

慢性阻塞性肺疾病频发急性加重的临床特点及 相关危险因素分析*

张瑞华 王志霞 邹孟云 毛志平 袁晓梅

(新乡医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科, 河南 新乡 453000)

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病频发急性加重患者的临床特点及相关危险因素。方法 收集 2021 年 12 月—2022 年 12 月于我院住院治疗的 281 例慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者的相关临床资料。并随访其出院 1 年内的急性加重次数、氧疗、药物治疗及健康情况。将 1 年内重度急性加重次数 ≥ 2 次的 COPD 患者定义为频发急性加重组, 1 年内重度急性加重次数 < 2 次的 COPD 患者定义为非频发急性加重组。将两组间对比具有显著差异性($P < 0.01$)的因素纳入修正 Poisson 回归分析, 筛选出与慢性阻塞性肺疾病频发急性加重相关的独立危险因素。将慢性阻塞性肺疾病频发急性加重的独立危险因素均纳入 ROC 曲线分析, 计算 5 项指标及其联合预测的概率, 并计算各指标的最佳截断值。结果 将单因素分析两组间具有显著差异性($P < 0.01$)的因素纳入修正 Poisson 回归分析, 结果认为红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)较高($P = 0.014, RR = 1.088, 95\% CI: 1.018 \sim 1.164$); BMI 较低($P = 0.007, RR = 0.945, 95\% CI: 0.908 \sim 0.985$); 合并 2 型糖尿病($P = 0.012, RR = 1.516, 95\% CI: 1.097 \sim 2.095$); 肺功能 GOLD 分级较高($P < 0.001, RR = 1.518, 95\% CI: 1.219 \sim 1.890$); 年龄较大($P = 0.004, RR = 1.021, 95\% CI: 1.006 \sim 1.035$)是慢性阻塞性肺疾病频发急性加重的独立危险因素。将慢性阻塞性肺疾病频发急性加重的独立危险因素均纳入 ROC 曲线分析, 结果显示 BMI 较低、肺功能 GOLD3 级及 4 级、年龄 > 65.5 岁、RDW-CV $> 13.25\%$ 、合并 2 型糖尿病是慢性阻塞性肺疾病频发急性加重的独立危险因素。5 项指标联合预测的 ROC 曲线与坐标轴围成面积(AUC)为 0.799, 约登指数最大时计算出的灵敏度为 74.8%, 特异度为 72.5%。结论 BMI 较低、肺功能 GOLD3 级及 4 级、年龄 > 65.5 岁、RDW-CV $> 13.25\%$ 、合并 2 型糖尿病是慢性阻塞性肺疾病频发急性加重的独立危险因素。基于 BMI、肺功能 GOLD 分级、年龄、RDW-CV、是否合并 2 型糖尿病等 5 项联合预测对于慢性阻塞性肺疾病频发急性加重事件具有较良好的预测价值。

【关键词】 频发急性加重; 慢性阻塞性肺疾病; 危险因素; 临床特点

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.12.014

Analysis of clinical characteristics and related risk factors of frequent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Ruihua, WANG Zhixia, ZOU Mengyun, MAO Zhiping, YUAN Xiaomei

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of
Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical characteristics and related risk factors of patients with frequent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** The clinical data of patients hospitalized for acute exacerbation of COPD in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from December 2021 to December 2022 were collected. The frequency of acute exacerbation, oxygen therapy, drug therapy and health status within 1 year after discharge were followed up. Patients with moderate to severe exacerbations of COPD ≥ 2 times in 1 year were defined as frequent exacerbations (study group), and patients with moderate to severe exacerbations of COPD < 2 times in 1 year were defined as non-frequent exacerbations (control group). The factors with significant differences between the two

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210504)

