



(OSID码)

· 论著 ·

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者出院后 30 d 内再入院的影响因素分析及 Nomogram 模型构建

周寅川¹, 荣蓉¹, 黄祎丹¹, 李业彪²

【摘要】 背景 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种以气道不完全可逆性气流受限为特征的肺部慢性疾病, 与肺部、体循环免疫反应有关。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者出院 30 d 内有继发性加重风险, 再入院治疗可能性大, 是 COPD 患者住院、死亡的主要原因。目的 探讨 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的影响因素并构建 Nomogram 模型, 以为临床诊疗提供参考。方法 选取广东医学院附属厚街医院 2017 年 2 月—2019 年 2 月收治的 286 例 AECOPD 患者作为试验组, 根据患者出院 30 d 内是否再入院治疗分为再入院亚组 ($n=128$) 及未再入院亚组 ($n=286$); 采用相同的纳入与排除标准选取广东省农垦中心医院 2017 年 1 月—2019 年 1 月收治的 128 例 AECOPD 患者作为外部验证组。收集患者入院 24 h 内的临床资料及出院 30 d 内再入院情况。绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 以评估相关变量对 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的佳截断值; 采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的危险因素, 采用 R 版 3.5.2 中的 “rms” 软件包构建预测 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的 Nomogram 模型并进行外部验证, 计算一致性指数 (CI)。结果 再入院亚组患者年龄大于非再入院亚组, 有吸烟史者占比、COPD 评估测试 (CAT) 评分 ≥ 30 分者占比、冠心病发生率、糖尿病发生率、红细胞分布宽度 (RDW)、白细胞计数 (WBC)、红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR) 高于非再入院亚组, 血红蛋白 (Hb)、淋巴细胞与单核细胞比值 (LMR)、白蛋白与球蛋白比值 (AGR) 低于非再入院亚组 ($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, 年龄、Hb、RDW、WBC、ESR、CRP、NLR、PLR、LMR、AGR 预测 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的佳截断值分别为 69 岁、12 g/L、19.7%、 $9 \times 10^9/L$ 、19.9 mm/h、2.2 mg/dl、3.5、146.9、2.7、1.4。多因素 Logistic 回归分析结果显示, CAT 评分 ≥ 30 分、糖尿病、CRP ≥ 2.2 mg/dl、NLR ≥ 3.5 、PLR ≥ 146.9 、AGR <1.4 是 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的独立危险因素 ($P<0.05$)。将 CAT 评分 ≥ 30 分、糖尿病、CRP ≥ 2.2 mg/dl、NLR ≥ 3.5 、PLR ≥ 146.9 、AGR <1.4 作为预测 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的 Nomogram 模型预测因子, 外部验证结果显示, Nomogram 模型预测 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的 CI 为 0.772 [95% CI (0.659, 0.863)]。结论 CAT 评分 ≥ 30 分、糖尿病、CRP ≥ 2.2 mg/dl、NLR ≥ 3.5 、PLR ≥ 146.9 、AGR <1.4 是 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的独立危险因素, 而整合该指标构建 Nomogram 模型对 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院风险的预测效能较好。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 加重期; 炎症; 预后; Nomogram 模型

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.011

周寅川, 荣蓉, 黄祎丹, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者出院后 30 d 内再入院的影响因素分析及 Nomogram 模型构建 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (8): 57-63. [www.syxnf.net]

ZHOU Y C, RONG R, HUANG Y D, et al. Influencing factors and Nomogram model for readmission in AECOPD patients within 30 days after discharge [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (8): 57-63.

Influencing Factors and Nomogram Model for Readmission in AECOPD Patients within 30 Days after Discharge

ZHOU Yinchuan¹, RONG Rong¹, HUANG Yidan¹, LI Yebiao²

1. Department of Respiratory Medicine, Houjie Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan 523900, China

2. Department of Respiratory Medicine, Guangdong Provincial Agricultural Reclamation Central Hospital, Zhanjiang 524002, China

Corresponding author: LI Yebiao, E-mail: ying526yl@163.com

【Abstract】 **Background** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic lung disease characterized by incomplete reversible airway airflow limitation, which is associated with pulmonary and systemic circulatory immune responses. Acute exacerbation of COPD (AECOPD), a major cause of hospitalization and death in COPD patients, is associated with a

基金项目: 湛江市科技计划项目 (170507201681089)

