

- ovarian cancer: what to know [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(5): 543-554.
- [17] CHARKHCHI P, CYBULSKI C, GRONWALD J, et al. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3730.
- [18] YANG ZJ, ZHAO BB, LI L. The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1): 57.
- [19] ZHANG MH, CHENG SS, JIN Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188503. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188503.
- (收稿日期: 2022-05-04, 修回日期: 2022-08-10)

引用本文: 吕培瑾, 李书阅, 蒋云书, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重病人呼吸机相关性肺炎诺莫图模型的预测价值 [J]. *安徽医药*, 2024, 28(1): 164-167. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.034.

◇ 临床医学 ◇



## 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重病人呼吸机相关性肺炎 诺莫图模型的预测价值

吕培瑾, 李书阅, 蒋云书, 董亮亮

作者单位: 聊城市第二人民医院呼吸内科, 山东 聊城 252600

**摘要 目的** 筛选老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重病人发生呼吸机相关性肺炎(VAP)的危险因子, 验证以此构建的诺莫图预测模型的价值。**方法** 以2016年12月至2021年11月聊城市第二人民医院收治的374例老年COPD病人为研究对象, 按6:4的比例, 采用随机数字表法分为建模集( $n=225$ )与验证集( $n=149$ )。分析VAP的影响因素, 建立诺莫图模型并评估其预测价值。**结果** VAP组病人年龄[(70.56±6.33)岁比(68.01±6.06)岁]、急性生理和慢性健康(APACHE II)评分[(20.44±6.89)分比(12.20±4.60)分]、序贯器官衰竭(SOFA)评分[(7.65±3.32)分比4.12±1.82分]、有吸烟史比例(71.9%比54.8%)、合并基础疾病≥3种比例(45.6%比18.5%)、过去90 d使用抗生素比例(63.2%比40.5%)、呼吸机通气时长≥4 d比例(77.2%比40.5%)、再次插管比例(80.7%比46.4%)较非VAP组升高( $P<0.05$ )。logistic回归分析结果显示, 合并基础疾病≥3种( $OR=2.78, P=0.027$ )、APACHE II评分( $OR=9.46, P<0.001$ )、SOFA评分( $OR=2.99, P=0.010$ )、过去90 d使用抗生素( $OR=2.71, P=0.015$ )、呼吸机通气时长≥4 d( $OR=3.24, P=0.006$ )、再次插管( $OR=3.65, P=0.004$ )是发生VAP的独立危险因素。建模集及验证集校准曲线结果均显示, 构建的诺莫图预测模型校准度较好, ROC曲线下面积分别为0.87[95%CI: (0.82, 0.93)]、0.83[95%CI: (0.75, 0.92)]。**结论** 通过合并基础疾病≥3种、APACHE II评分、SOFA评分、过去90 d使用抗生素、呼吸机通气时长≥4 d、再次插管等危险因素建立的诺莫图模型对老年COPD急性加重病人发生VAP具有较好的预测价值。

**关键词** 肺疾病, 慢性阻塞性; 肺炎, 呼吸机相关性; 抗菌药; 危险因素; 诺莫图

### Predictive value of the nomogram model for ventilator-associated pneumonia in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

LYU Peijin, LI Shuyue, JIANG Yunshu, DONG Liangliang

Author Affiliation: Department of Respiratory Medicine, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252600, China

**Abstract Objective** To screen the risk factors for ventilator-associated pneumonia (VAP) in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to verify the value of the nomogram prediction model constructed in this way. **Methods** A total of 374 elderly COPD patients who were admitted to the Liaocheng Second People's Hospital from December 2016 to November 2021 were included in the study, and the subjects were divided into a modeling set ( $n=225$ ) and a validation set ( $n=149$ ) at a ratio of 6:4 and by using the random number table method. The influencing factors of VAP were analyzed, a nomogram model was established and its predictive value was evaluated. **Results** The age of patients in the VAP group [(70.56±6.33) years vs. (68.01±6.06) years], Acute Physiology and Chronic Health (APACHE II) score [(20.44±6.89) points vs. (12.20±4.60) points], Sequential Organ Failure (SOFA) score [(7.65±3.32) points vs. (4.12±1.82) points], proportion with history of smoking (71.9% vs. 54.8%), proportion with ≥ 3 comorbid underlying diseases (45.6% vs. 18.5%), proportion with antibiotics in the past 90 d (63.2% vs. 40.5%), proportion with ≥ 4 d of ventilatory ventilation (77.2% vs. 40.5%), and proportion with reintubation (80.7% vs. 46.4%) were elevated compared with those in

