

活动性肺结核合并重症肺炎患者死亡相关危险因素分析及风险预测模型构建

崔坤平¹ 毛毅² 杨娇² 白浪¹

¹ 四川大学华西医院感染性疾病中心, 成都 610041; ² 成都市公共卫生临床医疗中心重症医学一科, 成都 610041

通信作者: 白浪, Email: pangbailang@163.com

【摘要】目的 了解活动性肺结核合并重症肺炎患者发生死亡的独立危险因素, 以此构建该类患者死亡的早期预测模型并分析其预测价值。**方法** 回顾性收集 2019 年 10 月至 2021 年 10 月成都市公共卫生临床医疗中心重症监护室收治的 400 例活动性肺结核合并重症肺炎患者为研究对象, 以 7:3 的比例随机分为建模组(280 例)和验证组(120 例), 按照 30 d 预后, 将建模组分为存活组与死亡组, 采用多因素 Logistic 回归分析法分析该类患者死亡的独立危险因素, 并构建死亡预测模型, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算曲线下面积、灵敏度、特异性。采用预测模型预测验证组患者死亡发生情况, 绘制 ROC 曲线。**结果** 多因素 Logistic 回归分析显示, 延迟抗结核($OR=2.312, 95\%CI: 1.350\sim 3.960$)、白蛋白 ≤ 30 g/L($OR=1.824, 95\%CI: 1.014\sim 3.283$)、CD4⁺T 淋巴细胞 <414 个/ μL ($OR=2.476, 95\%CI: 1.045\sim 5.864$)、有创机械通气($OR=5.275, 95\%CI: 2.640\sim 10.538$) 是活动性肺结核合并重症肺炎患者发生死亡的独立危险因素, 以此构建的预测模型 AUC 为 0.757 ($95\%CI: 0.703\sim 0.806$), 灵敏度为 0.702, 特异性为 0.681。在验证组中验证该模型的曲线下面积为 0.724 ($95\%CI: 0.635\sim 0.801$), 灵敏度为 0.612, 特异性为 0.690。**结论** 延迟抗结核、白蛋白 ≤ 30 g/L、CD4⁺T 淋巴细胞 <414 个/ μL 、有创机械通气是活动性肺结核合并重症肺炎患者发生死亡的独立危险因素, 基于以上因素建立的死亡风险预测模型对该类患者早期预后判断及临床干预具有一定临床价值。

【关键词】 结核, 肺; 重症肺炎; 危险因素; 早期预测模型; 死亡

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230509-00074

Analysis of risk factors associated with mortality and construction of a risk prediction model for patients with active pulmonary tuberculosis complicated with severe pneumonia

Cui Kunping¹, Mao Yi², Yang Jiao², Bai Lang¹

¹Center for Infectious Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²Department of Critical Care Medicine, Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Bai Lang, Email: pangbailang@163.com

【Abstract】Objective To investigate the independent risk factors of death in patients with active pulmonary tuberculosis complicated with severe pneumonia, so as to construct an early prediction model for mortality in these patients and analyze its predictive value. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 400 patients with active pulmonary tuberculosis complicated with severe pneumonia in the intensive care unit of Public Health Clinical Center of Chengdu from October 2019 to October 2021. The patients were randomly divided into a model group (280 cases) and a verification group (120 cases) in a ratio of 7:3. According to the 30-day prognosis, the model group was divided into a survival group and a death group. The independent risk factors affecting the death of these patients were identified by binary multivariate Logistic regression analysis, and a mortality prediction model was constructed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the area under the curve (AUC), sensitivity and specificity were calculated. The prediction model was used to predict the death of the patients in the verification group, and the ROC curve was drawn. **Results** Binary multivariate Logistic regression analysis showed that delayed antituberculosis treatment ($OR=2.312, 95\%CI: 1.350\sim 3.960$), albumin ≤ 30 g/L ($OR=1.824, 95\%CI: 1.014\sim 3.283$), CD4⁺T lymphocytes <414 cells/ μL ($OR=2.476, 95\%CI: 1.045\sim 5.864$) and invasive mechanical ventilation ($OR=$

5.275, 95% CI: 2.640-10.538) were independent risk factors for death in patients with active pulmonary tuberculosis complicated with severe pneumonia. The AUC was 0.757 (95% CI: 0.703-0.806) with a sensitivity of 0.702 and a specificity of 0.681. In the verification group, the AUC of the model was 0.724 (95% CI: 0.635-0.801) with a sensitivity of 0.612 and a specificity of 0.690. **Conclusions** Delayed antituberculosis treatment, albumin ≤ 30 g/L, CD4⁺T lymphocytes < 414 cells/ μ L, and invasive mechanical ventilation are independent risk factors for the death of patients with active pulmonary tuberculosis complicated with severe pneumonia. The death risk prediction model based on the above factors has certain clinical value for early prognosis assessment and clinical intervention of these patients.