1.523900 广东省东莞市, 广东医学院附属厚街医院呼吸内科 2.524002 广东省湛江市, 广东省农垦中心医院呼吸内科

通信作者: 李业彪, E-mail: ying526yl@163.com

risk of secondary exacerbation within 30 days of discharge and subsequent readmission. **Objective** To investigate the influencing factors of post-discharge 30-day readmission in AECOPD patients to establish a Nomogram model for predicting readmission risk, providing a reference for clinical diagnosis and treatment of this disease. **Methods** Eligible AECOPD patients included 286 who were recruited from Houjie Hospital Affiliated to Guangdong Medical University from February 2017 to February 2019 (experimental group), and 128 from Guangdong Provincial Agricultural Reclamation Central Hospital from January 2017 to January 2019 (validation group). Clinical data of within 24 hours of admission and post-discharge 30-day readmission were collected. By post-discharge 30-day readmission prevalence, experimental group patients were divided into readmission subgroup ($n=128$) and non-readmission subgroup ($n=286$). ROC curve analysis was performed to evaluate the optimal cutoff value of related variables for predicting post-discharge 30-day readmission. The Nomogram model was constructed using readmission risk factors identified by multivariate Logistic regression with rms package of R (version 3.5.2), and was used to predict the post-discharge 30-day readmission in validation group for verification, and consistency index (CI) was calculated. **Results** The readmission subgroup had greater average age, percentages of having a smoking history, and CAT score ≥ 30 , prevalence of coronary heart disease and diabetes, average RDW, WBC, ESR, CRP, NLR, and PLR, but lower average Hb, LMR and AGR than non-readmission subgroup ($P<0.05$). ROC curve analyses revealed that the optimal cutoff values for age, Hb, RDW, WBC, ESR, CRP, NLR, PLR, LMR and AGR in predicting post-discharge 30-day readmission were 69 years old, 12 g/L, 19.7%, $9 \times 10^9/L$, 19.9 mm/h, 2.2 mg/dl, 3.5, 146.9, 2.7 and 1.4, respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that CAT score ≥ 30 , diabetes, CRP ≥ 2.2 mg/dl, NLR ≥ 3.5 , PLR ≥ 146.9 , AGR <1.4 were independent risk factors for post-discharge 30-day readmission of AECOPD patients ($P<0.05$). And these 6 factors were incorporated into the Nomogram model as predictors for AECOPD readmission within 30 days after discharge, and the verification of the model in the validation group showed that the CI for post-discharge 30-day readmission was 0.772 [95%CI (0.659, 0.863)]. **Conclusion** CAT score ≥ 30 , diabetes, CRP ≥ 2.2 mg/dl, NLR ≥ 3.5 , PLR ≥ 146.9 , and AGR <1.4 are independent risk factors for readmission of AECOPD patients within 30 days after discharge. And the Nomogram model constructed by integrating these 6 indicators is effective in predicting the risk of post-discharge 30-day readmission.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Exacerbations; Inflammation; Prognosis; Nomogram model

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气道不完全可逆性气流受限为特征的肺部慢性疾病, 与肺部、体循环及免疫反应有, 是全球慢性病发病、死亡的主要原因之一^[1]。据统计, 2013 年我国 COPD 死亡人数达 910 809 例, 占全球 COPD 病死总人数的 31.1%^[2]。急性加重是 COPD 患者住院、死亡的主要原因^[3-4], 且慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者在出院 30 d 内有继发性加重风险, 存在再入院的可能^[5]。目前炎症反应在 AECOPD 中的潜在作用机制虽尚不完全明确, 但临床常采用白细胞计数 (WBC)^[6]、红细胞沉降率 (ESR)^[7]、C 反应蛋白 (CRP)^[8] 评估 COPD 患者炎症程度。外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值 (LMR) 及白蛋白与球蛋白比值 (AGR) 作为炎症反应标志物常用于评估恶性肿瘤患者预后^[9], 近年临床开始将其用于评估 AECOPD 患者严重程度及预后^[10-12], 但由于缺乏有效的统计学方法而致使炎症反应标志物或炎症因子在 AECOPD 患者中的应用并不充分。Nomogram 模型是通过整合不同变量生成的一个直观评分系统, 可优化个体预测精度, 目前被广泛应用于多种疾病预后的评估^[13-14]。本研究旨在探讨 AECOPD 患者出院 30 d 内

再入院的影响因素, 并构建 Nomogram 模型, 以为临床诊疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象与方法 选取广东医学院附属厚街医院 2017 年 2 月—2019 年 2 月收治的 AECOPD 患者 286 例为试验组, 均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[15] 中的 AECOPD 诊断标准。纳入标准:

(1) 年龄 >18 岁; (2) 急性发作时间 ≤ 72 h; (3) 戒烟至少 1 年以上。排除标准: (1) 因肺结核、支气管扩张等导致肺组织结构严重受损者及合并支气管哮喘者; (2) 合并 COPD 以外肺部炎症性疾病者; (3) 住院期间死亡者; (4) 合并恶性肿瘤者; (5) 近期有手术史、严重肝肾疾病者。根据患者出院 30 d 内是否再入院治疗将试验组分为再入院亚组 ($n=128$) 及未再入院亚组 ($n=286$)。另采用相同的纳入与排除标准选取广东省农垦中心医院 2017 年 1 月—2019 年 1 月收治的 AECOPD 患者 128 例作为外部验证组。本研究经广东医学院附属厚街医院、广东省农垦中心医院医学伦理委员会审核批准, 且患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者入院 24 h 内临床资料及出院 30 d 内再入院情况, 临床资料包括性别、年龄、吸烟史 (每日吸烟 3 支及以上, 且持续时间为 1 年及以上)、COPD 评估测试 (COPD assessment test, CAT) 评分、基础疾病 (包

