

# 构建 AECOPD 患者风险模型的临床价值

贺 芳,孟凡亮

(安徽医科大学附属巢湖医院呼吸内科,安徽 合肥 238000)

**摘要:**目的 对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者 1 年内发生急性加重的影响因素进行研究,建立和验证风险模型。方法 收集 2020 年 1 月-2021 年 12 月安徽医科大学附属巢湖医院呼吸内科 612 例 AECOPD 患者的一般资料,其中 2020 年 1 月-12 月的 324 例 AECOPD 患者为建模组,2021 年 1 月-12 月的 288 例 AECOPD 患者为验证组,通过 Logistic 回归单因素分析选取用于建立 AECOPD 患者风险模型的因素,根据 Logistic 回归多因素分析危险预测因素,并据此建立最终的风险模型。通过受试者工作特征曲线(ROC)、校准曲线及临床决策曲线(DCA)评估此模型的预测价值。结果 FEV<sub>1</sub>% 预计值、既往加重次数、嗜酸性粒细胞百分比(EOS%)、血清白蛋白、三联用药史(ICS+LABA+LAMA)是患者 1 年内发生急性加重的影响因素,由此建立风险模型公式为: $P=1/(1+e^{-x})$ , $x=2.796-0.018\times\text{FEV}_1\%\text{预计值}+1.516\times\text{既往加重次数}-0.098\times\text{血清白蛋白}+0.206\times\text{EOS}\%-1.169\times\text{三联用药史}$ , $e$  为自然对数。ROC 曲线下面积为 0.839,以最大约登指数(0.579)选取最佳临界值为 0.221,灵敏度为 80.00%,特异度为 77.90%。结论 FEV<sub>1</sub>% 预计值、既往加重次数、EOS%、血清白蛋白、三联用药史(ICS+LABA+LAMA)是患者 1 年内发生急性加重的影响因素,由此建立 COPD 患者急性加重的风险模型。此模型具有良好的区分度和校准度,且临床决策效益方面表现良好,可协助医护人员对加重风险较高的患者进行早期干预,防止病情进一步进展。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病;急性加重;风险模型

中图分类号:R563.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.06.019

文章编号:1006-1959(2024)06-0115-05

## Clinical Value of Constructing a Risk Model for Patients with AECOPD

HE Fang,MENG Fan-liang

(Department of Respiratory Medicine,Chaohu Hospital of Anhui Medical University,Hefei 238000,Anhui,China)

**Abstract: Objective** To study the influencing factors of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) within 1 year, and to establish and verify the risk model.**Methods** The general data of 612 AECOPD patients in the Department of Respiratory Medicine of Chaohu Hospital of Anhui Medical University from January 2020 to December 2021 were collected. Among them, 324 AECOPD patients from January to December 2020 were used as the modeling group, and 288 AECOPD patients from January to December 2021 were used as the validation group. The factors used to establish the risk model of AECOPD patients were selected by Logistic regression univariate analysis, and the risk predictors were analyzed by Logistic regression multivariate analysis, and the final risk model was established accordingly. The predictive value of this model was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC), calibration curve and clinical decision curve (DCA).**Results** FEV<sub>1</sub>% predicted value, previous exacerbations, EOS%, serum albumin, and the history of triple drug use (ICS+LABA+LAMA) were the factors influencing the occurrence of acute exacerbations in the patients within one year. From this, the risk prediction model formula was established:  $P=1/(1+e^{-x})$ ,  $x=2.796-0.018\times\text{FEV}_1\%\text{predicted value}+1.516\times\text{previous exacerbations}-0.098\times\text{serum albumin}+0.206\times\text{EOS}\%-1.169\times\text{history of triple medication}$ ,  $e$  was the natural logarithm. The area under the ROC curve was 0.839, and the optimal cut-off value was 0.221 based on the approximate index (0.579), with a sensitivity of 80.00% and a specificity of 77.90%.**Conclusion** FEV<sub>1</sub>% predicted value, previous exacerbations, EOS%, serum albumin, and the history of triple use (ICS+LABA+LAMA) are the factors influencing the occurrence of acute exacerbations in the patients within one year. Based on this, the risk prediction model of acute exacerbation in COPD patients is successfully constructed. The model has good discrimination, calibration, and clinical decision-making benefits, and can assist healthcare professionals in the early intervention of patients at high risk of exacerbation to prevent further progression.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Risk model

