

AECOPD 住院患者 3 个月内再住院相关风险评估模型的建立



扫码阅读电子版

李文娟 周宇麒 杨海玲 刘玉颖 王娜娜 郑文争 张天托

中山大学附属第三医院呼吸内科, 广州 510630

通信作者: 张天托, Email: zhtituli@163.com

【摘要】 目的 回顾分析慢性阻塞性肺病急性加重 (AECOPD) 住院患者 3 个月内再住院治疗的危险因素, 加强对患者临床特征的认识, 并建立风险评估模型评估其短期再住院风险。**方法** 回顾性分析 2007 年 1 月至 2013 年 10 月中山大学附属第三医院呼吸内科 AECOPD 住院患者的临床资料, 按照出院后 3 个月内是否再住院将患者分为两组, 采用 SPSS 软件分析两组在人口学、临床症状、体征、实验室检查等方面的差异, 寻找患者再入院危险因素及建立 logistic 风险评估预测模型。**结果** 纳入的患者中 3 个月内再住院组 90 例, 未再住院组 493 例, 统计学分析发现年龄、合并房颤、肺炎性病变、高碳酸血症、主肺动脉直径大小, 体温升高等指标是 AECOPD 患者 3 个月内再住院的独立危险因素, 并建立 logistics 预测模型, 获得 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院的风险预测方程。该模型 ROC 曲线下面积为 0.694 (95% CI: 0.655~0.732), 最佳截断值 $P=0.2075$ 时, 模型敏感度为 0.511, 特异度为 0.826。**结论** 本研究分析了与 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院相关的临床危险因素, 并建立其风险评估模型, 为评估此类患者预后和提供干预措施提供临床依据。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 再住院; 风险评估模型

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.05.007

Evaluating model of re-hospitalization risk of AECOPD patients with in three months

Li Wenjuan, Zhou Yuqi, Yang Hailing, Liu Yuying, Wang Nana, Zheng Wenzeng, Zhang Tiantuo

Department of Respiratory Medicine, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Zhang Tiantuo, Email: zhtituli@163.com

【Abstract】 Objective To analyze retrospectively the risk factors of AECOPD patients re-hospitalization in three months, strengthen the knowledge of clinical characteristics of these patients and build a risk evaluating model to assess short-term re-hospitalization risk of them. **Methods** Retrospective analysis of 583 AECOPD patients in Respiratory Department of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University from January 2007 to October 2013. Grouping these patients into two groups according to re-hospitalization within three months after discharge. SPSS was used to analyse the differences of demographic data, symptoms, physical examination, blood and functional test in order to find risk factors of re-hospitalizaion and build a model to evaluate the risk. **Results** There were 90 patients experienced re-hospitalization within three months after discharge, and 493 patients without re-hospitalization within three months. Six independent risk factors were related to re-hospitalization of AECOPD patients, such as age grade, atrial fibrillation, signs of inflammation of pneumonia, hypercapnia, diameter of main pulmonary artery and fever. Based on these factors, we get the model of calculating the risk of AECOPD patients re-hospitalization within three months through Logistic regression analysis. The area under curve is 0.694(95% CI :0.655-0.732), the best cutoff value of P is 0.2075, with a sensitivity of 0.511 and a specificity of 0.826. **Conclusions** We got some clinical factors and a risk evaluating model that are related to re-hospitalization of AECOPD in-patients within three months after discharge, carrying

out intervening derfections to improve their prognosis.

【Key words】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Re-hospitalization; Risk assessment model

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.05.007

COPD 患者急性加重可增加住院次数和住院时间,加重患者的治疗负担,且成为患者肺功能不可逆下降的重要原因,严重影响患者的生活质量^[1]。在美国慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 住院患者出院后,约 20% 会在 30 d 内再次住院^[2]。我国 AECOPD 住院患者的再入院率也很高,但是缺乏对再入院率的相关研究。本文以 2007 年中国慢性阻塞性肺疾病诊治指南为参考,对中山大学附属第三医院的 AECOPD 住院患者进行回顾性分析,研究探讨 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院相关临床特点及危险因素,logistic 回归分析建立 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院风险的评估模型,从而为患者住院期间有针对性的进行治疗干预提供病情评价依据。