括冠心病、高血压、脑梗死、糖尿病)、血红蛋白(Hb)、红细胞分布宽度(RDW)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、WBC、ESR、CRP、NLR、PLR、LMR、AGR。其中CAT主要通过评估咳嗽、咳痰、胸闷、睡眠、精力、情绪和活动能力而分析疾病对患者的影响,每项评分为0~5分,CAT评分范围为0~40分。CAT评分越高表明患者疾病越严重^[15]。再入院治疗主要因患者自出院起病情再次恶化,出现呼吸系统症状并恶化连续2 d以上,需入院进行药物干预治疗。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理。计数资料分析以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)以评估相关变量对AECOPD患者出院30 d内再入院的最佳截断值;采用多因素Logistic回归分析AECOPD患者出院30 d内再入院的影响因素,采用R版3.5.2中的“rms”软件包构建预测AECOPD患者出院30 d内再入院的Nomogram模型并进行外部验证,计算一致性指数(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外部验证组与试验组临床资料比较 试验组患者Hb、CRP低于外部验证组,PDW高于外部验证组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者性别、年龄、吸烟史、CAT评分、冠心病发生率、高血压发生率、脑梗死发生率、糖尿病发生率、RDW、MPV、WBC、ESR、NLR、PLR、LMR、AGR及出院30 d再入院率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表1)。

2.2 再入院亚组与非再入院亚组临床资料比较 再入院亚组患者年龄大于非再入院亚组,有吸烟史者占比、CAT评分 ≥ 30 分者占比、冠心病发生率、糖尿病发生率、RDW、WBC、ESR、CRP、NLR、PLR高于非再入院亚组,Hb、LMR、AGR低于非再入院亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者性别、高血压发生率、脑梗死发生率、MPV、PDW比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表2)。

2.3 预测价值 将表2中有统计学差异的计量资料进行二分类转化,ROC曲线结果显示,年龄、Hb、RDW、WBC、ESR、CRP、NLR、PLR、LMR、AGR预测AECOPD患者出院30 d内再入院的曲线下面积(AUC)分别为0.783、0.715、0.690、0.749、0.698、0.729、0.914、0.758、0.690、0.822,最佳截断值分别为69岁、12 g/dl、19.7%、 $9 \times 10^9/L$ 、19.9 mm/h、2.2 mg/dl、3.5、146.9、2.7、1.4(见图1、表3)。

2.4 多因素Logistic回归分析 将表2中有统计学意义的指标作为自变量,是否再入院作为因变量(变量赋值见表4)行多因素Logistic回归分析,结果显示,CAT

表1 外部验证组与试验组患者临床资料及出院30 d内再入院情况比较
Table 1 Comparison of clinical data and post-discharge 30-day readmission between experimental group and validation group

指标	外部验证组 (n=128)	试验组 (n=286)	t (χ^2) 值	P 值
性别 [n (%)]			0.859 ^a	0.354
男	21 (16.41)	58 (20.28)		
女	107 (83.59)	228 (79.72)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.6 \pm 11.1	69.3 \pm 10.1	0.694	0.488
吸烟史 [n (%)]	98 (76.56)	228 (79.72)	0.527 ^a	0.468
CAT评分 [n (%)]			0.673 ^a	0.412
≥ 30 分	62 (48.44)	151 (52.80)		
<30分	66 (51.56)	135 (47.20)		
基础疾病 [n (%)]				
冠心病	39 (30.05)	95 (33.22)	0.305 ^a	0.581
高血压	41 (32.03)	104 (36.36)	0.729 ^a	0.393
脑梗死	7 (5.47)	15 (5.24)	0.009 ^a	0.925
糖尿病	43 (33.59)	95 (33.22)	0.006 ^a	0.940
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/dl)	15.7 \pm 1.8	14.5 \pm 2.0	5.454	<0.001
RDW ($\bar{x} \pm s$, %)	17.9 \pm 3.9	17.7 \pm 3.6	0.461	0.646
MPV ($\bar{x} \pm s$, fl)	8.5 \pm 1.5	8.6 \pm 1.3	0.845	0.398
PDW ($\bar{x} \pm s$, %)	15.4 \pm 2.4	16.1 \pm 2.2	3.106	0.002
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	9 \pm 3	9 \pm 3	0.915	0.361
ESR ($\bar{x} \pm s$, mm/h)	18 \pm 7	19 \pm 10	1.046	0.296
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/dl)	3.1 \pm 1.5	2.8 \pm 1.3	2.189	0.029
NLR ($\bar{x} \pm s$)	3.5 \pm 1.8	3.7 \pm 1.8	1.217	0.224
PLR ($\bar{x} \pm s$)	131.3 \pm 70.4	129.5 \pm 69.6	0.236	0.814
LMR ($\bar{x} \pm s$)	3.1 \pm 1.4	3.0 \pm 1.2	0.809	0.419
AGR ($\bar{x} \pm s$)	1.4 \pm 0.5	1.5 \pm 0.6	1.359	0.175
再入院 [n (%)]	23 (17.97)	42 (14.68)	0.720 ^a	0.396