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的肺部疾病,会导致气流

受限和呼吸道方面的症状,如咳嗽、咳痰、呼吸困难等。据统计<sup>[1]</sup>,COPD 是全球第三大死因。且该疾病患病率和死亡率处于上升阶段<sup>[2]</sup>。COPD 的急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)通常指的是患者有关呼吸道方面症状的不断恶化,若出现这种情况,患者的治疗方案需要及时进行调整。COPD 患者每年的急性发作约为 0.5~3.5 次<sup>[3]</sup>,多数患者会在 2~3 d 内出现呼吸道

作者简介:贺芳(1998.11-),女,安徽安庆人,本科,住院医师,主要从事呼吸系统疾病诊治和研究

通讯作者:孟凡亮(1971.3-),男,安徽巢湖人,硕士,主任医师,主要从事呼吸系统疾病诊治和研究

方面的症状,并持续 7~14 d。患者病情好转后,早期可能再次发生急性加重,部分患者则可能陷入反复发作的恶性循环,致使病情恶化<sup>[4]</sup>。COPD 患者的频繁加重严重影响了其健康状况,并导致肺功能的过度下降,促使疾病进一步发展。当预测到 COPD 患者处于高风险状态时,对其进行早期干预,这些干预措施不仅可以预防 COPD 的发展,还有助于维持肺功能和生活质量<sup>[5]</sup>。早期关于 COPD 的预测模型包括 ADO(年龄、呼吸困难、气道阻塞)、BODEX(BMI、气道阻塞、呼吸困难、急性加重)和 DOSE(呼吸困难、气道阻塞、吸烟、急性加重),但因以上因子的开发初衷是为了预测死亡率,故只能对患者的急性加重风险进行适度的预测。对于 COPD 急性加重风险模型的评价,很多模型并未对其进行校准评估和临床决策分析,基于此,本研究对 COPD 患者 1 年内发生急性加重的影响因素进行研究,建立和验证风险模型,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月–2021 年 12 月安徽医科大学附属巢湖医院呼吸内科 612 例 AECOPD 患者一般资料,其中 2020 年 1 月–12 月的 324 例 AECOPD 患者为建模组,2021 年 1 月–12 月的 288 例 AECOPD 患者为验证组。该研究得到了伦理委员会的批准。

1.2 AECOPD 患者风险模型的构建及验证 收集患者入院时的临床资料,包括年龄、性别、FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%预计值、既往加重次数(患者入院前 1 年内急性加重次数)、BMI、吸烟史、三联用药史(ICS+LABA+LAMA)、合并症(血管病史定义为卒中、短暂性脑缺血发作或外周动脉疾病)、白细胞(WBC)计数、EOS%、血浆 C 反应蛋白(CRP)、血清钠、血清白蛋

白、血清肌酐、血清尿素氮及结局事件(是否再次加重,将再次入院定义为再次加重)。

1.3 统计学方法 通过 SPSS 22.0 软件及 R 软件(版本 4.3.0)比较基线资料,正态分布计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布计量资料用 [*M*(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)]表示,组间比较用非参数秩和检验;计数资料用(*n*)和(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。通过二元 Logistic 回归得到 COPD 患者 1 年内急性加重的影响因素,构建风险模型,制作 ROC 曲线、校准曲线和临床决策曲线(DCA)来评估此模型的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究对象一般资料 共收集 612 例 AECOPD 患者的一般资料,建模组中有 80 例 AECOPD 患者在入院后 1 年内有再次加重,244 例 AECOPD 患者则未有再次加重。验证组中有 72 例 AECOPD 患者在入院后 1 年内有再次加重,216 例 AECOPD 患者则未有再次加重。