[Key words] Tuberculosis, pulmonary; Severe pneumonia; Risk factors; Early predictive model; Mortality

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230509-00074

肺结核是一种由结核分枝杆菌感染肺部导致的慢性传染病, 该病每年致死人数高达 900 多万, 对人类生命健康造成严重威胁^[1]。肺结核呈亚急性或慢性起病, 1%~3% 的患者需要重症监护病房加强监护与治疗, 合并重症肺炎是该类患者入住重症监护室的常见指征, 且该类患者死亡率高达 71%^[2-4]。目前国内外对肺结核合并重症肺炎患者的预后危险因素临床研究报道较少, 本研究通过回顾性分析活动性肺结核合并重症肺炎患者的临床资料, 探讨该类患者死亡相关危险因素并构建早期风险预测模型, 以早期识别危险因素并及时采取干预措施, 降低该类患者的死亡率。

对象与方法

一、研究对象

以 2019 年 10 月至 2021 年 10 月成都市公共卫生临床医疗中心结核重症监护室收治的 400 例活动性肺结核合并重症肺炎患者为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 周岁; (2) 同时符合《WS288-2017 肺结核诊断》中关于活动性肺结核的诊断标准^[5]、《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》中关于重症肺炎的诊断标准^[6], 患者在活动性肺结核基础上, 同时合并其它病原菌感染导致重症肺炎; (3) 住院时间 > 48 h; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 恶性肿瘤、终末疾病状态、妊娠患者; (2) 临床资料不完整。本回顾性病例对照研究符合《赫尔辛基宣言》的基本要求, 经成都市公共卫生临床医疗中心医学伦理委员会审批 (审批号: YJ-K2022-02-01)。

二、研究方法

400 例患者按照 7:3 的比例随机编号分为建模组 (280 例) 和验证组 (120 例)。按照 30 d 预后, 将建模组分为存活组 (166 例) 与死亡组 (114 例), 收集两组患者性别、年龄、民族、吸烟史、饮酒史、延迟抗结核 (患者出现症状到诊断并治疗活动性肺结核超过 14 d)、肺结核史 (初治/复治)、耐药结核、基础疾病 (慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、艾滋病、慢性肾病史、慢性肝病史和心血管疾病史)、入院 24 h 内实验室检查结果 (白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、AST、ALT、总胆红素、白蛋白、尿素、血肌酐、血乳酸、氧合指数和 CD4⁺T 淋巴细胞) 等临床资料。

三、治疗方法

所有患者均在成都市公共卫生临床医疗中心结核重症监护室接受抗结核、抗感染治疗。同时, 重症监护室专科医师根据患者入院病情进行有创机械通气 (美国泰科 PB840) 治疗。

四、统计学分析

应用 SPSS 23.0 统计软件分析数据, 计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验正态性, 对符合正态分布的计量资料, 采用均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用 t 检验; 对非正态分布的计量资料, 采用中位数 (M) 和四分位数 (Q_1, Q_3) 形式表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以例数和率表示, 两组间比较采用 χ^2 检验或修正 χ^2 检验。将 $P < 0.05$ 的单因素分析结果进行赋值后, 先进行单因素 Logistic 回归分析, 筛选潜在危险因素 ($P < 0.2$), 再采用向前 LR 法进行多因素 Logistic 回归分析筛选影响患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$), 并以此构建活动性肺结

核合并重症肺炎患者发生死亡的预测模型,计算受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线的曲线下面积(area under the curve,AUC)、灵敏度和特异性,并绘制预测模型对建模组患者死亡风险预测的 ROC 曲线。然后采用预测模型预测验证组患者死亡发生情况,并绘制预测模型对验证组患者死亡风险预测的 ROC 曲线。