注:^a为 χ^2 值;CTA=慢性阻塞性肺疾病评估测试,Hb=血红蛋白,RDW=红细胞分布宽度,MPV=平均血小板体积,PDW=血小板分布宽度,WBC=白细胞计数,ESR=红细胞沉降率,CRP=C反应蛋白,NLR=中性粒细胞与淋巴细胞比值,PLR=血小板与淋巴细胞比值,LMR=淋巴细胞与单核细胞比值,AGR=白蛋白与球蛋白比值

评分 ≥ 30 分、糖尿病、CRP ≥ 2.2 mg/dl、NLR ≥ 3.5 、PLR ≥ 146.9 、AGR < 1.4 是AECOPD患者出院30 d内再入院的独立危险因素($P < 0.05$,见表5)。

2.5 Nomogram模型构建及外部验证结果 将CAT评分 ≥ 30 分、糖尿病、CRP ≥ 2.2 mg/dl、NLR ≥ 3.5 、PLR ≥ 146.9 、AGR < 1.4 作为预测AECOPD患者出院30 d内再入院的Nomogram模型预测因子(见图2),外部验证结果显示,Nomogram模型预测AECOPD患者出院30 d内再入院的CI为0.772[95%CI(0.659,0.863)],见图3]。

3 讨论

AECOPD患者出院30 d内再入院率为6%~19%^[16-17]。本研究结果显示,试验组患者出院30 d内再入院率为14.68%,与上述研究结果接近。AECOPD患者出院30 d

表 2 再入院亚组与非再入院亚组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between readmission and non-readmission subgroups

指标	再入院亚组 (n=42)	非再入院亚组 (n=244)	t (χ ²) 值	P 值
性别 [n (%)]			1.094 ^a	0.296
男	6 (14.29)	52 (21.31)		
女	36 (85.71)	192 (78.69)		
年龄 (x̄±s, 岁)	72.9±9.8	68.7±9.1	2.731	0.006
吸烟史 [n (%)]	39 (92.86)	189 (77.46)	5.255 ^a	0.022
CAT 评分 [n (%)]				
≥ 30 分	32 (76.19)	119 (48.77)	10.810 ^a	0.001
<30 分	10 (23.81)	125 (51.23)		
基础疾病 [n (%)]				
冠心病	20 (47.62)	75 (30.74)	4.603 ^a	0.032
高血压	14 (33.33)	90 (36.89)	0.195 ^a	0.659
脑梗死	3 (7.14)	12 (4.92)	0.357 ^a	0.550
糖尿病	23 (54.76)	72 (29.51)	10.301 ^a	0.001
Hb (x̄±s, g/dl)	13.9±1.8	14.6±1.7	2.622	0.009
RDW (x̄±s, %)	18.7±3.5	17.5±3.4	2.012	0.045
MPV (x̄±s, fl)	8.8±1.4	8.6±1.1	1.433	0.151
PDW (x̄±s, %)	16.0±1.6	16.1±1.6	0.691	0.491
WBC (x̄±s, ×10 ⁹ /L)	13±3	8±2	12.284	<0.001
ESR (x̄±s, mm/1 h)	22.3±10.3	18.2±8.4	2.872	0.004
CRP (x̄±s, mg/dl)	4.8±1.3	2.5±1.1	11.792	<0.001
NLR (x̄±s)	7.1±2.0	3.1±1.7	13.992	<0.001
PLR (x̄±s)	179.0±80.6	121.0±60.5	5.441	<0.001
LMR (x̄±s)	2.6±1.1	3.0±1.2	2.293	0.026
AGR (x̄±s)	1.4±0.3	1.5±0.3	2.665	0.008

注: ^a 为 χ² 值

表 3 相关连续变量对 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的预测价值

Table 3 Predictive value of variables associated with post-discharge 30-day readmission in patients with AECOPD

变量	AUC (95%CI)	最佳截断值	SE	Youden 指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
年龄	0.783 (0.752, 0.812)	69 岁	0.028	0.453	83.87	61.46	<0.001
Hb	0.715 (0.682, 0.748)	12 g/dl	0.029	0.354	79.03	56.35	<0.001
RDW	0.690 (0.655, 0.723)	19.7%	0.035	0.362	66.13	70.07	<0.001
WBC	0.749 (0.716, 0.780)	9×10 ⁹ /L	0.027	0.459	83.87	62.04	<0.001
ESR	0.698 (0.663, 0.731)	19.9 mm/1 h	0.036	0.333	70.97	62.34	<0.001
CRP	0.729 (0.696, 0.761)	2.2 mg/dl	0.029	0.360	95.16	40.88	<0.001
NLR	0.914 (0.892, 0.933)	3.5	0.016	0.706	90.32	80.29	<0.001
PLR	0.758 (0.726, 0.788)	146.9	0.026	0.484	85.48	62.92	<0.001
LMR	0.690 (0.655, 0.723)	2.7	0.035	0.362	66.13	70.07	<0.001
AGR	0.822 (0.793, 0.849)	1.4	0.026	0.527	90.32	62.34	<0.001

注: AUC= 曲线下面积

表 4 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院影响因素的变量赋值

Table 4 Assignment for variables influencing post-discharge 30-day readmission of AECOPD patients