1 对象及方法

1.1 数据来源 根据入选标准,在中山大学附属第三医院病案管理系统收集 2007 年 1 月至 2013 年 10 月于中山医院呼吸内科 AECOPD 住院患者。将临床指标录入 Excel 软件建立病例数据库,数据由两名医生确认。

1.2 入选标准 (1) 年龄 ≥ 40 岁; (2) 在本院呼吸内科住院,根据病史记录符合 2007 年中国慢性阻塞性肺疾病诊治指南^[3] 的诊断,能够进行随诊、电话随访的患者; (3) 病历书写规范,临床资料齐备; (4) 对于多次住院的病例,本研究选择其 2010 年之后的第一次住院情况进行记录。

1.3 排除标准 (1) 年龄 < 40 岁; (2) 持续住院超过 1 个月或死亡的患者; (3) 无法电话联系随诊的患者; (4) 病历书写不规范,临床资料缺乏。

1.4 结局指标 (1) 3 个月内未再住院:自入院起 1 个月内好转,出院 3 个月内未因 AECOPD 再住院; (2) 3 个月内再住院:1 个月内好转出院后,3 个月内再次以 AECOPD 住院。

1.5 研究指标 流行病学资料、个人史、合并疾病、临床表现、胸部 CT 扫描检查和肺功能检查。血清学检查指标:血常规、血清白蛋白含量、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、ESR、D-二聚体、血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib)、甘油三酯、血清肌酐、血气分析等。

1.6 指标收集方法及评估标准 高分辨胸部 CT (HRCT) 采用 GE Light-speed 多排螺旋 CT 机,扫描参数:120 kv, 300 mAs, 层厚 1.25 mm, 螺距 0.625, 利用 PACS 软件,在纵隔窗上独立观察 CT 图像,窗位 35 HU,窗宽 300 HU。在主肺动脉和右肺动脉同时出现的 CT 横轴位图像上测量主肺动脉和升主动脉直径^[4]。

1.7 研究方法 将研究对象分为出院后 3 个月内未再住院组及 3 个月内再住院组,分析患者的流行病学资料、症状、体征、实验室检查结果等临床特征与 3 个月内再住院的相关性。

1.8 统计学分析 通过 SPSS 20.0 分析各指标在 3 个月内是否再住院的组间差异。连续性变量符合正态分布且方差齐时,用 *t* 检验,方差不齐时用校正 *t* 检验,非正态分布时用秩和 Mann-whitney *U* 检验分析;二分类变量用卡方或 Fisher 精确概率检验;有序分类变量用秩和 Mann-whitney *U* 检验分析。 $P < 0.05$ 者列为候选指标。logistic 回归分析,建立 AECOPD 住院患者再住院风险评估模型;对以上候选指标进行二元 logistic 回归排查混杂因素后作为 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院的独立危险因素,以 3 个月内再住院为因变量,采用进入法进行多元 Logistic 回归分析,获得 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院的发生率计算方程。ROC 曲线评估该模型对 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院发生率的评估效能:以发生率 *P* 值对 AECOPD 住院患者是否 3 个月内再住院作 ROC 曲线,计算 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC)、模型最佳截断值、敏感度和特异度。

2 结果

2.1 AECOPD 住院患者的临床特征与 3 个月内再住院的相关分析 研究共纳入 583 例,年龄 (72.8 ± 8.9) 岁,其中男 460 例,年龄 (72.7 ± 9) 岁,女 123 例,年龄 (73.1 ± 8.4) 岁。AECOPD 住院患者 3 个月内再住院者为 90 例,占 15.4%。本研究患者中,有 75 例合并过敏史,占 12.9%;有 401 例患者吸烟,占 71.7%,吸烟指数为 (535.8 ± 599.4) 年支,吸烟年数为 (26 ± 20) 年,每日吸烟支数为 (16 ± 16) 支;有 65 例患者有嗜酒史 (每日超过 50 ml 白酒,超过 1 年) 占

11.1%。AECOPD 住院患者的临床特征与 3 个月内再住院的相关分析筛选出的候选指标见表 1。

2.2 建立 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院风险评估模型 对本研究中 AECOPD 住院患者二元 logistic 回归排查混杂因素后, 选取是否合并心房颤动、年龄、CT 肺炎改变、PaCO₂、CT 主肺动脉直径、入院时体温 6 个指标作为 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院的独立危险因素, 以 3 个月内再住院为因变量, 采用进入法进行多元 logistic 回归分析, 获得 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院的发生率计算方程: P 为 AECOPD 住院患者再住院的发生率, β_n 为系数 (β_n 值见表 3), X_n 为纳入指标。

