

引用格式:王 景,朱述阳,朱洁晨,等.血清超敏C反应蛋白/白蛋白比值预测慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者早期再入院的临床价值[J].科学技术与工程,2019,19(17):128-132

Wang Jing, Zhu Shuyang, Zhu Jiechen, et al. Assessment of early readmission for the serum hypersensitive c-reactive protein/albumin ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease combined with respiratory failure[J]. Science Technology and Engineering, 2019, 19(17): 128-132

医药、卫生

血清超敏C反应蛋白/白蛋白比值预测慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者早期再入院的临床价值

王 景 朱述阳* 朱洁晨 卞 宏
(徐州医科大学附属医院呼吸内科,徐州 221000)

摘 要 为探讨血清超敏C反应蛋白/白蛋白比值(hypersensitive C-reactive protein/albumin ratio, HCAR)预测慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)合并呼吸衰竭患者早期再入院的临床价值。选择徐州医科大学附属医院2016年9月~2017年9月收治的192例AECOPD伴呼吸衰竭患者为研究对象。记录所有患者入院时人口学资料、动脉血气分析、血常规[白细胞计数(leukocyte count, WBC)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)]、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白蛋白(albumin, ALB),并计算超敏C反应蛋白与白蛋白比值(HCAR)。出院第30 d对其电话或门诊随访,根据30 d内急性加重再入院情况分为再入院组和未再入院组。比较两组基线资料;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析HCAR预测AECOPD伴呼吸衰竭患者早期再入院的临床价值;多因素logistic回归分析各指标与早期再入院的关系。结果表明再入院组患者的HCAR、hs-CRP、NLR高于未再入院组,ALB低于未再入院组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。HCAR的ROC曲线下面积(AUC)为0.796,高于ALB、hs-CRP、NLR,分别为0.786、0.773、0.640,当HCAR取截断值0.9时,预测早期再入院的敏感性为65.8%,特异性为88.6%。多因素logistic回归分析显示排除其他混杂因素后HCAR是AECOPD伴呼吸衰竭患者早期再入院的危险因素($P<0.001$)。可见HCAR升高可作为预测AECOPD合并呼吸衰竭患者早期再入院潜在的血清标记物。

关键词 慢性阻塞性肺疾病 急性加重 超敏C反应蛋白/白蛋白比值 早期再入院

中图分类号 R563.3; **文献标志码** B

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,是一种严重危害人类健康的常见病和多发病,2016年全球疾病负担数据显示,慢阻肺已成为中国第三大死亡原因^[1]。慢阻肺急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是影响疾病预后的主要事件。重度急性加重患者可合并急性呼吸衰竭需要住院治疗,且随后再入院风险增加。早期再入院(≤ 30 d)不仅加重了COPD的经济负担,也使死亡风险大大增加^[2]。因此,明确AECOPD合并呼吸衰竭患者早期再入院的危险因素具有重要的临床意义。

既往研究^[3-5]发现年龄、经济收入、既往住院史、共患疾病、呼吸困难程度等因素可影响AECOPD患者早期再入院。但这些研究大多集中于不可更改的人口因素和共患疾病。近年来,血清超敏C反应蛋白/白蛋白比值(hypersensitive C-reactive protein/albumin ratio, HCAR)升高成为脓毒症以及危重症患者不良预后的独立危险因素^[6,7]。慢阻肺急性加重伴呼吸衰竭作为一种危重症,早期再入院是其预后不良的表现。通过随访住院AECOPD伴呼吸衰竭患者出院后30 d内急性加重再入院情况,旨在探讨血清HCAR与AECOPD伴呼吸衰竭患者早期再入院的关系,评估HCAR预测早期再入院的临床价值。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

记录2016年9月~2017年9月徐州医科大学附

2019年1月11日收到
第一作者简介:王 景,女,汉族,江苏徐州人,硕士研究生。E-mail: 1937174876@qq.com。
*通信作者简介:朱述阳,男,汉族,江苏徐州人,硕士,主任医师。E-mail: XYFYZSY@163.com。