the non-VAP group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that combined underlying diseases  $\geq 3$  ( $OR=2.78$ ,  $P=0.027$ ), APACHE II score ( $OR=9.46$ ,  $P<0.001$ ), SOFA score ( $OR=2.98$ ,  $P=0.010$ ), use of antibiotics in the past 90 days ( $OR=2.71$ ,  $P=0.015$ ), ventilator ventilation duration  $\geq 4$  days ( $OR=3.23$ ,  $P=0.006$ ), and reintubation ( $OR=3.65$ ,  $P=0.004$ ) were independent risk factors for VAP. The calibration curve results of both the modeling set and the validation set showed that the constructed nomogram prediction model had good calibration, and the areas under the ROC curve were 0.87 [95%CI: (0.82,0.93)] and 0.83 [95%CI:(0.75,0.92)], respectively. **Conclusion** The nomogram model established by risk factors including combined underlying diseases  $\geq 3$ , APACHE II score, SOFA score, antibiotic use in the past 90 days, ventilator ventilation duration  $\geq 4$  days and reintubation has a good predictive value for the occurrence of VAP in elderly patients with acute exacerbation of COPD.

**Keywords** Pulmonary disease, chronic obstructive; Pneumonia, ventilator-associated; Antibacterial agents; Risk factors; Nomogram

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是常见的医院感染病之一。研究表明<sup>[1]</sup>, VAP在机械通气病人中的发生率为10%~30%。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的特征是持续性气流受限。COPD病程发展至急性加重期时,部分病人会出现急性呼吸衰竭<sup>[2]</sup>。机械通气和气管插管是呼吸衰竭病人必要的干预方式<sup>[3]</sup>。据报道<sup>[4]</sup>,在机械通气及气管插管病人中VAP的发生率 $>40\%$ 。此外,约50%的COPD病人可能发展出现VAP<sup>[5]</sup>。目前,减少VAP发生仍是COPD急性加重机械通气病人面临的一项严峻挑战,识别VAP发生的危险因素并建立准确的预测模型具有重要意义<sup>[6]</sup>。诺莫图是目前临床上广泛应用于预测疾病发生概率的工具之一<sup>[7]</sup>。因此,本研究收集了近5年COPD老年病人的病历资料,分析VAP发生的危险因素,建立诺莫图模型并评估其预测价值,旨在为预防COPD老年病人发生VAP的干预决策提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对2016年12月至2021年11月在聊城市第二人民医院就诊的374例老年COPD病人的病历资料进行回顾性分析。将研究对象按6:4的比例并按随机数字表法分为建模集( $n=225$ )与验证集( $n=149$ )。其中建模集VAP病人中包括男性35(61.4%)例,女性22(38.6%)例,年龄( $70.56\pm 6.33$ )岁;非VAP病人中包括男性107(63.7%)例,女性61(36.3%)例,年龄( $68.01\pm 6.06$ )岁。研究对象的确定依据GOLD指南对COPD急性加重的定义<sup>[8]</sup>。本研究获聊城市第二人民医院伦理委员会[批号(2016)医伦审第(9)号]批准,病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)年龄 $\geq 60$ 岁;(2)病人符合GOLD指南对COPD急性加重的定义且机械通气 $\geq 48$  h。排除标准:(1)合并社区获得性肺炎/支气管肺炎者;(2)合并急性呼吸窘迫综合征者;(3)长期接受免疫抑制剂治疗者;(4)严重低蛋

白血症、营养不良、昏迷者。

**1.3 分析指标** 收集病人年龄、性别,吸烟史,合并糖尿病、高血压或慢性肾病等基础疾病情况,急性生理和慢性健康(APACHE II)评分、序贯器官衰竭(SOFA)评分情况,过去90 d使用抗生素、呼吸机通气时长、再次插管等。

APACHE II评分标准<sup>[9]</sup>:总分最高71分,评分越大,病情越重,超过15分为重症。SOFA评分标准<sup>[9]</sup>:总分最高24分。评分越大,预后越差。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 26.0及R 4.1.3软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用两独立样本 $t$ 检验。计数资料用例(%)表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验。危险因素用logistic回归模型分析(向前法)。用“rms”包绘制诺莫图及校准图,“pROC”包绘制ROC曲线。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 建模集及验证集病人基本临床特征比较** 将374例研究对象按6:4的比例随机分为建模集( $n=225$ )与验证集( $n=149$ ),两组病人基本临床特征比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 老年COPD病人374例基本临床特征比较