变量	赋值
年龄	≥ 69 岁 =1, <69 岁 =0
吸烟史	有 =1, 无 =0
CAT 评分	≥ 30 分 =1, 30 分 =0
冠心病	有 =1, 无 =0
糖尿病	有 =1, 无 =0
Hb	≥ 12 g/dl=1, <12 g/dl=0
RDW	≥ 19.7%=1, <19.7%=0
WBC	≥ 9×10 ⁹ /L=1, <9×10 ⁹ /L=0
ESR	≥ 19.9 mm/1 h=1, <19.9 mm/1 h=0
CRP	≥ 2.2 mg/dl=1, <2.2 mg/dl=0
NLR	≥ 3.5=1, <3.5=0
PLR	≥ 146.9=1, <146.9=0
LMR	<2.7=1, ≥ 2.7=0
AGR	<1.4=1, ≥ 1.4=0
再入院	是 =1, 否 =0

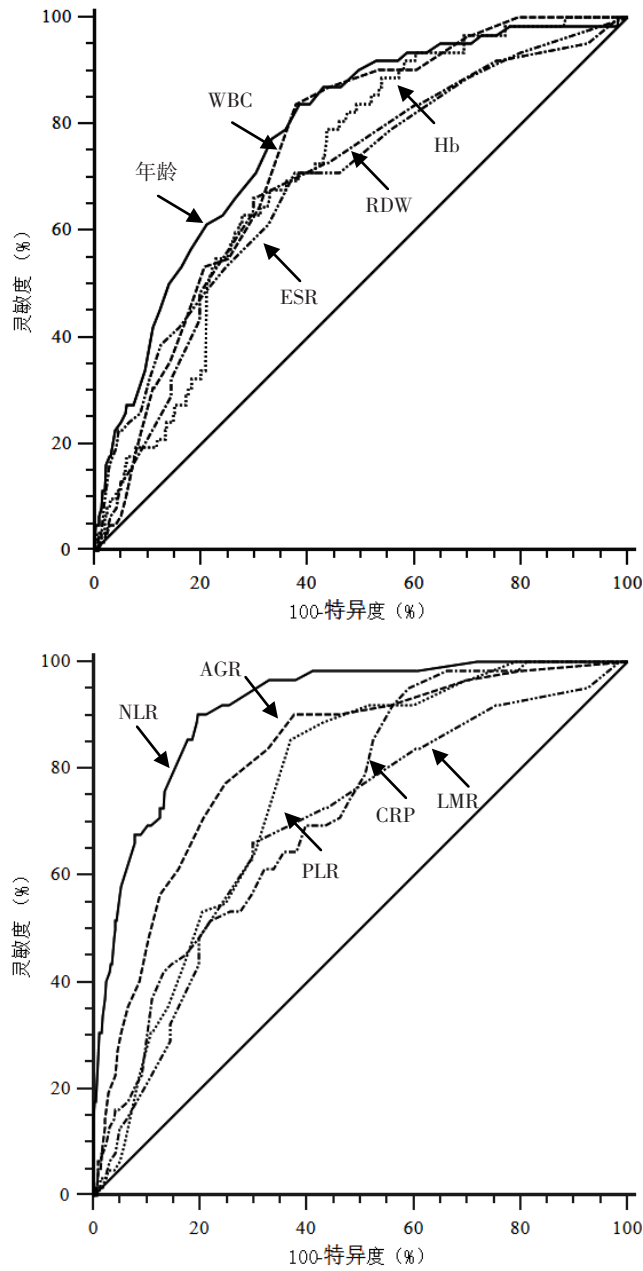
表 5 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for post-discharge 30-day readmission of AECOPD patients

变量	B	SE	Wald χ ² 值	OR (95%CI)	P 值
年龄 ≥ 69 岁	1.149	0.733	2.455	3.154 (0.750, 13.270)	0.117
吸烟史	1.276	0.904	1.992	3.581 (0.609, 21.070)	0.151
CAT 评分 ≥ 30 分	2.183	0.711	9.434	8.871 (2.203, 35.720)	0.002
冠心病	1.466	1.183	1.537	4.332 (0.427, 44.022)	0.215
糖尿病	2.106	0.729	8.355	8.219 (1.970, 34.289)	0.004
Hb ≥ 12 g/dl	-0.687	1.021	0.453	0.503 (0.068, 3.722)	0.501
RDW ≥ 19.7%	1.390	0.991	1.968	4.015 (0.576, 28.004)	0.161
WBC ≥ 9×10 ⁹ /L	1.840	1.074	2.937	6.296 (0.768, 51.678)	0.087
ESR ≥ 19.9 mm/1 h	1.439	1.071	1.806	4.215 (0.517, 34.404)	0.179
CRP ≥ 2.2 mg/dl	0.442	0.148	8.879	1.556 (1.163, 2.082)	0.003
NLR ≥ 3.5	2.257	0.669	11.390	9.555 (2.576, 35.440)	0.001
PLR ≥ 146.9	1.516	0.684	4.910	4.552 (1.191, 17.389)	0.027
LMR < 2.7	1.783	1.078	2.732	5.945 (0.718, 49.211)	0.098
AGR < 1.4	1.790	0.764	5.484	5.990 (1.339, 26.801)	0.019