通信作者: 袁晓梅, 主任医师, E-mail: y13653733617@sina.com

引用本文: 张瑞华, 王志霞, 邹孟云, 等. 慢性阻塞性肺疾病频发急性加重的临床特点及相关危险因素分析[J]. 西部医学, 2025, 37(12): 1803-1809. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.12.014

groups ($P < 0.01$) were included in the modified Poisson regression analysis to screen out the independent risk factors related to frequent acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The independent risk factors of frequent acute exacerbations of COPD were included in the ROC curve analysis, the probability of the five indicators and their combined prediction was calculated, and the best cut-off value of each indicator was calculated. **Results** The factors with significant differences ($P < 0.01$) between the two groups in univariate analysis were included in the modified Poisson regression analysis, and the results showed that the RDW-CV was higher ($P = 0.014$, $RR = 1.088$, $95\% CI: 1.018 \sim 1.164$); BMI was lower ($P = 0.007$, $RR = 0.945$, $95\% CI: 0.908 \sim 0.985$); combined with type 2 diabetes mellitus ($P = 0.012$, $RR = 1.516$, $95\% CI: 1.097 \sim 2.095$); the GOLD grade of lung function was higher ($P < 0.001$, $RR = 1.518$, $95\% CI: 1.219 \sim 1.890$); older age ($P = 0.004$, $RR = 1.021$, $95\% CI: 1.006 \sim 1.035$) were independent risk factor for frequent exacerbations of COPD. The independent risk factors of frequent acute exacerbations of COPD were included in ROC curve analysis, and the results showed that lower BMI, GOLD grade 3 and 4, age > 65.5 years, RDW-CV $> 13.25\%$, combined with type 2 diabetes mellitus were the independent risk factors of frequent acute exacerbations of COPD. The area around the ROC curve and the coordinate axis (AUC) of the combined prediction of the five indicators was 0.799. The sensitivity and specificity calculated by the maximum Youden index were 74.8% and 72.5%, respectively. **Conclusion** Lower BMI, lung function GOLD3 and GOLD4, age > 65.5 years, RDW-CV $> 13.25\%$, and combined with type 2 diabetes mellitus are independent risk factors for frequent acute exacerbations of COPD. The combined prediction based on BMI, GOLD classification of lung function, age, RDW-CV and type 2 diabetes mellitus has a good predictive value for the frequent acute exacerbation events of COPD in the future.

【Key words】 Frequent acute exacerbations; Chronic obstructive pulmonary disease; Risk factors; Clinical characteristics

慢性阻塞性肺疾病急性加重 (Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是慢阻肺自然病程中经常发生的临床事件, 以呼吸困难加重和/或咳嗽与痰液增多为特征, 通常与感染、污染或其他气道损伤引起的局部和全身炎症增加等有关^[1-2]。研究表明, 有 30%~50% 的 COPD 患者每年至少经历一次急性加重, 在急性加重发生后, 患者的肺功能会迅速下降, 且在此次急性加重痊愈后长期处于受损状态, 显著加速疾病进展, 并导致死亡风险增加^[3]。尽管 AECOPD 在 COPD 患者中十分常见, 但急性加重的频率却存在很大异质性。有研究者认为, 在一年中有两次或两次以上病情加重的 COPD 患者代表了一种持续增加的炎症相关频发急性加重表型^[4-5]。后续研究发现, 相比于非频发 AECOPD 患者, 频发 AECOPD 的慢性炎症更大, 肺功能损害更加严重, 住院次数更多, 疾病进展加快, 预后更差, 死亡风险更大^[6-8]。本研究通过收集因慢性阻塞性肺疾病频发急性加重于我院住院治疗患者的多项临床指标, 分析其与慢性阻塞性肺疾病频发急性加重相关的独立危险因素, 为临床诊疗中识别频发急性加重高风险患者, 并为其提供个体化治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准: ① COPD 诊断均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 2021 年修订版》中的诊断标准^[9]。② 年龄不低于 40 岁。排除标准: ① 合并有哮喘、支气管扩张、肺栓塞、间质性肺疾病、肺癌其他系统恶性肿瘤、严重肝肾功能不全或精神疾病等患者。