2.2 AECOPD 患者风险模型的构建 对建模组 324 例患者的一般资料建立风险模型,单因素分析显示,FEV<sub>1</sub>%预计值、既往加重次数、EOS%、白蛋白、三联用药史与 AECOPD 患者相关(*P*<0.05),见表 1。取单因素分析中有统计学差异的因素为自变量,将结局事件作为因变量,对其展开二元 Logistic 回归分析,结果显示 FEV<sub>1</sub>%预计值、既往加重次数、EOS%、白蛋白、三联用药史是 AECOPD 患者的影响因素(*P*<0.05),最终得到公式: $P=1/(1+e^{-x})$ , $x=2.796-0.018 \times \text{FEV}_1\% \text{预计值}+1.516 \times \text{既往加重次数}-0.098 \times \text{血清白蛋白}+0.206 \times \text{EOS\%}-1.169 \times \text{三联用药史}$ ,*e* 为自然对数,见表 1。

表 1 建模组单因素逻辑回归分析[*n*(%), *M*(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)]

候选变量	建模组		OR(95%CI)	<i>P</i>
	加重( <i>n</i> =80)	未加重( <i>n</i> =244)		
性别			0.867(0.501~1.502)	0.611
男	55(68.80)	175(71.70)		
女	25(31.20)	69(28.30)		
年龄(岁)	73.00(66.75, 78.00)	75.00(70.00, 80.00)	0.972(0.942~1.002)	0.069
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.63(18.67, 22.83)	19.72(18.60, 23.04)	1.037(0.964~1.115)	0.328
吸烟史	46(57.50)	132(54.10)	0.871(0.523~1.450)	0.596
既往加重次数(次)	1(0, 2)	0	4.535(2.981~6.900)	0.000
FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	58.36(51.45, 65.12)	59.30(51.70, 65.32)	0.999(0.973~1.026)	0.958

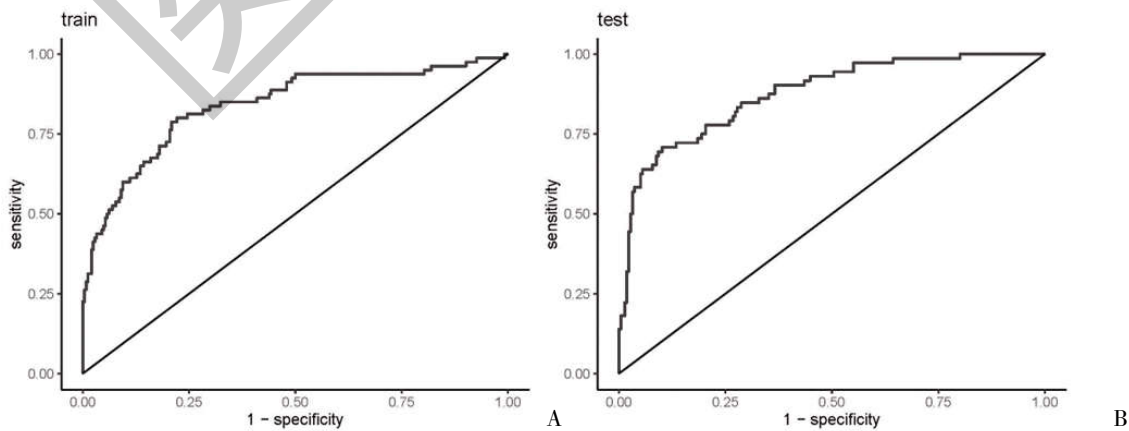
表 1(续)

候选变量	建模组		OR(95%CI)	P
	加重(n=80)	未加重(n=244)		
FEV <sub>1</sub> 预计值(%)	46.60(39.18,60.40)	56.95(40.58,75.32)	0.981(0.968~0.995)	0.008
白细胞(×10 <sup>9</sup> /L)	6.86(5.18,9.12)	6.66(5.03,9.50)	0.994(0.925~1.068)	0.864
EOS(%)	1.15(0.27,2.62)	0.50(0.10,1.90)	1.189(1.029~1.373)	0.019
CRP(mg/L)	5.41(1.26,47.33)	9.88(1.74,44.35)	0.999(0.994~1.005)	0.792
血清钠(mmol/L)	141.00(139.00,144.00)	141.00(139.00,143.00)	1.019(0.977~1.063)	0.380
白蛋白(g/L)	34.00(31.00,37.25)	36.00(34.00,39.00)	0.887(0.831~0.946)	0.000
肌酐(μmol/L)	70.00(61.75,77.50)	74.00(62.00,87.25)	1.000(0.992~1.008)	0.957
尿素(mmol/L)	6.10(5.07,7.48)	6.00(4.70,7.80)	0.993(0.904~1.090)	0.880
三联用药史	43(53.75)	78(31.97)	2.473(1.477~4.141)	0.001
合并症				
高血压	16(20.00)	53(21.72)	0.896(0.479~1.677)	0.732
糖尿病	5(6.25)	18(7.38)	0.837(0.300~2.332)	0.734
呼吸衰竭	13(16.25)	34(13.93)	1.198(0.598~2.403)	0.610
癌症	7(8.75)	15(6.15)	1.464(0.575~3.729)	0.424
冠心病	5(6.25)	20(8.20)	0.747(0.271~2.059)	0.572
血管病史	2(2.50)	14(5.74)	0.421(0.094~1.895)	0.260