变量	建模集 ( $n=225$ )	验证集 ( $n=149$ )	$\chi^2(t)$ 值	$P$ 值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ )	68.66 $\pm$ 6.21	67.83 $\pm$ 5.54	(1.32)	0.186
VAP/例(%)	57(25.3)	37(24.8)	0.01	0.913
性别/男/例(%)	142(63.1)	96(64.4)	0.07	0.795
吸烟史/例(%)	133(59.1)	91(61.1)	0.14	0.705
合并基础疾病 $\geq 3$ 种/例(%)	57(25.3)	37(24.8)	0.01	0.913
APACHE II评分/(分, $\bar{x}\pm s$ )	14.28 $\pm$ 6.36	14.07 $\pm$ 5.59	(0.33)	0.743
SOFA评分/(分, $\bar{x}\pm s$ )	5.01 $\pm$ 2.76	5.50 $\pm$ 2.57	(-1.73)	0.085
过去90 d使用抗生素/例(%)	104(46.2)	57(38.3)	2.32	0.128
呼吸机通气时长 $\geq 4$ d/例(%)	112(49.8)	73(49.0)	0.02	0.882
再次插管/例(%)	124(55.1)	82(55.0)	$<0.01$	0.988

注: COPD为慢性阻塞性肺疾病, VAP为呼吸机相关性肺炎, APACHE为急性生理和慢性健康状况, SOFA为序贯器官衰竭。

**2.2 建模集老年 COPD 急性加重病人发生 VAP 的单因素分析** 建模集病人中 VAP 的发生率为 25.3% (57/225)。VAP 组病人年龄 (70.56±6.33 比 68.01±6.06)、APACHE II 评分 (20.44±6.89 比 12.20±4.60)、SOFA 评分 (7.65±3.32 比 4.12±1.82)、有吸烟史比例 (71.9% 比 54.8%)、合并基础疾病≥3 种比例 (45.6% 比 18.5%)、过去 90 d 使用抗生素比例 (63.2% 比 40.5%)、呼吸机通气时长≥4 d 比例 (77.2% 比 40.5%)、再次插管比例 (80.7% 比 46.4%) 较非 VAP 组升高, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

**表 2** 建模集老年 COPD 急性加重病人发生 VAP 的单因素分析

变量	VAP 组 (n=57)	非 VAP 组 (n=168)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ )	70.56±6.33	68.01±6.06	(2.72)	0.007
男性/例(%)	35(61.4)	107(63.7)	0.10	0.757
有吸烟史/例(%)	41(71.9)	92(54.8)	5.19	0.023
合并基础疾病≥3 种/例(%)	26(45.6)	31(18.5)	16.60	<0.001
APACHE II 评分/(分, $\bar{x}\pm s$ )	20.44±6.89	12.20±4.60	(10.22)	<0.001
SOFA 评分/(分, $\bar{x}\pm s$ )	7.65±3.32	4.12±1.82	(10.04)	<0.001
过去 90 d 使用抗生素/例(%)	36(63.2)	68(40.5)	8.81	0.003
呼吸机通气时长≥4 d/例(%)	44(77.2)	68(40.5)	22.95	<0.001
再次插管/例(%)	46(80.7)	78(46.4)	20.21	<0.001

注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病, VAP 为呼吸机相关性肺炎, APACHE 为急性生理和慢性健康, SOFA 为序贯器官衰竭。

**2.3 建模集老年 COPD 急性加重病人发生 VAP 的危险因素分析** logistic 回归分析结果显示, 合并基础疾病≥3 种 ( $OR=2.78, P=0.027$ )、APACHE II 评分 ( $OR=9.46, P<0.001$ )、SOFA 评分 ( $OR=2.99, P=0.010$ )、过去 90 d 使用抗生素 ( $OR=2.71, P=0.015$ )、呼吸机通气时长≥4 d ( $OR=3.24, P=0.006$ )、再次插管 ( $OR=3.65, P=0.004$ ) 是老年 COPD 急性加重病人发生 VAP 的独立危险因素, 见表 3。

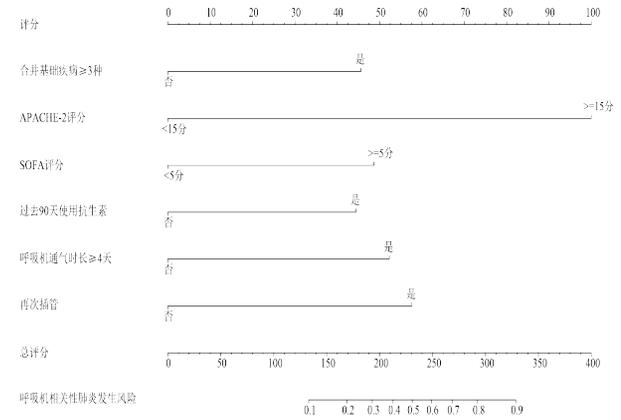
**2.4 危险因素诺莫图模型的构建及预测价值评估** 构建的诺莫图预测模型见图 1。建模集及验证

