡危险因素的单因素分析 研究显示,血清 BUN >7.14 mmol/L,白细胞计数≥10×10⁹/L,NT-proBNP≥1 249.5 pg/ml,慢性心功能不全合并症,全血中性粒细胞比例≥80% 是患者住院死亡的危险因素,BMI 增加是患者住院死亡的保护性因素;患者的年龄、性别、吸烟状态,是否存在肺外肿瘤、冠心病、高血压及肾功能损害及血气分析结果与患者住院死亡无关。见表 2。

表 2 AECOPD 患者住院死亡危险因素的
单因素分析结果[n(%)]

因 素	例数	存活例数	死亡例数	RR	P
年龄(岁)					0.321
~59	10	9(90.0)	1(10.0)	1	
60~69	33	32(97.0)	1(3.0)	0.28 (0.02~4.95)	
70~79	81	74(91.4)	7(8.6)	0.85 (0.09~7.73)	
80~89	59	50(84.7)	9(15.3)	1.62 (0.18~14.40)	
≥90	10	8(80.0)	2(20.0)	2.25 (0.17~29.77)	

续表 2					
因 素	例数	存活例数	死亡例数	RR	P
BMI(kg/m ²)					0.001
~17.9	38	28(73.7)	10(26.3)	1	
18~23.9	105	96(91.4)	9(8.6)	0.26 (0.10~0.71)	
24~	50	49(98.0)	1(2.0)	0.06 (0.01~0.47)	
pH					0.618
≥7.35	153	138(90.2)	15(9.8)	1	
~7.35	40	35(87.5)	5(12.5)	1.31 (0.45~3.86)	
PaCO ₂ (mmHg)					0.073
<50 mmHg	139	128(92.1)	11(7.9)	1	
≥50 mmHg	54	45(83.3)	9(16.7)	2.33 (0.91~5.98)	
PaO ₂ (mmHg)					0.056
≥60	170	155(91.2)	15(8.8)	1	
<60	23	18(78.3)	5(21.7)	2.87 (0.93~8.83)	
BUN(mmol/L)					0.012
~7.14	134	125(93.3)	9(6.7)	1	
7.14~	59	48(81.4)	11(18.6)	3.18 (1.24~8.16)	
NT-ProBNP(pg/ml)					0.000
<1 249.5 mg/L	127	123(96.9)	4(3.1)	1	
≥1 249.5 mg/L	66	50(75.8)	16(24.2)	5.49 (3.24~9.32)	
% FEV					0.269
80~	18	18(100.0)	0(0.0)		
50~80	76	66(86.8)	10(13.2)	1	
30~50	75	66(88.0)	9(12.0)	0.90 (0.34~2.36)	
~30	24	23(95.8)	1(4.2)	0.29 (0.04~2.37)	
白细胞(×10 ⁹ /L)					0.033
<10×10 ⁹ /L	128	119(93.0)	9(7.0)	1	
≥10×10 ⁹ /L	66	54(83.1)	11(16.9)	2.69 (1.54~6.88)	
中性粒细胞比值					0.000
<80	106	105(99.1)	1(0.9)	1	
≥80	87	68(78.2)	19(21.8)	29.34 (3.84~224.2)	

2.4 AECOPD 患者住院死亡危险因素的多元因素分析 将 AECOPD 患者住院死亡危险因素的多元因素分析中 P<0.05 的因素全部纳入 Logistic 回归分析,结果显示 NT-proBNP≥1 249.5 pg/ml(OR=7.68,95%CI=1.72~34.38),慢性心功能不全合并症(OR=3.96,95%CI=1.02~15.40),全血中性粒细胞比例≥80%(OR=21.47,95%CI=2.42~190.40)是患者住院死亡的危险因素;而患者 BMI 增加是患者住院死亡的保护性因素(OR=0.2,95%CI=0.06~0.63);患者入院时是否存在低氧血症、二氧化碳潴留、BUN 是否>7.14 mmol/L 及白细胞是否≥10×10⁹/L 与患者住院死亡无关(P>0.05)。见表 3。