2.3 AECOPD 患者风险模型预测效果及拟合度分析以模型的预测公式为依据,计算患者的分数,使用 ROC 曲线对模型分数与患者发生急性加重的拟合效果进行检验,结果显示建模组该模型 ROC 曲线下面积为 0.839(95% CI:0.784~0.895,  $P<0.001$ ),以最大约登指数(0.579)选择最佳临界值为 0.221,其灵敏度和特异度分别为 80.00%和 77.90%,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果为  $P=0.177$ 。验证组中

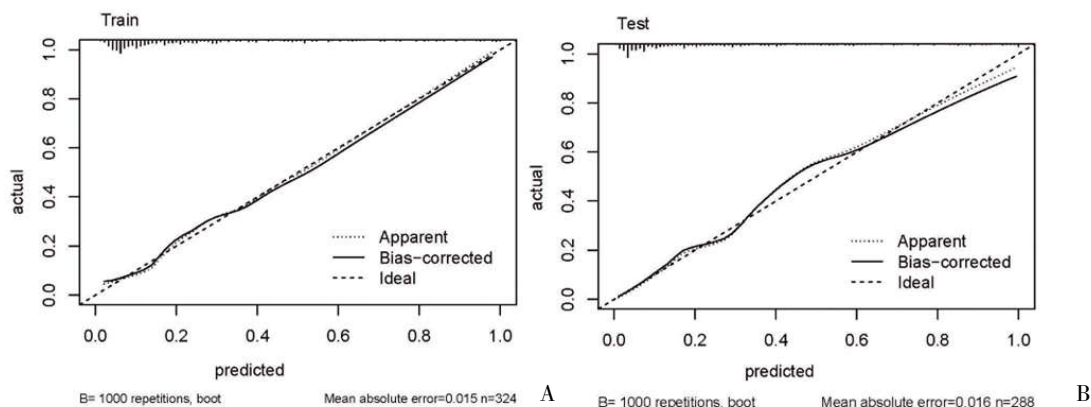
此模型 ROC 曲线下面积为 0.875,灵敏度为 79.30%,特异度为 88.70%,准确率为 86.80%,见图 1。

2.4 AECOPD 患者风险模型的评估 通过比较预测风险范围内的实际概率和预测概率,提示此模型具有良好的校准能力,COPD 患者 1 年内发生急性加重的预测风险和实际风险较为一致,见图 2。通过决策曲线分析显示,此风险模型的临床决策的净收益是有益的,见图 3。



注:A:建模组;B:验证组

图 1 COPD 患者 1 年内发生急性加重的最终预测模型的 ROC 曲线图



注:A:建模组;B:验证组

图2 COPD 患者 1 年内发生急性加重的最终预测模型的校准图

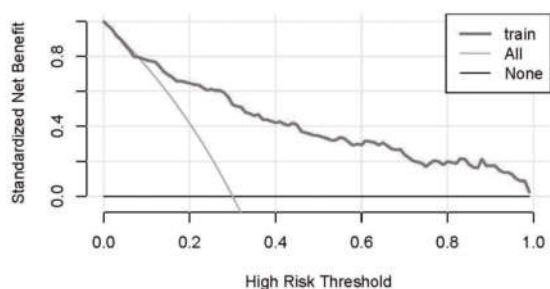


图3 COPD 患者 1 年内急性加重的  
最终预测模型决策曲线图

### 3 讨论

AECOPD 的发生会对患者的生活质量、健康状况造成严重影响,也与肺功能的下降、进一步发生急性加重的风险有很大关系,但最重要的是影响患者死亡率<sup>[6-8]</sup>。因此,构建一个合适的 COPD 急性加重风险预测模型,早期识别出加重风险高的患者,并采取相应的措施可减少不必要的伤害。