② 临床资料不全患者或极度不配合者。根据纳入排除标准, 收集 2021 年 12 月—2022 年 12 月因 AECOPD 于我院呼吸与危重症医学科住院治疗共 281 例患者的相关临床资料。同时结合我院门诊及住院部电子病历系统数据, 于患者出院后 3 个月、6 个月、9 个月、1 年进行非干预性随访, 随访其急性加重次数、氧疗、药物治疗及健康情况。依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 2021 年修订版》中的标准^[9], 根据急性加重的严重程度, 将其分为轻度: 仅使用短效支气管扩张剂治疗; 中度: 使用短效支气管扩张剂和抗菌药物, 加用或不加用口服糖皮质激素; 重度: 需要住院或急诊、重症监护病房 (ICU) 治疗。根据其随访结果, 将 1 年内 COPD 重度急性加重次数 ≥ 2 次的患者定义为频发急性加重组, 1 年内 COPD 重度急性加重次数 < 2 次的患者定义为非频发急性加重组。最终随访于 2023 年 12 月结束。根据纳入排除标准, 初期共入组 281 例患者, 其中 2 例因随访过程中诊断出肝癌出组, 9 例失访 (出组及失访患者数据均剔除), 其余均完成随访。共收集到有效病例数 ($n = 270$), 根据分组标准, 纳入频发急性加重组 ($n = 103$), 非频发急性加重组 ($n = 167$)。本研究经新乡医学院第一附属医院伦理委员会审核通过 (编号: EC-022-215)。

1.2 收集资料方法 本研究为队列研究, 收集入组患者的一般资料, 如姓名、性别、年龄、现住址、BMI、相关合并症等信息。实验室检查均收集患者入院后的第一次结果。肺功能均在病情稳定后进行肺功能检查, 记录各患者肺功能 GOLD 分级结果, 肺功能仪型

号(德国耶格 Master Screen RSF900)。心脏超声在入院后 24 h 内完成,均由我院至少两名超声科医师共同完成评估,彩色多普勒超声诊断仪(美国通用电气 VIVID E95)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 对数据进行分析。计量资料行正态性检验,符合正态分布或近似正态分布的数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行独立两样本 t 检验。严重偏态分布数据以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,进行独立两样本秩和检验。计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验比较两组之间的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。将 $P < 0.01$ 的变量纳入修正 Poisson 回归分析,筛选出与慢性阻塞性肺疾病频发急性加重相关的独立危险因素。各独立危险因素及联合预测效果使用 MedCalc 绘制的 ROC 曲线图分析描述,计算 ROC 曲线下面积(Area under curve, AUC),以及约登指数最大时的敏感度、特异度和最佳截断值。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 统计结果显示所有入组患者现住址均为豫北地区,两组年龄、BMI、文化程度、现住址方面对比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组实验室检查结果对比 与非频发急性加重组比较,频发急性加重组患者在红细胞分布宽度变异

表 1 两组一般资料对比 $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75}), n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Comparison of general data between the two groups

项目	非频发急性加重组($n=167$)	频发急性加重组($n=103$)	$\chi^2/Z/t$	P
年龄(岁)	68.27±9.84	71.89±8.26	3.119	0.002
BMI(kg/m ²)	22.74±3.71	21.23±3.13	3.447	0.001
住院天数(d)	10.00(8.00,13.00)	10.00(8.00,14.00)	-1.139	0.255
吸烟指数(年/支)	600.00(100.00,800.00)	600.00(200.00,900.00)	-0.754	0.451
未戒烟	32(19.2)	15(14.6)	0.937	0.333
性别			0.008	0.927
男	142(85.0)	88(85.4)		
女	25(15.0)	15(14.6)		
文化程度			6.623	0.036
小学及以下	72(43.1)	61(59.2)		
初级中学	58(34.7)	26(25.3)		
高中及以上	37(22.2)	16(15.5)		
现住址			6.195	0.045
农村	122(73.0)	88(85.4)		
城镇	31(18.6)	12(11.7)		
城市	14(8.4)	3(2.9)		

系数(RDW-CV)、二氧化碳分压、乳酸脱氢酶、氨基末端 B 型脑钠肽前体、超敏 C 反应蛋白、D 二聚体更高;氧饱和度、总蛋白及白蛋白更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组实验室检查结果对比 $[M(P_{25}, P_{75}), (\bar{x} \pm s)]$