表 3 AECOPD 患者住院死亡危险因素的 Logistic 回归分析结果

因 素	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
						Lower	Upper
BMI	-1.611	0.582	7.667	0.006	0.20	0.064	0.625
充血性心力衰竭(有)	1.375	0.694	3.929	0.047	3.96	1.02	15.40
白细胞计数($10\times10^9/L$)	-0.284	0.649	0.192	0.662	0.75	0.21	2.68
BUN($>70.14\text{ mmol/L}$)	0.218	0.740	0.087	0.768	1.24	0.29	5.299
NT-proBNP($\geq 1\,249.5\text{ pg/ml}$)	2.039	0.764	7.115	0.008	7.68	1.72	34.38
中性粒细胞百分比($\geq 80\%$)	3.066	1.114	7.582	0.006	21.47	2.42	190.40
PaO ₂ ($<60\text{ mmHg}$)	1.180	0.800	2.178	0.140	3.26	0.68	15.60
PCO ₂ ($\geq 50\text{ mmHg}$)	0.227	0.629	0.131	0.718	1.26	0.37	4.31
肾功能损害(有)	-0.235	0.920	0.065	0.799	0.79	0.13	4.796
Constant	-5.270	1.322	15.888	0.000	0.01		

3 讨论

3.1 NT-proBNP 的半衰期长,稳定性好,是公认的心力衰竭血浆标志物^[8,9]。已有多项研究显示,NT-proBNP 是心肌梗死、心功能衰竭及肺动脉高压等疾病预后的独立危险因素,而心血管疾病是慢阻肺患者常见的合并症^[8,10~13]。BNP、NT-proBNP 在 AECOPD 预后评估中的作用日益受到重视^[14~16]。Chang 等^[15]的研究显示 NT-proBNP 升高是 AECOPD 患者短期和长期死亡强有力的预测因子。Stamm 等^[16]研究显示 NT-proBNP 升高是吸烟患者死亡的独立预测因子。Gale 等^[17]研究显示 NT-proBNP 升高是 AECOPD 患者远期死亡的预测因素。国内陆秋霞等^[18]报道 NT-proBNP 高于正常值是 AECOPD 患者 30 d 内死亡的危险因素。本研究收集 193 例 AECOPD 患者的临床资料,发现 NT-proBNP 水平 $\geq 1\,249.5\text{ pg/ml}$ 的 AECOPD 患者更容易在住院期间死亡($OR=7.68$, $95\%CI=1.72\sim 34.38$),其敏感度为 80.0%,特异度为 71.1%。已有多项研究显示,NT-proBNP 是心肌梗死、心功能衰竭及肺动脉高压等疾病预后的独立危险因素,而心血管疾病是 COPD 患者常见的合并症。本研究控制合并缺血性心脏病及心功能衰竭等危险因素后,Logistic 回归显示 NT-proBNP 仍是 AECOPD 患者死亡的独立危险因素。

3.2 本研究也显示 BMI 升高是 AECOPD 患者住院死亡的保护性因素。我们的研究与既往的研究是相似的。Yang 等^[19]的一项长期随访研究发现 BMI 升高是 COPD 患者的死亡的保护性因素。Cao 等^[20]meta 分析显示,与正常 BMI 相比,低 BMI 的患者病死率更高,而肥胖和超重(高 BMI)的患者其病死率是低的。慢性心功能衰竭是 COPD 的常见合并症^[2],

既往有研究显示,合并有慢性心功能衰竭是 COPD 患者长期死亡的独立危险因素^[21]。本研究也显示,合并有心功能衰竭的 COPD 患者,其预后更差。本研究与既往研究结果相似。全血中性粒细胞比例 $\geq 80\%$ 是 AECOPD 患者住院死亡的危险因素。AECOPD 的诱因包括细菌感染/病毒感染/空气污染等。血中性细胞比例增高,意味着本次急性加重是由细菌感染所致,因此也意味着由细菌感染所诱导的急性加重,其预后更差。我们的研究间接证实合并有肺炎的 AECOPD 患者其预后更差^[22,23]。本研究也存在一定的局限性:(1)本研究是一个单中心研究,样本量较少,可能存在选择偏倚的可能。(2)尽管是按照指南给每一例患者进行治疗,但是每一例患者的治疗措施是存在差异的,因此可能存在干预偏倚的可能。

综上所述,NT-proBNP 对 AECOPD 患者住院死亡具有一定的评估价值,对于 NT-proBNP $\geq 1\,249.5\text{ pg/ml}$ 的 AECOPD 患者,其住院死亡的风险较 $<1\,249.5\text{ pg/ml}$ 的患者明显升高,是预测 AECOPD 患者住院死亡的独立危险因素。

参考文献

- 1 Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Cri Care Med, 1998,157(5 Pt 1):1418 - 1422.
- 2 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary[J]. Respirology, 2017,22(3): 575 - 601.
- 3 Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease[J]. Transl Res,2013,162(4):237 - 251.
- 4 Høiseth AD, Omland T, Hagve TA, et al. NT-proBNP independently