属医院呼吸内科收治的 AECOPD 伴呼吸衰竭患者的临床资料并进行随访。COPD 诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球策略》^[8];呼吸衰竭动脉血气分析标准为未吸氧状态下动脉血氧分压低于 60 mmHg,伴或不伴二氧化碳分压 > 50 mmHg^[9]。排除合并恶性肿瘤、肝肾功能衰竭、心功能不全以及医院内死亡病例。所有患者住院期间依据指南予以相应的药物及呼吸支持治疗^[8]。本研究符合医学伦理学标准,通过我院医学伦理委员会批准,并获得患者或家属的知情同意。

1.2 研究方法

(1)记录患者一般资料,包括年龄、性别、身高、体重、合并症、住院天数等;入院时血气分析结果;次日凌晨 8 ~ 9 点空腹血常规、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白蛋白(albumin, ALB)等;并计算 HCAR、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR),以及出院时 FEV1(forced expiratory volume in 1 second)占预计值的百分比(FEV1% pred)。

(2)患者出院后第 30 d 对其进行电话或门诊随访。

(3)分组:根据出院后 30 d 内急性加重再入院情况分为再入院组(38 例)和未再入院组(154 例)。

1.3 仪器及部分实验室参考值范围

hs-CRP 测定:韩国艾克美 JS2000 全自动样本处理系统;ALB 测定:德国罗氏 cobas8000 全自动生化(免疫)分析仪;血常规测定:日本希斯美康 XE—5000 全自动血液分析仪;血气分析:GEM Premier 3000 全自动血气分析仪;肺功能测定:德国耶格公

司 MS Diffusion 肺功能。实验室参考值范围:hs-CRP:0 ~ 5 mg·g⁻¹,ALB:40 ~ 55 g·L⁻¹。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用频数表示,计量资料服从正态分布采用均数 ± 标准差表示,不服从正态分布采用中位数(25 百分位数,75 百分位数)表示。两组间一般临床资料及实验室指标比较,计数资料采用卡方检验或 *F* 检验,计量资料服从正态分布采用 *t* 检验,不服从正态分布采用 Mann-Whitney U 检验。通过受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标预测 AECOPD 合并呼吸衰竭患者早期再入院的能力。单因素 logistic 回归分析各指标和早期再入院之间的关系,其中 *P* < 0.1 的指标进入多因素 logistic 回归分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般临床资料及实验室指标的比较

排除随访期间因其他原因死亡患者 3 例,共纳入 192 例 AECOPD 伴呼吸衰竭患者,其中再入院组 38 例(19.79%),男 29 例,女 9 例,平均年龄(73.63 ± 8.86)岁;未再入院组 154 例,男 109 例,女 45 例,平均年龄(71.54 ± 8.48)岁;两组患者间年龄、性别、体重指数、糖尿病、高血压、住院时间、高碳酸血症、高嗜酸性粒细胞、气流受限程度比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。而 HCAR、hs-CRP、ALB、NLR、白细胞计数(leukocyte count, WBC)比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 两组一般资料及实验室指标的比较
Table 1 Baseline clinical and laboratory characteristics of the study subjects

项目	再入院组(38 例)	未再入院组(154 例)	<i>P</i> 值
年龄/岁	73.63 ± 8.86	71.536 ± 8.48	0.145
男性[例(占比/%)]	29(76.32)	109(70.78)	0.492
体重指/(kg·m ⁻²)	22.27 ± 3.97	23.59 ± 4.50	0.263
糖尿病/例(占比/%)	4(10.53)	20(12.99)	0.791
高血压/例(占比/%)	7(18.42)	37(24.03)	0.462
高碳酸血症 ^a /例(占比/%)	30(78.95)	112(72.73)	0.434
WBC > 10 × 10 ⁹ L ⁻¹ /例(占比/%)	16(42.11)	31(20.13)	0.005
高嗜酸性粒细胞 ^b /例(占比/%)	2(5.26)	12(7.79)	0.741
NLR	7.40(4.14 ~ 10)	4.41(3.21 ~ 6.86)	0.008
超敏 C 反应蛋/(mg·L ⁻¹)	63.9(11.6 ~ 128.5)	7.64(3.31 ~ 24.6)	<0.001
白蛋白/(g·L ⁻¹)	33.22 ± 5.47	38.61 ± 4.95	<0.001
HCAR/(mg·g ⁻¹)	2.25 ± 1.90	0.86 ± 1.94	<0.001
FEV1% pred	33.6(26.6 ~ 42.11)	38.3(30.35 ~ 45.75)	0.356
住院天数	11.37 ± 5.57	9.58 ± 3.58	0.067