内再入院后急性肾损伤^[18]、主要不良心血管事件^[19]发生风险较高。

肺部和全身炎症反应是 COPD 自然病因中的突出特征, 包括全身氧化应激、循环炎症细胞活化和循环炎症细胞因子水平升高^[20]。AECOPD 是 COPD 患者呼吸系统症状恶化的表现, 病情加重分为细菌性、病毒性和其他/未明确的原因, 反映了呼吸道潜在慢性炎症反应被级联放大, 这种炎症特征是肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞和固有淋巴细胞数量增加及激活^[21]。此外,



注: Hb= 血红蛋白, RDW= 红细胞分布宽度, WBC= 白细胞计数, ESR= 红细胞沉降率, CRP=C 反应蛋白, NLR= 中性粒细胞与淋巴细胞比值, PLR= 血小板与淋巴细胞比值, LMR= 淋巴细胞与单核细胞比值, AGR= 白蛋白与球蛋白比值

图1 相关连续变量预测 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of correlation variables in predicting post-discharge 30-day readmission in patients with AECOPD

先天性免疫抑制和适应性免疫抑制均可导致 AECOPD 患者抗病原体能力减弱, 使炎性肺微环境恶化, 进而加重病情严重程度^[22]。因此, 针对有病情恶化风险的 AECOPD 患者需尽早实施适当的预防策略。本研究基于炎性反应标志物结合临床指标成功构建预测 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院风险的 Nomogram 模型, 以便于临床早期筛查 AECOPD 再入院高危患者, 以为优化治

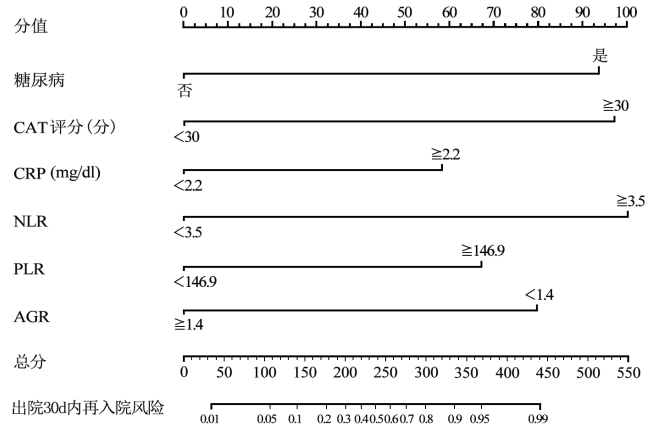


图2 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的 Nomogram 模型构建
Figure 2 Nomogram model for post-discharge 30-day readmission risk prediction in patients with AECOPD

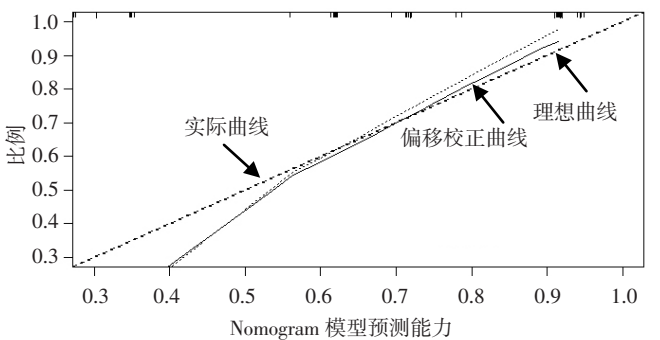


图3 Nomogram 预测模型的校准曲线
Figure 3 Calibration curve of Nomogram prediction model

疗方案提供理论依据。
本研究结果显示, CAT 评分 ≥ 30 分、糖尿病是 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的独立危险因素, 与既往研究结果一致^[14]。CAT 评分在临床中应用广泛, 并被我国指南推荐作为症状严重程度的方法^[15]。而高血糖会导致机体免疫功能受损, 抑制抗炎细胞趋化、吞噬、胞内菌活性、细胞介导免疫^[23]。CRP 是一种由肝脏产生的急性期蛋白, 其水平可在感染、炎症或组织损伤情况下升高。研究表明, CRP 水平与 AECOPD 患者治疗后 50 d 病情恶化有关^[24]; 另有研究表明, CRP 水平能预测 AECOPD 患者 1 年再入院风险^[25]。本研究结果显示, CRP ≥ 2.2 mg/dl 是 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的独立危险因素。目前, NLR、PLR、LMR 及 AGR 是一个简单、广泛可用、从全血中获得的低成本炎性反应标志物, 其并不仅反映某个单一炎性指标而是 2 种炎性指标的动态平衡。本研究结果显示, NLR ≥ 3.5 、PLR ≥ 146.9 、AGR < 1.4 是 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的独立危险因素。NLR 与疾病炎性细胞群的改变有关, 可预测系统性自身免疫性疾病 (包括类风湿关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮)^[26]、恶性肿瘤^[27] 的发生、发展及预后。