既往研究发现<sup>[9]</sup>,气道阻塞和既往加重次数是 COPD 患者未来急性加重的重要预测指标。有研究表明<sup>[10]</sup>,COPD 患者病情的严重程度与每年住院次数呈正相关。且超过 85%的入院患者 FEV<sub>1</sub>% 预计值可达到 GOLD3 期或 4 期<sup>[11]</sup>。这说明 COPD 患者的肺功能低下与其随后发生急性加重的风险密切相关。COPD 频繁的急性加重是一种长期的积聚现象,患者在第一次急性发作之后,有可能出现第二次发作,而且频繁的急性加重和较高的死亡率有关<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,前 1 年因急性加重而入院的 COPD 患者在未来 1 年内的加重风险是未因加重而入院患者的 4.535 倍,说明应尽量及时采取措施减少患者加重次数,降低未来再次发病的风险。

目前,COPD 患者治疗主要是为了预防和控制症

状,防止肺功能下降,从而减少病情恶化的风险<sup>[12]</sup>。COPD 患者治疗的药物有短效和长效支气管扩张剂,包括长效抗胆碱能药物(LAMA)、长效  $\beta_2$  受体激动剂(LABA)、短效吸入型抗胆碱能药物(SAMA)、短效  $\beta_2$  受体激动剂(SABA)和吸入性糖皮质激素(ICS)。应用 ICS 治疗的患者与未应用 ICS 治疗相比,再入院风险降低了 0.753。因此,为防止 AECOPD 患者再次加重入院,在治疗中应尽量应用 ICS<sup>[13]</sup>。与单独用药(LABA 或 LAMA)或双联用药(ICS+LABA 或 LABA+LAMA)相比,包括 ICS+LABA+LAMA 在内的三联疗法可减少患者复发次数、改善肺功能并提高生活质量,尤其对肺功能差、频繁加重的 COPD 患者更有益<sup>[14]</sup>。本研究中三联用药史是 COPD 患者 1 年内急性加重风险的保护因素,说明对于高风险患者,应早期应用三联疗法以减少未来复发次数。

外周血嗜酸性粒细胞增多是公认的 COPD 患者急性加重的预测指标。在 COPD 患者中,EOS% 升高与其急性加重的风险增加密切相关<sup>[15]</sup>。当嗜酸性粒细胞计数  $\geq 200$  个/ $\mu$ l 或  $\geq$  白细胞计数的 2% 作为嗜酸性粒细胞计数升高的阈值时,预计 1 年内的 COPD 再次加重的概率会增加 3 倍以上,且复发的时间会缩短<sup>[16]</sup>。嗜酸性粒细胞在促进患者病情恶化中的作用尚不清楚,但它们释放的介质与急性加重、肺功能下降和气道重塑有关,例如其释放的颗粒蛋白会导致组织损伤和重塑<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,EOS% 较高的患者,其再次加重风险明显增加,这提示 EOS% 高的患者体内存在较高的炎症反应,而 COPD 进一步发展的核心机制是多种类炎性细胞介导的炎症反应,最终致使其再次加重入院。

大多数因 COPD 急性加重而入院的患者都有营养风险,尤其是高风险患者,很大可能是由于营养缺乏造成肌肉萎缩,进一步导致呼吸肌力量减弱,从而影响患者的呼吸功能,最终导致再次加重。通常情况下,营养缺乏的程度越严重,肺功能则越差,病情进展越快,在此基础上感染和呼吸衰竭的发生概率就会相应增高。因此,营养状况差是 COPD 患者发生严重并发症和住院时间延长的一个重要原因<sup>[18]</sup>。血清白蛋白有助于对 COPD 患者的营养状态和急性发作的风险进行评估,帮助临床医生及时采取措施来防止病情进一步恶化<sup>[19]</sup>。本研究结果表明,COPD 患者的血清白蛋白越低,提示患者营养缺乏,其再次加重风险相对增加。