注:WBC 为白细胞计数;NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值;HCAR 为超敏 C 反应蛋白/白蛋白比值;FEV1% pre 为吸入支气管扩张剂后第一秒用力呼气容积占预计值的百分比;a 为高碳酸血症定为未吸氧状态下动脉血 PaCO₂ > 50 mmHg;b 为高嗜酸性粒细胞定义为外周血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 200 cells/μL 和(或) ≥ 2% 总白细胞数量。

2.2 各指标评估 AECOPD 伴呼吸衰竭患者早期再入院的价值

ROC 曲线分析结果显示,HCAR、hs-CRP、ALB、NLR 对 AECOPD 伴呼吸衰竭患者早期再入院具有一定的评估价值($P<0.01$)。其中 HCAR 的曲线下面积(AUC)最大($AUC=0.796$),ALB、hs-CRP、NLR 的曲线下面积分别为 0.786、0.773、0.640。当 HCAR 截断值为 0.9 时,其约登指数最大,预测患者早期再入院的敏感度为 0.658,特异性为 0.886,见表 2。

表 2 各指标曲线下面积及截断值

Table 2 The AUC and cut-off values of each index

项目	曲线下面积	P 值	截断值	敏感度	特异性
HCAR	0.796	<0.001	0.90	0.658	0.886
hs-CRP	0.773	<0.001	33.10	0.658	0.779
ALB	0.786	<0.001	37.35	0.584	0.868
NLR	0.640	0.008	5.36	0.711	0.623

注:hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白;ALB 为白蛋白。

2.3 不同 HCAR 水平组之间各指标的差异

以 HCAR = 0.9 为界将患者分为 HCAR > 0.9 组与 HCAR ≤ 0.9 组,比较两组间一般资料及各指标的差异。结果显示早期再入院率、年龄、高碳酸血

症、WBC、NLR、住院天数差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 单因素和多因素 logistic 回归分析

单因素 logistic 回归分析显示,高水平 HCAR、NLR、hs-CRP、WBC 和低水平 ALB 是早期再入院的危险因素。进一步多因素 logistic 回归分析显示 HCAR 升高、ALB 下降是早期再入院的独立危险因素。血清 HCAR 水平升高的 AECOPD 伴呼吸衰竭患者早期再入院的风险增加。见表 4。

3 讨论

慢阻肺急性加重是慢阻肺疾病进展的主要原因,导致患者肺功能下降,生活质量降低,住院率和再住院率增加,死亡率增加^[10,11]。合并急性呼吸衰竭的 AECOPD 患者往往需要住院治疗,其再次急性加重风险明显高于急性加重未住院患者,死亡风险也随之增加。因此,临床上需重视 AECOPD 伴呼吸衰竭患者,尽早识别影响其反复急性加重再入院的危险因素。文献[8]指出过去一年中急性加重次数是急性加重频率的最佳预测指标,然而,在中国,大多数患者对急性加重症状的认识不足,存在部分急性加重未向医生报告。且患者选择住院治疗通常是

表 3 HCAR > 0.9 组与 HCAR ≤ 0.9 组各指标比较

Table 3 Difference of index between the HCAR > 0.9 and HCAR ≤ 0.9

项目	HCAR > 0.9 组 (n = 58)	HCAR ≤ 0.9 组 (n = 134)	P 值
再入院/例(占比/%)	25(43.1)	13(9.7)	<0.001
年龄/岁	74.83 ± 7.53	70.51 ± 8.70	0.001
男性/例(占比/%)	42(72.4)	96(71.6)	0.913
糖尿病/例(占比/%)	10(17.2)	14(10.4)	0.191
高血压/例(占比/%)	12(20.7)	32(23.9)	0.629
高碳酸血症 ^a /例(占比/%)	34(58.6)	108(80.6)	0.001
WBC > 10(10 ⁹ L ⁻¹ /例(占比/%)	16(42.11)	31(20.13)	0.005
高嗜酸性粒细胞 ^b /例(占比/%)	2(3.4)	12(9.0)	0.235
NLR	8.33(5.50 ~ 14.03)	4.14(3.17 ~ 5.78)	<0.001
FEV1 % pre	33.90(21.4 ~ 42.11)	38.3(31.00 ~ 45.76)	0.101
住院天数	10.88 ± 4.64	9.53 ± 3.78	0.036