结 果

一、一般情况

400 例活动性肺结核合并重症肺炎患者中位年

龄为 62(46,71)岁,男性 305 例(76.3%,305/400),汉族 331 例(82.8%,331/400),吸烟史 222 例(55.5%,222/400),饮酒史 143 例(35.8%,143/400),延迟抗结核 229 例(57.3%,229/400),初治肺结核 310 例(77.5%,310/400),耐药结核 75 例(18.8%,75/400),慢性阻塞性肺疾病 76 例(19.0%,76/400),糖尿病 72 例(18.0%,72/400),艾滋病 13 例(3.3%,13/400),慢性肝病 20 例(5.0%,20/400),慢性肾病 14 例(3.5%,14/400),心血管疾病 72 例(18.0%,72/400),有创机械通气 76 例(19.0%,76/400)。400 例患者中,死亡 163 例(40.75%,163/400)。具体临床资料见表 1。

表 1 活动性肺结核合并重症肺炎患者一般临床资料

特征	总例数(n=400)	组别		统计值	P 值
		建模组(n=280)	验证组(n=120)		
男性[例(%)]	305(76.3)	210(75.0)	95(79.2)	0.805 ^a	0.442
年龄[岁,M(Q ₁ ,Q ₃)]	62(46.0,71.0)	62.0(46.0,71.0)	61.5(48.0,71.0)	-0.295 ^b	0.768
民族[例(%)]				0.241 ^a	0.623
汉族	331(82.8)	230(82.1)	101(84.2)		
其他民族	69(17.3)	50(17.9)	19(15.8)		
吸烟史[例(%)]	222(55.5)	151(53.9)	71(59.2)	0.933 ^a	0.380
饮酒史[例(%)]	143(35.8)	98(35.0)	45(37.5)	0.229 ^a	0.633
延迟抗结核[例(%)]	229(57.3)	159(56.8)	70(58.3)	0.082 ^a	0.774
肺结核史[例(%)]				0.000 ^a	1.000
初治	310(77.5)	217(77.5)	93(77.5)		
复治	90(22.5)	63(22.5)	27(22.5)		
耐药结核[例(%)]	75(18.8)	54(19.3)	21(17.5)	0.176 ^a	0.675
慢性阻塞性肺疾病[例(%)]	76(19.0)	45(16.1)	31(25.8)	5.201 ^a	0.026
糖尿病[例(%)]	72(18.0)	56(20.0)	16(13.3)	2.529 ^a	0.120
艾滋病[例(%)]	13(3.3)	11(3.9)	2(1.7)	0.742 ^c	0.389
慢性肝病史[例(%)]	20(5.0)	17(6.1)	3(2.5)	2.256 ^a	0.133
慢性肾病史[例(%)]	14(3.5)	9(3.2)	5(4.2)	0.032 ^c	0.859
心血管疾病史[例(%)]	72(18.0)	50(17.9)	22(18.3)	0.013 ^a	0.910
白细胞计数[×10 ⁹ /L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	8.4(5.8,11.6)	8.4(5.8,11.5)	8.2(5.8,12.1)	-0.074 ^b	0.941
红细胞计数[×10 ¹² /L, $\bar{x}\pm s$]	3.9±0.9	3.9±0.9	3.9±1.0	-0.286 ^d	0.775
血红蛋白[g/L, $\bar{x}\pm s$]	107.7±26.2	107.6±25.8	107.8±27.1	-0.041 ^d	0.967
血小板计数[×10 ⁹ /L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	207.5(132.5,295.0)	210.0(133.0,297.0)	198.0(124.0,288.5)	-0.409 ^b	0.683
ALT[U/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	21.0(12.0,41.0)	23.0(13.0,41.0)	19.0(11.0,38.0)	-1.494 ^b	0.135
AST[U/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	35.5(22.0,62.0)	37.0(24.0,63.0)	32.0(19.0,58.0)	-2.092 ^b	0.036
总胆红素[μmol/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	10.1(6.7,15.5)	10.2(6.6,15.4)	9.6(6.8,15.5)	-0.347 ^b	0.728
白蛋白[g/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	27.8(32.9,31.2)	27.6(23.8,30.8)	28.7(24.2,32.2)	-1.405 ^b	0.160
尿素[mmol/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	5.3(3.7,8.0)	5.3(4.1,8.0)	5.1(3.3,8.2)	-0.947 ^b	0.344
血肌酐[μmol/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	53.9(43.4,77.3)	53.2(43.3,76.5)	54.5(45.5,81.3)	-0.635 ^b	0.525
血乳酸[mmol/L,M(Q ₁ ,Q ₃)]	2.1(1.9,2.9)	2.1(1.6,3.0)	2.1(1.4,2.8)	-1.036 ^b	0.300
氧合指数[mmHg,M(Q ₁ ,Q ₃)]	169.9(138.0,204.8)	172.0(139.0,208.0)	166.7(133.8,200.0)	-1.028 ^b	0.304
CD4 ⁺ T 淋巴细胞[个/μL,M(Q ₁ ,Q ₃)]	177.0(86.0,312.0)	177.5(85.5,300.5)	175.5(91.5,329.0)	-0.568 ^b	0.570
有创机械通气[例(%)]	76(19.0)	53(18.9)	23(19.2)	0.003 ^a	0.956