Table 2 Comparison of laboratory examination results between the two groups

项目	非频发急性加重组($n=167$)	频发急性加重组($n=103$)	Z/t	P
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.58(5.20,8.54)	6.70(5.50,8.82)	-0.923	0.356
红细胞计数($\times 10^9/L$)	4.38±0.56	4.50±0.67	-1.410	0.160
血红蛋白浓度(g/L)	132.59±16.46	133.93±19.20	-0.612	0.541
血小板计数($\times 10^9/L$)	288.60±84.35	228.46±79.29	0.014	0.989
红细胞比容	0.41±0.05	0.42±0.07	-1.529	0.127
嗜酸性粒细胞百分数(%)	1.30(0.40,2.40)	0.90(0.30,2.00)	-1.812	0.070
嗜酸性粒细胞绝对数($\times 10^9/L$)	0.09(0.03,0.16)	0.06(0.02,0.13)	-1.613	0.107
中性粒细胞绝对数($\times 10^9/L$)	4.62(3.43,6.52)	4.92(3.72,6.89)	-1.575	0.115
淋巴细胞绝对数($\times 10^9/L$)	1.39±0.67	1.24±0.59	1.891	0.060
红细胞分布宽度变异系数(%)	12.90(12.30,13.70)	13.30(12.60,14.70)	-3.478	0.001
平均血小板体积(fL)	10.06±1.12	9.86±1.19	1.372	0.171
pH	7.41±0.06	7.40±0.07	1.464	0.144
二氧化碳分压(mmHg)	39.30(34.20,44.90)	43.30(35.60,54.70)	-2.432	0.015
氧分压(mmHg)	85.21±25.09	80.70±29.49	1.339	0.182
氧饱和度(%)	96.50(93.70,97.70)	95.50(91.50,97.30)	-2.304	0.021
总蛋白(g/L)	64.00±7.26	62.03±6.67	2.243	0.026
白蛋白(g/L)	38.43±4.24	37.14±4.71	2.318	0.021
乳酸脱氢酶(U/L)	171.00(150.00,196.00)	183.00(155.00,236.00)	-2.251	0.024
钙离子浓度(mmol/L)	2.16±0.14	2.13±0.15	1.657	0.099
磷离子浓度(mmol/L)	1.15±0.21	1.12±0.25	1.038	0.300
氨基末端 B 型脑钠肽前体(pg/mL)	163.00(64.00,611.00)	437.00(116.00,2867.00)	-3.495	<0.001
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	3.85(1.02,20.15)	21.50(2.85,42.63)	-3.758	<0.001
红细胞沉降率(mm/h)	14.00(4.00,30.00)	19.00(4.00,34.00)	-0.935	0.350
纤维蛋白原(mg/dL)	339.44±102.32	350.14±107.56	-0.818	0.414
D 二聚体($\mu\text{g/mL}$)	0.80(0.60,1.06)	0.90(0.60,1.50)	-2.119	0.034

2.3 两组心脏超声结果对比 两组肺动脉内径、右心室流出道内径、右心室内径等比较差异无统计学意

义($P > 0.05$),两组肺动脉高压情况对比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组心脏超声结果对比 $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75}), n(\times 10^{-2})]$

Table 3 Comparison of cardiac ultrasound results between the two groups

项目	非频发急性加重组($n=167$)	频发急性加重组($n=103$)	$\chi^2/Z/t$	P
肺动脉内径(mm)	21.28±2.82	21.74±2.76	-1.321	0.188
右心室流出道内径(mm)	28.27±4.56	28.53±4.50	-0.466	0.642
右心室内径(mm)	21.32±3.35	21.77±4.33	-0.901	0.369
右心房上下径(mm)	45.14±7.57	45.64±8.82	-0.498	0.619
右心房内径(mm)	34.04±7.45	35.18±7.35	-1.231	0.219
射血分数(%)	62.00(58.00,65.00)	60.00(57.00,66.00)	-1.246	0.213
左心室每搏输出量(mL)	63.84±17.42	60.34±18.86	1.553	0.122
左心室舒张末期容量(mL)	100.00(83.00,123.00)	96.00(78.00,116.00)	-1.231	0.218
肺动脉高压情况			13.508	<0.001
有肺动脉高压	31(18.60)	40(38.80)		
无肺动脉高压	136(81.40)	63(61.20)		