表 4 单因素和多因素 logistic 回归分析

Table 4 Univariate and multivariate logistic regression analysis

项目	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
男性	1.33	0.58 ~ 3.03	0.50	—	—	—
年龄 > 65 岁	1.06	0.45 ~ 2.53	0.89	—	—	—
高碳酸血症	1.41	0.60 ~ 3.31	0.435	—	—	—
WBC > 10 × 10 ⁹ L ⁻¹	2.89	1.36 ~ 6.14	<0.001	—	—	—
NLR > 5.36	4.06	1.88 ~ 8.80	<0.001	—	—	—
hs-CRP	6.79	3.14 ~ 14.67	<0.001	—	—	—
ALB < 35 g · L ⁻¹	9.28	3.44 ~ 25.07	<0.001	6.73	2.41 ~ 18.80	<0.001
HCAR > 0.9	7.05	3.26 ~ 15.27	<0.001	5.03	2.23 ~ 11.37	<0.001
住院天数 > 10 d	1.60	0.79 ~ 3.28	0.195	—	—	—

由于呼吸系统症状逐渐加重,严重影响其生活或工作,尽管其之前可能出现过急性加重,但并未引起患者的重视。此外,气流受限的严重程度和急性加重频率明显相关^[12]。但对于急性加重首次住院的患者往往缺乏有效的肺功能检查结果。因此,单纯依靠急性加重史或肺功能水平来评估 AECOPD 伴呼吸衰竭患者的早期再入院并不完全可靠,易受患者主观因素和自我报告结果影响。

慢阻肺急性加重多由呼吸道病毒感染诱发,细菌感染及环境因素也能诱发和/或加重急性加重^[8]。血清 hs-CRP 作为常见的系统性炎症标记物,在感染诱发的 AECOPD 患者中迅速增加。与既往研究不同,一项研究发现^[13]入院时血清 CRP 水平与呼吸道病毒检出率密切相关,而非细菌。与非病毒感染引起的急性加重相比,病毒感染引起的急性加重患者呼吸系统症状更重,持续时间更长,住院率及再住院率更高。本研究以 HCAR 截断值为界分组,发现 HCAR 高水平组患者年龄更大,更易发生高碳酸血症,住院时间更长,提示该群体患者病情更重,疾病负担更大,与既往研究结果^[14,15]一致。此外,全身炎症反应的存在可能增加心血管疾病等共患疾病发生风险,也可导致再入院率增加。血清 ALB 也是一种急性期反应物,在炎症情况下,肝脏优先合成 CRP,降低 ALB 水平。另外,ALB 水平下降也被认为是营养不良的可靠指标,也可提示患者免疫功能受损,使患者更容易诱发呼吸道感染甚至真菌等机会性感染,导致病情反复加重。既往研究^[16]发现与体重指数相比,入院时血清 ALB 水平预测 AECOPD 伴呼吸衰竭患者早期再入院的能力更强,这可能与短期内蛋白质消耗有关。本研究通过多因素 logistic 回归分析发现,血清 HCAR 升高和 ALB 下降均是 AECOPD 合并呼吸衰竭患者早期再入院的独立危险因素。但 ROC 分析显示 HCAR 作为联合指标,较单独检测 ALB、hs-CRP 具有更大的曲线下面积,提示血清 HCAR 预测早期再入院的能力较单一指标更强。

4 结论

综上所述,血清 HCAR 作为联合指标能够同时反映 COPD 患者的全身炎症反应水平、营养状况以及免疫功能,较单一指标能够更好地评估 AECOPD 伴呼吸衰竭患者早期再入院。且 HCAR 在临床中获取方便,可推广。该研究也存在一些不足,尽管尽量控制其他影响早期再入院的因素,但不可否认,并不能排除所有因素。其次,该研究为单中心的前瞻性观察研究,还需进一步多中心、大样本研究以明确