注:^a: χ^2 值;^b:Z 值;^c:连续修正 χ^2 值;^d:t 值;^e:延迟抗结核即患者出现症状到诊断并治疗活动性肺结核超过 14 d;1 mmHg=0.133 kPa

建模组和验证组患者在慢性阻塞性肺疾病史、AST 方面差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.201$ 、 $Z=-2.092$, $P=0.026$ 和 0.036), 而在其他临床资料方面差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。具体结果见表 1。

二、建模组临床资料比较

建模组中共有患者 280 例, 男性 210 例 (75.0%, 210/280), 中位年龄 62.0(46.0,71.0)岁。存活组和死亡组患者在年龄、延迟抗结核、白蛋白、血乳酸、氧合指数、CD4⁺T 淋巴细胞及有创机械通气方面比较, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。另外, 虽然两组患者的血小板计数、尿素及血肌酐分布组间

比较有统计学差异, 但均在正常参考范围内, 无临床意义, 不纳入后续多因素 Logistic 回归分析。具体结果见表 2。

三、活动性肺结核合并重症肺炎患者死亡的影响因素

单因素 Logistic 回归分析结果显示, ≥ 60 岁、延迟抗结核、白蛋白 ≤ 30 g/L、血乳酸 >2.2 mmol/L、氧合指数 <250 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、CD4⁺T 淋巴细胞 <414 个/ μ L、有创机械通气是活动性肺结核合并重症肺炎患者死亡的潜在危险因素 (P 均 <0.2)。多因素 Logistic 回归分析显示, 延迟抗结核

表 2 建模组活动性肺结核合并重症肺炎患者存活组和死亡组临床资料比较

特征	组别		统计值	P 值
	存活组 (n=166)	死亡组 (n=114)		
男性[例(%)]	123(74.1)	87(76.3)	0.178 ^a	0.779
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	61.0(43.0,69.0)	63.5(47.0,75.0)	-2.126 ^b	0.034
民族[例(%)]			0.560 ^a	0.454
汉族	134(80.7)	96(84.2)		
其他民族	32(19.3)	18(15.8)		
吸烟史[例(%)]	86(51.8)	65(57.0)	0.738 ^a	0.396
饮酒史[例(%)]	57(34.3)	41(36.0)	0.079 ^a	0.779
延迟抗结核 ^e [例(%)]	80(48.2)	79(69.3)	12.268 ^a	0.001
肺结核史[例(%)]			0.469 ^a	0.494
初治	131(78.9)	86(75.4)		
复治	35(21.1)	28(24.6)		
耐药结核[例(%)]	34(20.5)	20(17.5)	0.375 ^a	0.540
慢性阻塞性肺疾病[例(%)]	28(16.9)	17(14.9)	0.079 ^a	0.800
糖尿病[例(%)]	27(16.3)	29(25.4)	3.555 ^a	0.069
艾滋病[例(%)]	9(5.4)	2(1.8)	2.408 ^a	0.209
慢性肝病史[例(%)]	11(6.6)	6(5.3)	0.220 ^a	0.639
慢性肾病史[例(%)]	3(1.8)	6(5.3)	1.603 ^c	0.206
心血管疾病史[例(%)]	25(15.1)	25(21.9)	2.174 ^a	0.140
白细胞计数 [$\times 10^9/L, \bar{M}(Q_1, Q_3)$]	8.4(5.7,11.5)	8.2(5.8,11.5)	-0.288 ^b	0.773
红细胞计数 [$\times 10^{12}/L, \bar{x} \pm s$]	3.9 \pm 0.8	3.8 \pm 0.9	0.941 ^d	0.348
血红蛋白[g/L, $\bar{x} \pm s$]	108.3 \pm 25.2	106.7 \pm 26.8	0.494 ^d	0.621
血小板计数 [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	251.0(151.0,319.0)	174.0(114.0,231.0)	-4.217 ^b	<0.001
ALT [$\mu/L, M(Q_1, Q_3)$]	23.0(13.0,42.0)	21.5(12.0,41.0)	-0.339 ^b	0.735
AST [$\mu/L, M(Q_1, Q_3)$]	36.0(23.0,58.0)	41.5(24.0,68.0)	-1.103 ^b	0.270
总胆红素 [$\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$]	10.2(6.8,15.0)	10.2(6.2,16.4)	-0.011 ^b	0.992
白蛋白[g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	28.8 \pm 5.4	25.2 \pm 5.6	4.035 ^d	<0.001
尿素[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4.8(3.8,6.6)	6.4(4.3,10.3)	-3.958 ^b	<0.001
血肌酐 [$\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$]	51.8(40.6,69.4)	56.0(46.0,85.9)	-3.958 ^b	<0.001
血乳酸[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	2.0(1.6,2.6)	2.4(1.7,3.3)	-2.429 ^b	0.015
氧合指数[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	184.5 \pm 55.5	159.4 \pm 52.7	3.788 ^d	<0.001
CD4 ⁺ T 淋巴细胞[个/ μ L, $M(Q_1, Q_3)$]	152.0(83.0,248.0)	101.0(51.0,184.0)	-3.425 ^b	0.001
有创机械通气[例(%)]	14(8.4)	39(34.2)	29.264 ^a	<0.001