2.4 两组合并症结果对比 两组在合并 2 型糖尿病、胸腔积液、呼吸衰竭的人数上对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组合并症结果对比 $[n(\times 10^{-2})]$

Table 4 Comparison of comorbidity results between the two groups

合并症	非频发急性加重组($n=167$)	频发急性加重组($n=103$)	χ^2	P
高血压			0.615	0.433
有	63(37.7)	34(33.0)		
无	104(62.3)	69(67.0)		
2 型糖尿病			10.570	0.001
有	15(9.0)	24(23.3)		
无	152(91.0)	79(76.7)		
冠心病			0.996	0.318
有	38(22.8)	29(28.2)		
无	129(77.2)	74(71.8)		
下肢静脉血栓			0.000	0.996
有	13(7.8)	8(7.8)		
无	154(92.2)	95(92.2)		
胸腔积液			4.151	0.042
有	35(21.0)	33(32.0)		
无	132(79.0)	70(68.0)		
陈旧性肺结核			0.211	0.646
有	15(9.0)	11(10.7)		
无	152(91.0)	92(89.3)		
心房颤动			0.504	0.478
有	15(9.0)	12(11.7)		
无	152(91.0)	91(88.3)		
呼吸衰竭			18.294	<0.001
无	126(75.4)	52(50.5)		
I 型	9(5.4)	8(7.8)		
II 型	32(19.2)	43(41.7)		

2.5 两组肺功能 GOLD 分级结果及院外治疗情况对比 在氧疗情况及肺功能 GOLD 分级方面两组对比,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

2.6 频发急性加重的修正 Poisson 回归分析 将非频发急性加重组与频发急性加重组间具有显著差异性($P<0.01$)的因素纳入修正 Poisson 回归分析,二分

表 5 两组肺功能 GOLD 分级结果及院外治疗情况对比 $[n(\times 10^{-2})]$

Table 5 Comparison of GOLD classification of lung function and out-of-hospital treatment between the two groups

项目	非频发急性加重组($n=167$)	频发急性加重组($n=103$)	χ^2	P
氧疗			7.935	0.019
无氧疗	116(69.5)	54(52.4)		
不规律氧疗	8(4.8)	8(7.8)		
规律氧疗	43(25.7)	41(39.8)		
药物治疗情况			0.059	0.059
无吸入药物	71(42.5)	30(29.1)		
不规律吸入药物	18(10.8)	10(9.7)		
规律吸入药物	78(46.7)	63(61.2)		
肺功能 GOLD 分级			45.030	<0.001
GOLD1 级	18(10.8)	6(5.8)		
GOLD2 级	71(42.5)	10(9.7)		
GOLD3 级	48(28.7)	38(36.9)		
GOLD4 级	30(18.0)	49(47.6)		

类变量及等级资料变量赋值情况见表 6。结果认为 RDW-CV 较高、BMI 较低、合并 2 型糖尿病、GOLD 分级较高、年龄较大是 AECOPD 的独立危险因素。见表 7。

表 6 二分类变量及等级资料变量赋值情况

Table 6 Assignment of binary variables and categorical variables

变量	赋值
是否合并 2 型糖尿病	不合并=0,合并=1
是否合并肺动脉高压	不合并=0,合并=1
呼吸衰竭情况	无呼吸衰竭=0, I 型呼吸衰竭=1, II 型呼吸衰竭=2
肺功能 GOLD 分级	GOLD1 级=0, GOLD2 级=1, GOLD3 级=2, GOLD4 级=3

2.7 根据修正 Poisson 回归分析后的结果 将 AE-COPD 的独立危险因素均纳入 ROC 曲线分析,分别计算 5 项指标及其联合预测的概率,并计算 5 项指标的最佳截断值。年龄的最佳截断值为 65.5 岁, BMI 最佳截断值为 15.05 kg/m², RDW-CV 最佳截断值为