HCAR 预测早期再入院的临床价值。

参 考 文 献

1 Wang H, Abajobir A A, Abate K H, et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970 ~ 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. Lancet, 2017, 390 (10100): 1084-1150

2 Shah T, Press V G, Huisingh-Scheetz M, et al. COPD readmissions: addressing COPD in the era of value-based health care [J]. Chest, 2016, 150(4): 916-926

3 Steer J, Norman E M, Afolabi O A, et al. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD [J]. Thorax, 2012, 67(2): 117-121

4 Nantsupawat T, Limsuwat C. Factors affecting chronic obstructive pulmonary disease early rehospitalization [J]. Chronic Respiratory Disease, 2012, 9(2): 93-98

5 Jacobs D M, Noyes K, Zhao J, et al. Early hospital readmissions after an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the nationwide readmissions database [J]. Annals of the American Thoracic Society, 2018, 15(7): 837-845

6 Kim M H, Ahn J Y, Song J E, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy [J]. PloS One, 2015, 10(7): e0132109

7 Oh T K, Song I A. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: a retrospective analysis [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 14977

8 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD [EB/OL]. (2016-11-16) [2019-1-11]. <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

9 葛均波,徐永健,王 辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:135-149

Ge Junbo, Xu Yongjian, Wang Chen. Internal medicines[M]. 9th ed. Beijing: The People's Medical Publishing House, 2018:135-149

10 Wedzicha J A, Seemungal T A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention [J]. Lancet, 2007,370(9589): 786-796

11 Seemungal T A, Donaldson G C, Paul E A, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998, 157(5): 1418-1422

12 Mullerova H, Maselli D J, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: Risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort [J]. Chest, 2015, 147(4): 999-1007

13 Clark T W, Medina M J, Batham S, et al. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD [J]. European Respiratory Journal, 2015, 45(1): 76-86

14 Welte T, Miravittles M. Viral, bacterial or both? Regardless, we need to treat infection in COPD [J]. European Respiratory Journal, 2014, 44(1): 11-13

15 Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations

and stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2001, 164(9): 1618-1623

16 Chen R, Xing L, You C. Prediction of prognosis in chronic obstructive

tive pulmonary disease patients with respiratory failure: a comparison of three nutritional assessment methods [J]. European Journal of Internal Medicine, 2018, 57: 70-75

Assessment of Early Readmission for the Serum Hypersensitive C-reactive Protein/Albumin Ratio in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Respiratory Failure

WANG Jing, ZHU Shu-yang^{*}, ZHU Jie-chen, BIAN Hong

(Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

[**Abstract**] In order to assess the value of hypersensitive C-reactive protein/albumin ratio (HCAR) for early readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) combined with respiratory failure. A total of 192 AECOPD patients combined with respiratory failure enrolled in the Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were selected as the research subjects from September 2016 to September 2017. Demographic datas, arterial blood gas, blood routine test [hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), albumin (ALB), leukocyte count (WBC), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)] were recorded on admission. All patients were followed up for 30 days after discharge. According to readmission situation, the patients were divided into readmitted group and Non-readmitted group. Receiver-operating characteristic curve (ROC) was plotted for evaluating the value of HCAR on the early readmission. Multivariable logistic regressions analysis assessed the value of the index in predicting early readmission. The results show that HCAR, hs-CRP, NLR in the readmitted patients are significantly higher than those in the Non-readmitted patients, while ALB is significantly lower than those of the Non-readmitted patients, ($P < 0.05$). It is shown by ROC curve that the area under the ROC curve (AUC) of HCAR is 0.796, the result is higher than ALB, hs-CRP, NLR (0.786, 0.773, 0.640, respectively). When the cut-off value of HCAR is 0.9, the sensitivity is 65.8%, and the specificity is 88.6%. HCAR is a significant predictor of early readmission in the Multivariate logistic regression analysis, ($P < 0.001$). It is concluded that elevated HCAR may serve as a potential serum marker for early readmission in patients with AECOPD combined with respiratory failure.

[**Key words**] chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation hypersensitive C-reactive protein/albumin ratio early readmission