注:^a: χ^2 值;^b:Z 值;^c:连续修正 χ^2 值;^d:t 值;^e:延迟抗结核即患者出现症状到诊断并治疗活动性肺结核超过 14 d;1 mmHg=0.133 kPa

($OR=2.312, 95\%CI:1.350\sim3.960$)、白蛋白 ≤ 30 g/L ($OR=1.824, 95\%CI:1.014\sim3.283$)、 $CD4^+$ T 淋巴细胞 <414 个/ μL ($OR=2.476, 95\%CI:1.045\sim5.864$)、有创机械通气 ($OR=5.275, 95\%CI:2.640\sim10.538$) 是活动性肺结核合并重症肺炎患者发生死亡的独立危险因素。见表 3。

四、预测模型

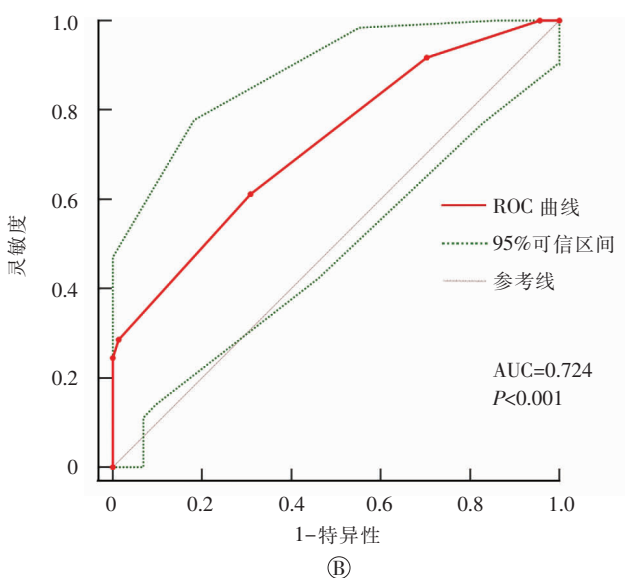
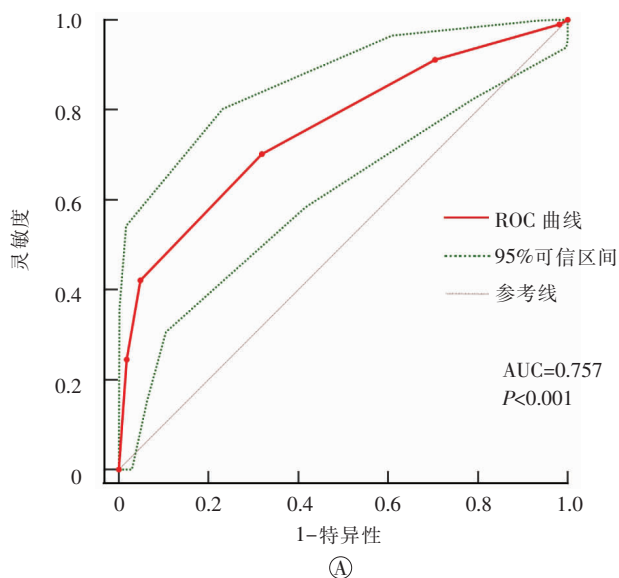
以上文筛选的独立死亡危险因素的 β 系数 (β 系数 ≤ 1 赋 1 分, β 系数 >1 赋 2 分) 为基础构建的预测模型, 其中延迟抗结核赋 1 分, 白蛋白 ≤ 30 g/L 赋 1 分, $CD4^+$ T 淋巴细胞 <414 个/ μL 赋 1 分, 有创机械通气赋 2 分, 该预测模型最高分为 5 分。