- predicts long term mortality after acute exacerbation of COPD-a prospective cohort study[J]. *Respir Res*, 2012,13:97.
- 5 Medina AM, Marteles MS, Sáiz EB, et al. Prognostic utility of NT-proBNP in acute exacerbations of chronic pulmonary diseases[J]. *Eur J Intern Med*, 2011,22(2):167-171.
- 6 Sánchez-Martel M, Molina Medina A, Bermejo Saiz E, et al. Prognostic value of NT-proBNP in chronic pulmonary disease exacerbation[J]. *Med Clin (Barc)*, 2010,135(10):441-446.
- 7 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(草案)[J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(22):1681-1691.
- 8 Scrutinio D, Passantino A, Guida P, et al. Relationship among body mass index, NT-proBNP, and mortality in decompensated chronic heart failure[J]. *Heart Lung*, 2017,46(3):172-177.
- 9 Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, et al. NT-proBNP and Its Correlation with In-Hospital Mortality in the Very Elderly without an Admission Diagnosis of Heart Failure[J]. *PloS One*, 2016,11(4):e0153759.
- 10 Teplyakov AT, Pyshnikova EY, Andriyanova AV, et al. Myocardial and Arterial Stiffness Important Determinant of NT-ProBNP at Development of Heart Failure in Survivors of Myocardial Infarction[J]. *Kardiologia*, 2016, 56(4):42-48.
- 11 Cheng H, Fan WZ, Wang SC, et al. Prognostic utility of combination of NT-proBNP with high sensitive cTn I in patients with heart failure: Results from retrospective study in an emergency department[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2016, 76(5):361-367.
- 12 Gan CT, McCann GP, Marcus JT, et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(6):1190-1194.
- 13 Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, et al. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Med*, 2007, 101(1):69-75.
- 14 Shannon P, Pennacchio LA, Houseweart MK, et al. Neuropathological changes in a mouse model of progressive myoclonus epilepsy; cystatin B deficiency and Unverricht-Lundborg disease[J]. *J Neuro-pathol Exp Neurol*, 2002,61(12):1085-1091.
- 15 Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2011,66(9):764-768.
- 16 Stamm JA, Belloli EA, Zhang Y, et al. Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with mortality in tobacco smokers independent of airflow obstruction[J]. *PloS One*, 2011,6(11):e27416.
- 17 Gale CP, White JE, Hunter A, et al. Predicting mortality and hospital admission in patients with COPD: significance of NT pro-BNP, clinical and echocardiographic assessment[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2011, 12(9):613-618.
- 18 陆秋霞,陈希,吴晓,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 NT-proBNP 水平与预后的关系[J]. *临床荟萃*, 2015,30(11):1265-1268.
- 19 Yang H, Xiang P, Zhang E, et al. Is hypercapnia associated with poor prognosis in chronic obstructive pulmonary disease? A long-term follow-up cohort study[J]. *BMJ Open*, 2015,5(12):e008909.
- 20 Cao C, Wang R, Wang J, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. *PloS One*, 2012,7(8):e43892.
- 21 Testa G, Cacciatore F, Bianco A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017. [Epub ahead of print]
- 22 Lu Z, Cheng Y, Tu X, et al. Community-acquired pneumonia and survival of critically ill acute exacerbation of COPD patients in respiratory intensive care units[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016,11:1867-1872.
- 23 Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Main K, et al. Mortality in Patients Admitted for Concurrent COPD Exacerbation and Pneumonia[J]. *COPD*, 2017,14(1):23-29.

[收稿日期 2017-04-24][本文编辑 黄晓红]

《中国临床新医学》杂志作者在线投稿说明

1 在浏览器中输入 www.zglcxyzz.com;或通过浏览器搜索“中国临床新医学”,点击具有“官网”认证标识的《中国临床新医学》官方网站,进入主页的“作者在线投稿”。

2 进行网站注册,申请成为《中国临床新医学》杂志的作者(新用户请牢记注册邮箱帐号和密码,忘记密码时可通过填写的邮箱索取密码)。

3 进入投稿系统,点击菜单栏中的【提交新稿】,按照投稿要求填写完善相关内容。

4 点击“完成”,投稿成功。

5 投稿成功后,系统会自动将相关投稿信息回复至作者所注册邮箱,作者根据相关提示尽快完成后续的相关内容和步骤。

6 作者投稿后可在系统中进行稿件处理状态查询、与编辑部编辑在线沟通及稿件退修的修改补充等。

另外,本刊继续接收电子邮箱投稿,E-mail:zglcxyzz@163.com。