表 3 结果显示: 本研究中 AECOPD 住院患者合并心房颤动后 3 个月内再住院风险增加 1.56 倍 ($P=0.07$), OR 为 2.56, OR 置信区间为 0.92~7.08; 年龄分层每增加一级, 风险增加 0.66 倍; CT 出现肺炎改变再住院的风险增加 3.73 倍; PaCO₂ 每增加 1 级, 风险增加 0.25 倍; 主肺动脉直径每增加 1 级, 其再住院的风险增加 0.35 倍; 体温每增加 1 级, 其 3 个月内再住院的风险增加 0.41 倍; 无以上任何危险因素的 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院发生的可能性为 0.00。

由以上 β_n 值得出评估本研究中 AECOPD 住院患者再住院的发生率计算方程为: $I = -6.08 + 0.94X_1 + 0.51X_2 + 1.55X_3 + 0.22X_4 + 0.30X_5 + 0.34X_6$, $P = \frac{1}{1 + \exp(-I)}$, 其中, X_1-X_6 所代表的指标及赋值见表 3。

表 3 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院评估模型中 β_n 值列表

危险因素	β	P 值	Exp (β)	95% CI EXP (β)
心房颤动	0.94	0.07	2.56	0.92~7.08
年龄分层	0.51	0.01	1.66	1.12~2.47
肺部炎症改变	1.55	0.01	4.73	1.38~16.23
高碳酸血症	0.22	0.09	1.25	0.90~2.19
主肺动脉直径分层	0.30	0.07	1.35	0.98~1.87
体温分级	0.34	0.05	1.41	1.01~1.97
常量	-6.08	0.00	0.00	

2.3 ROC 曲线评估该模型对本研究中 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院发生率的评估效能 以 P 值对本研究的 AECOPD 住院患者人群是否 3 个月内再住院作 ROC 曲线, 计算 AUC、模型最佳截断值及敏感度和特异度。AECOPD 住院患者 3 个月内再住院发生率 P 值越大, 则其 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院的发生率越高 (图 1)。该模型的 AUC 为 0.694, 95% CI 为 0.655~0.732, P 值

表 1 AECOPD 患者在 3 个月内是否再住院组的组间比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	恶性肿瘤 [例 (%)]		心房颤动 [例 (%)]		呼吸困难时间 (年, $\bar{x} \pm s$)	双下肢水肿 [例 (%)]	
			有	无	有	无		有	无
再住院组	90	75.7±7.3	21(23.3)	69(76.7)	13(14.4)	77(85.6)	13.0±12.3	18(20.0)	72(80.0)
未再住院组	493	72.3±9.0	59(12.0)	434(88.0)	25(5.1)	468(94.9)	9.7±10.5	57(11.6)	436(88.4)
总体		72.8±8.9(72.1~73.5)	80(13.7)	503(86.3)	38(6.5)	545(93.5)	10.1±10.8(9.0~11.2)	75(12.9)	508(87.1)
P 值		0.000	0.004		0.001		0.004	0.003	

组别	例数	入院体温 (°C, $\bar{x} \pm s$)	住院天数 (d, $\bar{x} \pm s$)	主动脉直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	主肺动脉直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	HGB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)
再住院组	90	37.7±1.1	18.3±8.3	3.6±0.4	2.9±0.5	113.1±19.5	36.1±3.9
未再住院组	493	37.5±0.8	13.0±8.4	3.5±0.4	2.8±0.5	120.8±19.0	37.5±4.6
总体		37.5±0.8	13.8±11.8	3.5±0.4	2.8±0.5	119.5±19.3	37.3±4.5
P 值		0.004	0.000	0.003	0.000	0.003	0.001