建模组的 AUC 为 0.757 ($95\%CI:0.703\sim0.806$), 约登指数为 0.383 时, 该预测模型的灵敏度为

0.702, 特异性为 0.681, 见图 1 (A)。验证组 AUC 为 0.724 ($95\%CI:0.635\sim0.801$), 约登指数为 0.302 时, 灵敏度为 0.612, 特异性为 0.690, 见图 1 (B)。

讨 论

肺结核合并重症肺炎常存在肺部结构损害和功能降低, 从而较易发生呼吸衰竭、脏器功能障碍等, 严重影响患者预后^[7-8]。本研究纳入的 400 例活动性肺结核合并重症肺炎患者, 虽然经过积极救治, 死亡率仍高达 40.75% (163/400), 和赖敏等^[4] (71.28%)、顾玉虹等^[9] (58.5%)、Koegelenberg 等^[10] (45.8%) 和劳穗华等^[11] (32.14%) 报道的死亡率存在一定差异, 由于该类人群死亡率较高, 因此探讨该类人群死亡风险危险因素具有较高的临床价值。



注: ROC: 受试者工作特征; AUC: 曲线下面积

图 1 活动性肺结核合并重症肺炎死亡预测模型的 ROC 曲线 (A 为建模组, B 为验证组)

表 3 建模组活动性肺结核合并重症肺炎患者死亡的影响因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
年龄 ≥ 60 岁 ^a	1.392 (0.860~2.252)	0.178	-	
延迟抗结核	2.426 (1.470~4.005)	0.001	2.312 (1.350~3.960)	0.002
白蛋白 ≤ 30 g/L ^b	2.177 (1.265~3.749)	0.005	1.824 (1.014~3.283)	0.045
血乳酸 >2.2 mmol/L ^c	1.562 (0.966~2.524)	0.069	-	
氧合指数 <250 mmHg ^d	1.629 (0.412~6.436)	0.486	-	
$CD4^+$ T 淋巴细胞 <414 个/ μL ^e	2.266 (1.023~5.022)	0.044	2.476 (1.045~5.864)	0.039
有创机械通气	5.646 (2.888~11.037)	<0.001	5.275 (2.640~10.538)	<0.001

注: ^a: WHO 对亚太地区老年人以年龄 ≥ 60 岁为参考; ^b: 低蛋白血症以白蛋白 ≤ 30 g/L 为参考; ^c: 血乳酸正常参考范围 ≤ 2.2 mmol/L; ^d: 重症肺炎以氧合指数 <250 mmHg 为参考, 1 mmHg=0.133 kPa; ^e: $CD4^+$ T 淋巴细胞正常参考范围 ≥ 414 个/ μL ; “-”表示未纳入多因素分析

一、活动性肺结核合并重症肺炎死亡的独立危险因素与既往研究有差异

目前,国内外关于重症监护室住院的肺结核或重症肺炎患者预后影响因素报道较多,但有关活动性肺结核合并重症肺炎患者预后的研究报道较少。Koegelenberg 等^[10]认为影响 ICU 肺结核患者死亡的危险因素包括延迟抗结核、CD4⁺T 淋巴细胞降低、血肌酐升高、肺部弥漫性实变影。Galvin 等^[12]报道延迟抗结核、有创机械通气和器官功能衰竭是影响 ICU 肺结核患者死亡的危险因素。而张立群和刘振千^[13]则认为结核病晚期、机械通气是影响肺结核患者死亡的危险因素。与此同时,有学者通过对重症监护室住院的重症肺炎患者进行临床研究,发现高龄、肺部浸润性病灶、机械通气和感染性休克的重症肺炎患者死亡率极高,是影响患者死亡的独立危险因素^[14-16]。本研究观察到延迟抗结核、白蛋白 ≤ 30 g/L、CD4⁺T 淋巴细胞 < 414 个/ μ L、有创机械通气是活动性肺结核合并重症肺炎患者死亡的独立危险因素,和既往肺结核或重症肺炎的危险因素有差异,可能与研究人群是活动性肺结核合并重症肺炎细分亚组有关。此外,虽然年龄、血乳酸不是活动性肺结核合并重症肺炎患者死亡的独立危险因素,但仍可观察到死亡组的中位年龄、血乳酸均高于存活组(63.5 岁 vs 61.0 岁、2.4 mmol/L vs 2.0 mmol/L),差异具有统计学意义($P < 0.05$),和既往报告^[17-19]结果基本一致,可能这些因素虽是影响活动性肺结核合并重症肺炎严重程度的危险因素,而对该类患者死亡预后影响较小,有待进一步研究。