综上所述,构建的 AECOPD 患者风险模型对于帮助临床医师评估患者急性加重风险有一定帮助,在区分度、校准度和临床决策效益方面表现良好,能够预测到再次加重风险高的 COPD 患者,对其进行早期干预,防止病情进一步进展。但本研究存在回顾性研究固有的局限性,未纳入急性加重的非住院患者,且纳入的相关炎症反应标志物可能受一些合并症及服用药物影响。未来将纳入患者的相关症状进一步开展前瞻性研究,不断提升模型的性能,为临床工作者拟定诊疗决策带来更多帮助。

#### 参考文献:

[1]Christenson SA,Smith BM,Bafadhel M,et al.Chronic obstructive pulmonary disease[J].Lancet,2022,399(10342):2227-2242.  
[2]Lindberg A,Lindberg L,Sawalha S,et al.Large underreporting of COPD as cause of death—results from a population-based cohort study[J].Respiratory Medicine,2021,186:106518.  
[3]鲍洪杰.肝素结合蛋白在慢阻肺急性加重中的预测价值[D].郑州:郑州大学,2019.  
[4]Bellou V,Belbasis L,Konstantinidis AK,et al.Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease:systematic review and critical appraisal [J]. BMJ, 2019,367:l5358.  
[5]Guirguis-Blake JM,Senger CA,Webber EM,et al.Screening for chronic obstructive pulmonary disease:evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. JAMA,2016,315(13):1378-1393.  
[6]Crisafulli E,Barbeta E,Ielpo A,et al.Management of severe acute exacerbations of COPD:an updated narrative review [J]. Multidiscip Respir Med,2018,13:36.  
[7]Mekanimittdee P,Morasert T,Patumanond J,et al.The MAGENTA model for individual prediction of in-hospital mortality

in chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation in resource-limited countries:A development study[J].PLoS One,2021,16(8):e0256866.

[8]Suiisa S,Dell'Aniello S,Ernst P.Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease:severe exacerbations and mortality[J].Thorax,2012,67(11):957-963.

[9]Wu YK,Lan CC,Tzeng IS,et al.The COPD-readmission (CORE) score:a novel prediction model for one-year chronic obstructive pulmonary disease readmissions [J].Journal of the Formosan Medical Association,2021,120(3):1005-1013.

[10]Tsoumakidou M,Tzanakis N,Voulgaraki O,et al.Is there any correlation between the ATS,BTS,ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions?[J].Respiratory Medicine,2004,98(2):178-183.

[11]Kong CW,Wilkinson TMA.Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD [J].ERJ Open Res, 2020,6(2):00325-2019.

[12]Celli BR.Pharmacological therapy of COPD:reasons for optimism[J].Chest,2018,154(6):1404-1415.

[13]Chen L,Chen S.Prediction of readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease within one year after treatment and discharge [J].BMC Pulmonary Medicine,2021,21(1):1-17.

[14]Tavakoli H,Johnson KM,FitzGerald JM,et al.Trends in prescriptions and costs of inhaled medications in chronic obstructive pulmonary disease:a 19-year population-based study from Canada [J].International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,2019:2003-2013.

[15]Vedel-Krogh S,Nielsen SF,Lange P,et al.Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease.The Copenhagen General Population Study [J].American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,2016,193(9):965-974.

[16]Couillard S,Larivée P,Courteau J,et al.Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions[J].Chest, 2017,151(2):366-373.

[17]Kolsum U,Damera G,Pham TH,et al.Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts[J].Journal of Allergy and Clinical Immunology,2017,140(4):1181-1184.

[18]赵青梅,王永红,李国翔,等.对住院慢阻肺患者营养风险临床调查分析[J].临床肺科杂志,2018,23(6):1098-1100.

[19]刘魁,钱会,韩可兴,等.135例 COPD 急性加重患者营养状况及其与急性加重的关系分析[J].中华全科医学,2020,18(8): 1313-1315,1347.

收稿日期:2023-08-24;修回日期:2023-09-14

编辑/杜帆