病毒和细菌感染是 AECOPD 患者最常见病因,可刺激促炎和趋化因子〔包括白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8)、CXC 类趋化因子配体 5 (CXCL5)、CXC 类趋化因子配体 8 (CXCL8) 和 Toll 样受体 4 (TLB4)〕产生,进而导致中性粒细胞募集和急性炎症出现。研究表明,AECOPD 患者淋巴细胞分数下降,而中性粒细胞分数增加^[28],全身炎症可导致血小板活化^[29]。MACLAY 等^[29] 研究显示,与非 COPD 患者相比,COPD 患者血小板活化程度增加,且 AECOPD 患者血小板活化程度较稳定期增加更明显。AGR 是一种简单的肝功能生化指标,主要受血清白蛋白和球蛋白浓度影响。近年来,AGR 被认为是机体炎症反应标志物之一,免疫球蛋白 G (IgG) 是球蛋白的主要成分,AECOPD 患者体内存在大量 IgG 沉积^[30];此外,低蛋白血症在 AECOPD 患者中较为常见,发生率高达 35.2%^[31]。低白蛋白是 AECOPD 患者急性呼吸衰竭的独立危险因素^[32]。因此,结合本研究的结果,AECOPD 患者入院时高炎症因子水平可能预示其出院后病情恶化风险较高。

Nomogram 模型的优势在于将复杂回归方程转变为简单且可视化图形,使预测模型结果更具可读性。本研究是根据多因素 Logistic 回归分析结果构建预测 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院风险的 Nomogram 模型,采用外部数据对 Nomogram 模型进行验证并根据 CI 来评估 Nomogram 模型预测能力,外部验证结果显示,预测 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的 Nomogram 模型的 CI 为 0.772。SAKAMOTO 等^[13] 构建 AECOPD 患者死亡风险的 Nomogram 模型的 CI 为 0.775;HU 等^[14] 构建的 AECOPD 患者病情恶化的 Nomogram 模型的 CI 为 0.702。因此,本研究构建的 Nomogram 模型预测效能较好。

综上所述,CAT 评分 ≥ 30 分、糖尿病、CRP ≥ 2.2 mg/dl、NLR ≥ 3.5 、PLR ≥ 146.9 、AGR < 1.4 是 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院的独立危险因素,而整合该指标构建 Nomogram 模型对 AECOPD 患者出院 30 d 内再入院风险的预测效能较好,有助于指导临床医生完善治疗方案,为患者治疗提供临床思路。但本研究存在一定局限性:首先,本研究为回顾性研究,结论存在偏倚;其次,本研究虽然采用外部数据验证 Nomogram 模型预测效能,但纳入样本量较少,可能会降低 Nomogram 模型预测效能;第三,炎症反应标志物可能受其他疾病或药物影响,如感染和使用类固醇等;虽然本研究排除 COPD 以外肺部炎症性疾病患者,但仍可能存在潜在的炎症反应。

作者贡献:周寅川进行文章的构思与设计,撰写论文;周寅川、荣蓉进行研究的实施与可行性分析,数据收集、整理、分析;周寅川、李业彪进行结果分析与解释,并对文章整体负责、监督管理;荣蓉、黄祎丹进行论文

的修订;周寅川、黄祎丹负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MATHERS C D, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- [2] YIN P, WANG H D, VOS T, et al. A subnational analysis of mortality and prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: findings from the global burden of disease study 2013 [J]. *Chest*, 2016, 150(6): 1269-1280. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1474.
- [3] VESTBO J, HURD S S, AGUSTÍ A G, 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.
- [4] JACOBS D M, NOYES K, ZHAO J W, et al. Early hospital readmissions after an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the nationwide readmissions database [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(7): 837-845. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201712-913OC.
- [5] GUERRERO M, CRISAFULLI E, LIAPIKOU A, et al. Readmission for acute exacerbation within 30 days of discharge is associated with a subsequent progressive increase in mortality risk in COPD patients: a long-term observational study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150737. DOI: 10.1371/journal.pone.0150737.
- [6] KOO H K, KANG H K, SONG P, et al. Systemic white blood cell count as a biomarker associated with severity of chronic obstructive lung disease [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2017, 80(3): 304-310. DOI: 10.4046/trd.2017.80.3.304.
- [7] OH J Y, KHAN A, LEE Y S, et al. Markers and metabolites related to inflammation in bronchiectasis with airflow limitation vs. chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biomedical Research*, 2018, 29(14): 2925-2931. DOI: 10.4066/biomedicalresearch.29-18-785.
- [8] MACREA M M, OWENS R L, MARTIN T, et al. The effect of isolated nocturnal oxygen desaturations on serum hs-CRP and IL-6 in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Respir J*, 2019, 13(2): 120-124. DOI: 10.1111/crj.12992.
- [9] 徐金良, 杜丹丹, 翟志敏, 等. 卵巢恶性肿瘤患者血液 NLR, LMR, RDW, PLR 四项参数的变化及其临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(2): 16-18, 22. DOI: CNKI: SUN: SXYN.0.2018-02-006.
- [10] XU J L, DU D D, ZHAI Z M, et al. Changes and clinical significance of four parameters of NLR, LMR, RDW and PLR in patients with benign and malignant ovarian tumors [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(2): 16-18, 22. DOI: CNKI: SUN: SXYN.0.2018-02-006.
- [10] SAHIN F, KOSAR A F, ASLAN A F, et al. Serum biomarkers in patients with stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a comparative study [J]. *J Med Biochem*,