二、本文构建的死亡风险预测模型对早期预后预测及临床干预具有一定临床价值

本研究观察到,延迟抗结核的活动性肺结核合并重症肺炎患者死亡风险比早期及时抗结核增加 2.312 倍,低于 Zahar 等^[20]的 3.4 倍、与 Oruç 等^[21]的 2.71 倍一致。由于肺结核合并重症肺炎时,常伴随呼吸衰竭^[22-24],从而增加患者的死亡风险。在本研究中,活动性肺结核合并重症肺炎患者白蛋白水平明显低于正常水平下限,白蛋白 ≤ 30 g/L 的患者死亡风险较白蛋白 > 30 g/L 的患者增加 1.824 倍,与既往

相关报道^[25-26]一致,可能因为活动性肺结核合并重症肺炎已同时存在急性和慢性营养消耗相关。也有学者通过临床研究发现重症肺炎患者早期较易存在 CD4⁺T 淋巴细胞降低现象,且该类患者预后较差^[27],本研究显示 CD4⁺T 淋巴细胞 < 414 个/ μ L 的活动性肺结核合并重症肺炎患者死亡风险较 CD4⁺T 淋巴细胞正常患者增加 2.476 倍,可能与该类疾病较严重导致 CD4⁺T 细胞消耗有关^[28]。此外,Tatar 等^[29]研究认为,有创机械通气增加 ICU 住院时间,死亡率高达 72.5%,而本研究也观察到有创机械通气的活动性肺结核合并重症肺炎患者死亡率高达 73.6% (39/53),死亡风险增加 5.275 倍,说明有创机械通气对该类患者肺部结构和功能损害严重^[30]。

本研究基于上述危险因素构建的预测模型对 120 例患者验证结果提示,AUC 为 0.724 (95%CI: 0.635~0.801),对早期预后判断及临床干预具有一定临床价值。但其灵敏度和特异性略偏低,分别为 0.612 和 0.690,可能与本研究为回顾性单中心研究、研究样本量偏少、纳入研究指标略显单薄等因素有关,后续有待前瞻性、多中心、大样本、多层面和纳入更多风险因素的临床研究,进一步探索影响该类人群预后的独立危险因素,以构建预测效能更好的预测模型,并对模型进行多中心的外部验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 崔坤平:论文撰写、数据收集、统计学分析;杨娇:统计学分析;毛毅、白浪:研究指导、对文章的知识性内容做批评性审阅

参 考 文 献

- [1] Chakaya J, Petersen E, Nantanda R, et al. The WHO Global Tuberculosis 2021 Report-not so good news and turning the tide back to End TB[J]. Int J Infect Dis, 2022, 124 Suppl 1: S26-S29. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.03.011.
- [2] Klautau GB, Kuschnaroff TM. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in São Paulo-Brazil[J]. Braz J Infect Dis, 2005, 9(6):464-478. DOI: 10.1590/s1413-86702005000600004.
- [3] Chaudhry D, Tyagi D. Tuberculosis in intensive care unit [J]. Indian J Crit Care Med, 2021, 25(Suppl 2): S150-S154. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23872.
- [4] 赖敏, 吴桂辉, 陈洪德, 等. 肺结核合并重症肺炎行有创机械通气患者的死亡危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 115-118, 122. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.01.032.

- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断 WS288-2017[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7): 642-652. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.07.019.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [7] Rollas K, Kara A, Ortaç Ersoy NE, et al. Acute tuberculosis in the intensive care unit[J]. Turk J Med Sci, 2015, 45(4): 882-887. DOI: 10.3906/sag-1408-118.
- [8] Passi NN, Buckley J. Tuberculosis on the intensive care unit[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2018, 79(3): 142-147. DOI: 10.12968/hmed.2018.79.3.142.
- [9] 顾玉虹, 王娟, 李德宪, 等. 肺结核并发呼吸衰竭患者死亡的危险因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(5): 555-557.
- [10] Koegelenberg CF, Balkema CA, Jooste Y, et al. Validation of a severity-of-illness score in patients with tuberculosis requiring intensive care unit admission[J]. S Afr Med J, 2015, 105(5): 389-392. DOI: 10.7196/samj.9148.
- [11] 劳穗华, 俞朝贤, 李德宪. 肺结核并重症肺炎患者细胞免疫功能研究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(11): 2047-2048. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2013.11.051.
- [12] Galvin J, Tiberi S, Akkerman O, et al. Pulmonary tuberculosis in intensive care setting, with a focus on the use of severity scores, a multinational collaborative systematic review[J]. Pulmonology, 2022, 28(4): 297-309. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2022.01.016.
- [13] 张立群, 刘振千. 伴呼吸衰竭的住院活动性肺结核患者死亡危险因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2009, 31(6): 358-362.
- [14] Cilli A, Erdem H, Karakurt Z, et al. Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring admission to the intensive care unit: Risk factors for mortality[J]. J Crit Care, 2013, 28(6): 975-979. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.08.004.
- [15] Erdem H, Turkan H, Cilli A, et al. Mortality indicators in community-acquired pneumonia requiring intensive care in Turkey [J]. Int J Infect Dis, 2013, 17 (9): e768-e772. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.03.015.
- [16] 贺鹤群, 朱建华, 叶继辉. 重症肺炎的临床特征和死亡危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(19): 3532-3534. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.19.025.
- [17] Ferreira MD, Neves C, Souza AB, et al. Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfecting with tuberculosis and HIV[J]. J Bras Pneumol, 2018, 44(2): 118-124. DOI: 10.1590/s1806-37562017000000316.
- [18] 张耀亭. 肺结核合并重症肺炎 35 例临床分析[J]. 中国防痨杂志, 2004, 26(6): 346-348. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2004.06.009.
- [19] 曹晓琳. 影响肺结核并发呼吸衰竭患者预后的危险因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1): 68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2019.01.022.
- [20] Zahar JR, Azoulay E, Klement E, et al. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(3): 513-520. DOI: 10.1007/s001340000849.
- [21] Oruç MA, Ozdemir S, Oztomuruk D. Characteristics of tuberculosis-related deaths and risk factors: A retrospective cohort study in Samsun province of Turkey[J]. Postgrad Med, 2022, 134(2): 217-223. DOI: 10.1080/00325481.2022.2029106.
- [22] Martinez L, Xu L, Chen C, et al. Delays and pathways to final tuberculosis diagnosis in patients from a referral hospital in Urban China[J]. Am J Trop Med Hyg, 2017, 96(5): 1060-1065. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0358.
- [23] Nishiguchi S, Tomiyama S, Kitagawa I, et al. Delayed isolation of smear-positive pulmonary tuberculosis patients in a Japanese acute care hospital[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1): 94. DOI: 10.1186/s12890-018-0653-1.
- [24] 谢祎, 韩晶, 于维莉, 等. 天津市肺结核患者短程督导治疗期抗结核治疗效果及死亡影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2020, 36(1): 126-129. DOI: 10.11847/zgggws1123527.
- [25] Hoque MR, Chakraborty PK, Paul UK, et al. Serum albumin and creatinine clearance rate among smear positive pulmonary tuberculosis patients in Bangladesh[J]. Mymensingh Med J, 2014, 23(3): 430-434.
- [26] Chon SB, Kim TS, Oh WS, et al. Pulmonary tuberculosis among patients hospitalised with community-acquired pneumonia in a tuberculosis-prevalent area[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(12): 1626-1631. DOI: 10.5588/ijtld.13.0183.
- [27] 王凡, 陈旭昕, 韩志海. 重症肺炎早期患者外周血 T 淋巴细胞亚群比例变化及预后预测效能[J]. 山东医药, 2021, 61(27): 32-36. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.27.008.
- [28] Kony SJ, Hane AA, Larouze B, et al. Tuberculosis-associated severe CD4⁺ T-lymphocytopenia in HIV-seronegative patients from Dakar. SIDAK research group[J]. J Infect, 2000, 41(2): 167-171. DOI: 10.1053/jinf.2000.0721.
- [29] Tatar D, Senol G, Kirakli C, et al. Contributing factors to mortality rates of pulmonary tuberculosis in intensive care units [J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(7): 605-610. DOI: 10.1016/j.jcma.2018.02.003.
- [30] Passi NN, Buckley J. Tuberculosis on the intensive care unit[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2018, 79(3): 142-147. DOI: 10.12968/hmed.2018.79.3.142.

(收稿日期: 2023-05-09)