13.25%。即 BMI 较低、肺功能 GOLD3 级及 4 级、年龄 >65.5 岁、RDW-CV >13.25%、合并 2 型糖尿病是慢阻肺频发急性加重的独立危险因素,见表 7。5 项指标联合预测的 ROC 曲线与坐标轴围成面积(AUC)为 0.799,约登指数最大为 0.473,此时计算出的灵敏度为 74.8%,特异度为 72.5%,见表 8。基于 BMI、肺功能 GOLD 分级、年龄、RDW-CV、是否合并 2 型糖尿病等 5 项联合预测对于未来的慢阻肺频发急性加重事件有较良好的预测价值,见图 1。

表 7 频发急性加重的修正 Poisson 回归分析结果

Table 7 Results of a modified Poisson regression for frequent exacerbations

变量	B	P	RR	RR 的 95%CI
NT-proBNP	0	0.824	1.000	(1.000~1.000)
HsCRP	0.002	0.173	1.002	(0.999~1.006)
RDW-CV	0.085	0.014	1.088	(1.018~1.164)
BMI	-0.056	0.007	0.945	(0.908~0.985)
2 型糖尿病	0.416	0.012	1.516	(1.097~2.095)
肺动脉高压	0.147	0.354	1.158	(0.849~1.580)
呼吸衰竭	0.109	0.226	1.115	(0.935~1.329)
GOLD 分级	0.417	<0.001	1.518	(1.219~1.890)
年龄	0.020	0.004	1.021	(1.006~1.035)
截距	-3.488	<0.001	0.031	(0.006~0.169)

表 8 5 项指标及联合预测的 ROC 曲线下面积

Table 8 The area under the ROC curve of the five factors and their joint prediction

预测指标	AUC	P	95%CI	灵敏度	特异度	约登指数	截断值
年龄	0.615	0.001	0.548~0.683	0.825	0.389	0.214	65.50
BMI	0.387	0.002	0.318~0.455	0.990	0.012	0.002	15.05
RDW-CV	0.626	0.001	0.557~0.695	0.544	0.695	0.239	13.25
GOLD 分级	0.717	<0.001	0.653~0.780	0.845	0.533	0.378	1.50
2 型糖尿病	0.572	0.048	0.500~0.644	0.233	0.910	0.143	
联合预测	0.799	<0.001	0.745~0.852	0.748	0.725	0.473	

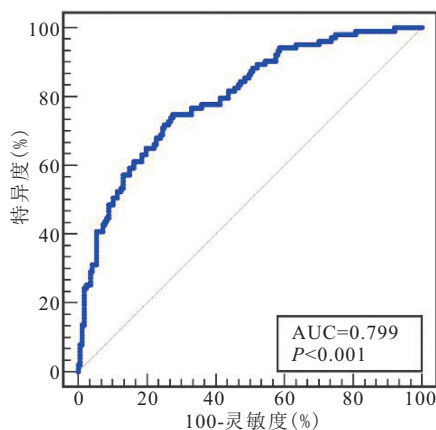


图 1 5 项因子联合预测的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for combined prediction of five factors

3 讨论

COPD 是一种对人类的生命健康造成严重危害的常见病、多发病,是全世界患病率最高的慢性肺部疾病^[10]。而频发急性加重使得 COPD 患者的并发症出现更早、预后更差、生存期更短^[11],对患者的身体和心理健康造成严重伤害,也为家庭和社会带来了巨大的医疗负担^[12]。因此,本研究通过分析对比频发与非频发 AECOPD 患者的各种临床资料,探讨 AECOPD 频发的独立危险因素,为临床诊疗识别频发 AECOPD 高风险患者,为其提供个体化治疗方案,改善预后提供依据。

研究发现,COPD 人群中低 BMI 的比例往往高于同年龄段的健康人群和其他疾病人群,这种现象在多次 AECOPD 患者中则更加明显^[13]。COPD 患者因为肺功能较差,呼吸肌萎缩,完成相同工作量时加剧了呼吸做功的能量消耗,又因为随着病情的进展,往往伴发肺源性心脏病,导致胃肠道淤血,能量摄入少,进而 BMI 继续下降,营养状态更差,肌肉减少更加严重,肌肉减少和膈肌无力转化为活动耐受力的下降,肺功能更差,这反过来又加速了疾病的进展。但对于 COPD 患者来说,也并非 BMI 越高越好,研究表明,与正常体重患者相比,肥胖和超重患者的 ICU 入院率更高,其合并症和 ICU 入院率与超重和肥胖相关^[14]。综上所述,对于 COPD 患者,低 BMI 代表更差的肌肉质量和营养状况,是频发急性加重的危险因素。但超重与肥胖会增加患者的合并症发生概率和重症监护室入院概率,同样导致预后不良。建议对低 BMI 及正常 BMI 患者给予适当的营养支持治疗,以预防或缓解 BMI 进一步下降,而超重与肥胖患者需要进一步的研究来评估在 COPD 早期实施和优化肥胖筛查和管理能否改善患者预后。