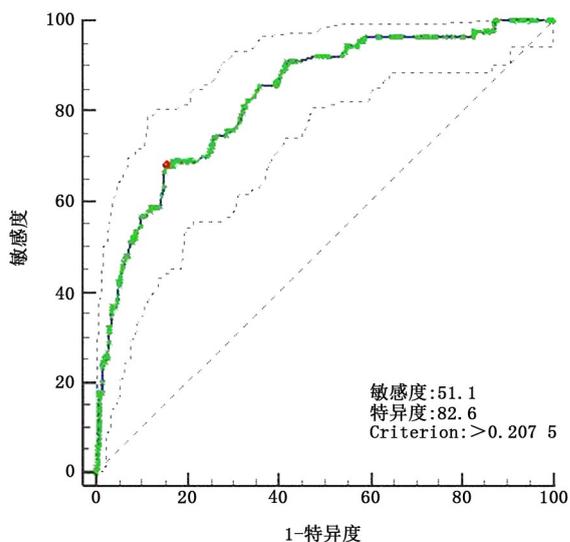
注: AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重; HGB 为血常规血红蛋白浓度; ALB 为血清白蛋白浓度; PaCO₂ 为动脉血气分析二氧化碳分压

表 2 评估模型中各变量的指标及赋值

指标	赋值
X_1 : 心房颤动	0: 否, 1: 是
X_2 : 年龄 (岁)	1 (40~50)、2 (51~60)、3 (61~70)、4 (71~80)、5 (81~100);
X_3 : 肺炎改变	0: 否, 1: 是
X_4 : 高碳酸血症 (mmHg)	0 (PaCO ₂ ≤50)、1 (50<PaCO ₂ <80)、2 (PaCO ₂ ≥80)
X_5 : 主肺动脉直径 (cm)	1 (<2.4=2 (2.5~2.8)、3 (2.9~3.2)、4 (>3.2)
X_6 : 入院时体温 (°C)	0 (<37.3=, 1 (37.3~38.0)、2 (38.1~39.0)、3 (39.0~41.0)、4 (>41.0)

注: 1 mmHg=0.133 kPa

取最佳截断值0.207 5时,模型敏感度为0.511,特异度为0.826。这意味着对于AECOPD住院患者3个月内再住院的6个独立危险因素,代入该发生率计算模型得出AECOPD住院患者3个月内再住院治疗发生率 P 值。



注: Criterion 为最佳诊断标准值

图1 评估模型的ROC曲线

3 讨论

目前关于COPD的研究非常广泛而且深入,包括发病机制、诊断分型及临床治疗等各个方面^[5]。研究发现 FEV_1 不能准确代表COPD患者的症状严重程度、呼吸困难程度、生活质量、急性加重风险、运动能力等情况^[6-8]。但是经过大量的研究,却一直没有在COPD中发现可以替代 FEV_1 的相关指标。尽管AECOPD住院治疗现象普遍并且严重增加了患者的经济和身心负担,大部分的COPD相关研究都主要关注于重要的临床结局(如死亡或再次急性加重),很少有研究关注急性加重反复住院治疗的风险^[9]。

COPD的常见合并症包括心血管疾病、骨骼肌功能障碍、代谢综合征、骨质疏松,抑郁症和肺癌,均可独立影响病死率和住院率^[10]。本研究结果显示合并恶性肿瘤、心房颤动是AECOPD住院患者3个月内再住院治疗的危险因素。Mannino等^[11]、Williams等^[12]研究显示COPD患者心血管合并症与病死率相关。本研究结果表明AECOPD住院患者合并心房颤动时,短期再住院风险明显增加,提示规范化的心房颤动治疗可能会对3个月内再住院率的降低有干预价值。心房颤动是血栓形成的重要危险因素,因此加强对心房颤动的处理有助于预防血栓的发生,从而减少短期再住院的概率。

本研究主要针对AECOPD住院患者是否3个月内再住院治疗的群体进行研究。结果发现患者住院期间的临床特征中:与是否3个月内再住院分组中有统计学差异的指标有:年龄、住院天数、是否合并恶性肿瘤、心房颤动、呼吸困难持续时间、是否有双下肢水肿、入院体温、心脏彩色超声右心房直径、主动脉直径、主肺动脉直径、肺炎性改变、肺占位性病变征象、入院时血常规、 $PaCO_2$ 等指标有助于我们更好地评估再住院风险,同时有助于我们有针对性的加强对患者住院期间的干预管理,如注意筛查肿瘤,注意心房颤动的规范化治疗,减轻患者双下肢水肿,注意患者心脏及大血管的改变及时给予心内科相关治疗措施,合理的补充营养,改善患者的血红蛋白水平和白蛋白水平等。由于目前大多数改善再住院率的临床研究都是研究健康教育、指导、咨询等作用^[2],几乎没有对住院期间的治疗情况如何改善再住院风险的研究,所以本研究的结果为AECOPD住院患者住院期间如何减少短期内再次住院的干预措施提供了方向。通过全面的临床特征分析,可以帮助我们更好地理解个体差异在AECOPD住院患者3个月内再住院风险中的重要作用,实施更个性化的用药方案,向评估、预防、个性化和参与性的目标转移^[13]。