**表 3** 老年 COPD 急性加重 374 例发生 VAP 的危险因素分析

危险因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
合并基础疾病≥3 种	1.02	0.46	4.88	0.027	2.78	(1.12, 6.91)
APACHE II 评分	2.25	0.43	27.67	<0.001	9.46	(4.10, 21.85)
SOFA 评分	1.09	0.42	6.61	0.010	2.99	(1.30, 6.87)
过去 90 d 使用抗生素	1.00	0.41	5.91	0.015	2.71	(1.21, 6.06)
呼吸机通气时长≥4 d	1.18	0.43	7.62	0.006	3.24	(1.41, 7.46)
再次插管	1.29	0.44	8.46	0.004	3.65	(1.52, 8.73)
常量	-5.19	0.69	56.63	<0.001	0.01	

注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病, VAP 为呼吸机相关性肺炎, APACHE 为急性生理和慢性健康, SOFA 为序贯器官衰竭。

集校准曲线结果均显示, 构建的诺莫图预测模型校准度较好, ROC 曲线下面积分别为 0.87 [95%CI: (0.82, 0.93)]、0.83 [95%CI: (0.75, 0.92)], 预测模型的准确度较高。



**图 1** 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重 374 例 VAP 诺莫图预测模型

**3 讨论**

COPD 老年急性加重期病人肺功能进一步恶化<sup>[10]</sup>。此外, 老年 COPD 病人多伴有其他基础疾病, 免疫及器官功能衰退等情况<sup>[11]</sup>。因此老年 COPD 病人易出现急性呼吸衰竭, 机械通气是呼吸衰竭病人必要的干预措施<sup>[12]</sup>。VAP 则是 COPD 急性加重病人机械通气治疗过程中最易发生的并发症之一<sup>[13]</sup>。本研究发现, 老年 COPD 急性加重病人 VAP 的发生率为 25.3%。因此, 准确识别 VAP 在 COPD 急性加重病人机械通气治疗过程中发生的危险因素及预测每种危险因素的贡献程度, 对临床上有效预防 VAP 的发生至关重要。

本研究发现, 合并基础疾病≥3 种、APACHE II 评分、SOFA 评分、过去 90 d 使用抗生素、呼吸机通气时长≥4 d、再次插管是老年 COPD 急性加重病人 VAP 发生的重要危险因素。其中 APACHE II 评分是临床上广泛用于病人病情评估的指标之一, 其评分越大表示病人的病情越重<sup>[14]</sup>。Brotfain 等<sup>[15]</sup>研究表明, APACHE II 评分越高发生 VAP 的风险越大, 且可以将 APACHE II 评分>15 分作为 VAP 的独立预测因子。SOFA 评分是评估多器官功能衰竭情况。王庆等<sup>[16]</sup>研究发现 VAP 病人的 SOFA 评分显著升高, 且可以作为机械通气病人治疗方案选择的参考指标。研究表明, 呼吸机通气时长是 VAP 发生的独立预测因子, 其通气时长增长或反复应用显著增加了 VAP 的发生率<sup>[17]</sup>。Mccann 等<sup>[18]</sup>表明, 呼吸机通气时长越长, VAP 的发生率越高。过去 90 d 使用抗生素可能引起菌群失调, 引起病原菌多重感染或二次感染, 使得 VAP 发生率升高。曾燕萍<sup>[19]</sup>研究表明, 使用抗生素种类超过 2 种, 连续使用超过 3 d 均与

VAP发生率升高显著相关。但仅根据单一指标对VAP的发生进行预测存在一定的不确定性,而通过多个预测因子构建预测模型能克服单一因子预测的局限性,提高临床预测VAP发生的准确性。

诺莫图预测模型是目前临床最常使用的预测工具之一,可用于疾病发生概率及生存预后的预测分析,其优点在于能够清晰直观地反映出每个预测因子在预测模型中的贡献程度,操作简便,容易理解<sup>[20]</sup>。本研究对老年COPD急性加重病人VAP发生构建的诺莫图预测模型进行了验证,发现预测模型具有较好的校准度。此外,建模集及验证集ROC曲线下面积分别为0.87、0.83,表明诺莫图预测模型对老年COPD急性加重病人发生VAP预测的准确度较高。