- 2019, 38 (4): 503–511.DOI: 10.2478/jomb-2018-0050.
- [11] QIN J Q, QIN Y Y, WU Y Y, et al. Application of albumin/globulin ratio in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (8): 4923–4930.DOI: 10.21037/jtd.2018.07.47.
- [12] RAHIMIRAD S, GHAFFARY M R, RAHIMIRAD M H, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Tuberk Toraks*, 2017, 65 (1): 25–31.
- [13] SAKAMOTO Y, YAMAUCHI Y, YASUNAGA H, et al. Development of a nomogram for predicting in-hospital mortality of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1605–1611. DOI: 10.2147/COPD.S129714.
- [14] HU W P, LHAMO T, LIU D, et al. Development of a nomogram to predict the risk of 30-day Re-exacerbation for patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *COPD*, 2019, 16 (2): 160–167. DOI: 10.1080/15412555.2019.1606187.
- [15] 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]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2014, 6 (2): 67–80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
- [16] LIN J, XU Y Z, WU X M, et al. Risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease early readmission [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30 (2): 315–320. DOI: 10.1185/03007995.2013.858623.
- [17] JACOBS D M, NOYES K, ZHAO J W, et al. Early hospital readmissions after an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the nationwide readmissions database [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15 (7): 837–845. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201712-913OC.
- [18] HIRAYAMA A, GOTO T, HASEGAWA K. Association of acute kidney injury with readmissions after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21 (1): 116. DOI: 10.1186/s12882-020-01780-2.
- [19] CRISAN L, WONG N, SIN D D, et al. Karma of cardiovascular disease risk factors for prevention and management of major cardiovascular events in the context of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 79. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00079.
- [20] ANZUETO A, MIRAVITLLES M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a need for action [J]. *Am J Med*, 2018, 131 (9S): 15–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.05.003.
- [21] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
- [22] XIE S L, WANG K F, ZHANG W, et al. Immunodeficiency in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (5): 1582–1589. DOI: 10.1007/s10753-018-0830-7.
- [23] PARAPPIL A, DEPCZYNSKI B, COLLETT P, et al. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD [J]. *Respirology*, 2010, 15 (6): 918–922. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01781.x.
- [24] PERERA W R, HURST J R, WILKINSON T M, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation [J]. *Eur Respir J*, 2007, 29 (3): 527–534. DOI: 10.1183/09031936.00092506.
- [25] ZHANG J, CHANG C, SHEN N, et al. Systemic inflammatory marker CRP was better predictor of readmission for AECOPD than sputum inflammatory markers [J]. *Arch Bronconeumol*, 2016, 52 (3): 138–144. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.01.011.
- [26] YANG Z X, ZHANG Z Y, LIN F, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases [J]. *APMIS*, 2017, 125 (10): 863–871. DOI: 10.1111/apm.12722.
- [27] MIYATANI K, SAITO H, KONO Y, et al. Combined analysis of the pre- and postoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcomes of patients with gastric cancer [J]. *Surg Today*, 2018, 48 (3): 300–307. DOI: 10.1007/s00595-017-1587-6.
- [28] HALPER-STROMBERG E, YUN J H, PARKER M M, et al. Systemic markers of adaptive and innate immunity are associated with chronic obstructive pulmonary disease severity and spirometric disease progression [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58 (4): 500–509. DOI: 10.1165/ajrmb.2017-0373OC.
- [29] MACLAY J D, MCALLISTER D A, JOHNSTON S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD [J]. *Thorax*, 2011, 66 (9): 769–774. DOI: 10.1136/thx.2010.157529.
- [30] XIONG Y, GAO S H, LUO G W, et al. Increased circulating autoantibodies levels of IgG, IgA, IgM against cytokeratin 18 and cytokeratin 19 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arch Med Res*, 2017, 48 (1): 79–87. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.01.007.
- [31] 刘婷, 李洋, 孙娇琳, 等. 血清可溶性转铁蛋白受体水平与慢性阻塞性肺病患者认知障碍程度的相关性研究 [J]. *实用心脑血管肺病杂志*, 2020, 28 (3): 66–70. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.03.014.
- LIU T, LI Y, SUN J L, et al. Correlation between serum soluble transferrin receptor level and severity of cognitive disorder in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (3): 66–70. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.03.014.
- [32] CHEN C W, CHEN Y Y, LU C L, et al. Severe hypoalbuminemia is a strong independent risk factor for acute respiratory failure in COPD: a nationwide cohort study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1147–1154. DOI: 10.2147/COPD.S85831.

(收稿日期: 2020-05-02; 修回日期: 2020-07-06)

(本文编辑: 李越娜)