有文献指出, $FEV_1\%pred$ 与COPD患者急性加重住院次数呈负相关($r = -0.3, P = 0.01$)^[14],且 $FEV_1 < 50\%pred$ 是COPD患者急性加重的危险因素^[15-16]。可能由于回顾性肺功能情况受到诸多不可控制的影响:包括技术员的指导过程、患者的认知配合能力等,本研究没有发现肺功能检查结果 $FEV_1\%$ 的情况在患者3个月内是否再住院的组间差异。

对于如何量化临床指标所反映出的AECOPD住院患者3个月内再住院风险的可能性,我们采用了logistic回归分析模型。在本研究中,我们用该方法得到用于量化评估AECOPD住院患者3个月内再住院风险的模型,可以提高对AECOPD住院患者病情评估的准确性,改善预防高风险人群3个月内再住院的医疗措施。

ROC曲线常被用来作为选择最佳判定界值的方法。将模型的发生概率 P 值作为评估模型的指标。以 P 值对AECOPD住院患者是否3个月内再住院作ROC曲线,AUC为0.694, P 值取最佳截断值0.207 5时,模型敏感度为0.511,特异度为0.826。本研究提出的这一模型将有助于简便的量化评估AECOPD住院患者3个月内再住院风险,

从而采取不同级别关注度及治疗措施来科学化管理 AECOPD 住院患者。

根据 GOLD 诊治指南中提出的 COPD 危险分层定义, 住院患者均可归为极高危组。考虑到大部分 AECOPD 住院患者均可好转并长期恢复稳定状态, 这一分层并不能反映 AECOPD 住院患者短期再住院的风险。本研究的模型提供了评估 AECOPD 住院患者 3 个月内再住院风险程度的指标, 易于操作和量化, 但是该模型对于个体化治疗是否必要, 仍需前瞻性病例对照研究来证实。同时, 仍需要更大样本量及前瞻性的研究来进一步完善该模型的纳入指标, 使该模型对 AECOPD 住院患者再住院风险的评估更为准确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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(2014年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.01.001
- [2] Prieto-Centurion V, Markos MA, Ramey NI, et al. Interventions to reduce rehospitalizations following chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a systematic review[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 13(3): 417-424.
- [3] 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(2007年修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 254-261.
- [4] 韩雪, 赵殿江, 肖喜刚. 健康成人主肺动脉-主动脉直径比的多层螺旋 CT 测量[J]. 临床放射学杂志, 2007, 26(1): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9324.2007.01.010.
- [5] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(12): 1128-1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
- [6] Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5): 598-604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843CC.
- [7] Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort[J]. Respir Res, 2010, 11(12): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
- [8] Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(9): 1129-1137. DOI: 10.1164/rccm.201009-1414PP.
- [9] Jacobs DM, Noyes K, Zhao J, et al. Early hospital readmissions following an acute exacerbation of COPD in the nationwide readmissions database[J]. Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(7): 837-845. DOI: 10.1513/Annals.ATS.201712-913oc.
- [10] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Gold executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
- [11] Mannino DM, Davis KJ, Disantostefano RL. Chronic respiratory disease, comorbid cardiovascular disease and mortality in a representative adult US cohort [J]. Respirology, 2013, 18(7): 1083-1088. DOI: 10.1111/resp.12119.
- [12] Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality [J]. Thorax, 2014, 69(8): 718-723. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203151.
- [13] Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms?[J]. Thorax, 2014, 69(1): 72-79. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203602.
- [14] 陈贝贝, 谢俊刚. FEV₁% 预计值与 BODE 指数在 COPD 临床评价中的价值[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2012, 41(2): 230-233. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2012.02.024.
- [15] Cao ZY, Ong KC, Eng P, et al. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors [J]. Respirology, 2006, 11(2): 188-195. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00819.x.
- [16] Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, et al. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease[J]. BMC Med, 2013, 11(12): 181. DOI: 10.1186/1741-7015-11-181.

(收稿日期: 2018-06-18)