本研究的局限性在于研究对象来自同一医院,结论外推的准确性仍待进一步验证。此外,属于回顾性研究,可能存在信息偏倚。今后应设计开展前瞻性研究,并联合多家医院进行多中心研究,以增加样本人群的代表性,并进一步验证所建立诺莫图预测模型预测的准确性。

综上所述,本研究通过logistic回归筛选出了合并基础疾病 $\geq 3$ 种、APACHE II评分、SOFA评分、过去90 d使用抗生素、呼吸机通气时长 $\geq 4$  d、再次插管等6个重要危险因素,并以此建立的诺莫图预测模型对老年COPD急性加重病人发生VAP具有较好的预测价值。

### 参考文献

- [1] TENG GJ, WANG N, NIE XH, et al. Analysis of risk factors for early-onset ventilator-associated pneumonia in a neurosurgical intensive care unit [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 66.
- [2] WEI T, WANG X, LANG K, et al. Low eosinophil phenotype predicts noninvasive mechanical ventilation use in patients with hospitalized exacerbations of COPD [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1259-1271.
- [3] LV MY, QIANG LX, LI ZH, et al. The lower the eosinophils, the stronger the inflammatory response? The relationship of different levels of eosinophils with the degree of inflammation in acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(1): 232-243.
- [4] WANG Y, LEI L, YANG H, et al. Weaning critically ill patients from mechanical ventilation: a protocol from a multicenter retrospective cohort study [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(1): 199-206.
- [5] ISHFAQ N, GUL N, ZAKA N. Outcome of early use of non-invasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(6): 1488-1492.
- [6] KÓZKA M, SEGA A, WOJNAR-GRUSZKA K, et al. Risk factors of pneumonia associated with mechanical ventilation [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(2): 656.
- [7] YUAN X, JIN J, XU X. Development of a nomogram for predicting the presence of combined pulmonary fibrosis and emphysema [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 349.
- [8] 李思其,高兴林.《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》2021年版更新解读[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(5): 36-42.
- [9] 吕培瑾,李书阅,蒋云书,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期318例的呼吸机相关性肺炎预测指标和微生物学特征分析[J]. *安徽医药*, 2022, 26(4): 770-773.
- [10] HE J, SUN J, ZHANG T, et al. Construction and validation of risk prediction model for deep vein thrombosis in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease based on serum angiopoietin 2 levels [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 7905-7918.
- [11] ZHOU J, CHAO Y, YAO D, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on immune checkpoint inhibitor efficacy in advanced lung cancer and the potential prognostic factors [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(5): 2148-2162.
- [12] HUANG JD, GU TJ, HU ZL, et al. Invasive-noninvasive sequential ventilation for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2019, 22(3): 160-168.
- [13] DE-MIGUEL-DIEZ J, JIMENEZ-GARCIA R, HERNANDEZ-BARRERA V, et al. Assessing the Impact of Gender and COPD on the Incidence and mortality of hospital-acquired pneumonia. A retrospective cohort study using the Spanish national discharge database (2016-2019) [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22): 5453.
- [14] ŚCISŁO L, WALEWSKA E, BODYS-CUPAK I, et al. Nutritional status disorders and selected risk factors of ventilator-associated pneumonia (VAP) in patients treated in the intensive care ward—a retrospective study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(1): 602.
- [15] BROTFAIN E, BORER A, KOYFMAN L, et al. Multidrug resistance acinetobacter bacteremia secondary to ventilator-associated pneumonia: risk factors and outcome [J]. *J Intensive Care Med*, 2017, 32(9): 528-534.
- [16] 王庆,刘宏波,方潇婷,等.血必净注射液对呼吸机相关性肺炎患者炎症指标及预后的影响[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(33): 15-18.
- [17] LIN SH, HE YP, LIAN JJ, et al. Procalcitonin kinetics to guide sequential invasive-noninvasive mechanical ventilation weaning in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure: procalcitonin's adjunct role [J]. *Libyan J Med*, 2021, 16(1): 1961382. DOI: 10.1080/19932820.2021.1961382.
- [18] MCCANN MR, HATTON KW, VSEVOLOZHSKAYA OA, et al. Earlier tracheostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with hemorrhagic stroke: associated factors and effects on hospitalization [J]. *J Neurosurg*, 2019, 132(1): 87-93.
- [19] 曾燕萍. ICU机械通气患者呼吸机相关性肺炎危险因素和预后分析[D]. 杭州:浙江大学, 2016.
- [20] LEE SC, AN C, YOO J, et al. Development and validation of a nomogram to predict pulmonary function and the presence of chronic obstructive pulmonary disease in a Korean population [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 32.

(收稿日期:2022-06-03,修回日期:2022-07-18)