在年龄方面,本研究分析结果显示,年龄是未来频发急性加重的独立危险因素,年龄每增加 1 岁,频发急性加重的风险升高 2.1%。一项德国的研究同样表明频发急性加重患者的年龄更大^[15]。研究^[16]发现较高的年龄与病情加重后 1 年内频发再入院风险独立相关。原因可能与年龄较大者肺功能下降更明显、黏膜纤毛清除功能减退、抗氧化水平下降、合并症更多、一般情况较差等多方面原因相关。

红细胞分布宽度 (Red cell distribution width, RDW) 是反映红细胞在外周血中的体积范围与异质性的一个参数,常以红细胞分布宽度变异系数 RDW-CV 量化表示。早期 RDW-CV 是用来协助诊断贫血类型的一个数字化指标,但是近些年越来越多的研究表明,其与肾脏病、心血管疾病(如心功能不全、心梗和

外周动脉疾病等)、精神障碍类疾病(包括抑郁症、情感障碍等)、脓毒症等多种疾病发生不良后果的高风险有关^[17-20]。研究表明,RDW 是 COPD 患者预后不良的独立危险因素,RDW 值越高,预后越差^[21]。Lan 等^[22]的一项回顾性研究则发现 RDW 值较高与 COPD 危重患者 28 d 全因死亡风险增加独立相关。本研究结果则表明 RDW-CV 增高是未来频发急性加重的独立危险因素。但目前 RDW 与 COPD 及多种疾病预后强关联的原因及机制尚不十分清楚。有研究推测,RDW 与 AECOPD 患者预后相关的原因可能在于产生严重的炎症反应、高氧化应激水平、内皮细胞功能紊乱、神经内分泌系统激活等的综合作用^[23]。COPD 是一种慢性气道炎症性疾病,炎症反应与慢阻肺的发病、病情严重程度、疾病进展速度、预后等均密切相关^[24]。COPD 在发生急性加重时,使机体原有的慢性气道炎症增强,同时可进一步增强全身炎症反应,促使炎症细胞和炎症介质的释放,氧化应激反应增多,炎症和氧化应激可促进红细胞凋亡,炎症反应同时对内环境铁代谢和骨髓造血功能产生不利影响,机体产生促红细胞生成素抵抗,RDW 随之升高,同时氧化应激通过增加早发红细胞向外周血液循环的迁移,诱导 RDW 的进一步升高^[24]。这些机制可能有助于探讨 RDW 与 COPD 患者不良预后之间的相关性。总之,RDW 是一个价格低廉、无创的且易于得到的实验室指标,应在临床上引起重视。

2 型糖尿病也是一种慢性多发性疾病,随着近些年生活水平的提高,全球 2 型糖尿病发病率不断升高。目前有越来越多的研究表明,糖尿病在 COPD 患者中的发病率更高^[25]。关于 2 型糖尿病与 COPD 的一项孟德尔随机化研究结果显示,与非 COPD 患者相比,COPD 患者面临的 2 型糖尿病风险增加约 6.5%,提示了 COPD 与 2 型糖尿病的出现和进展之间的相关性^[26]。AECOPD 引起的缺氧、酸中毒、全身炎症反应、应激、及糖皮质激素的应用均可触发升糖激素分泌,导致高血糖的发生。同时高血糖对肺部也有不良影响,可能刺激肺结缔组织糖基化,降低肺弹性回缩力,引起呼吸肌无力,使肺功能下降及感染风险升高。降糖药物的不合理应用导致的低血糖会增加血小板聚集和纤维蛋白原的形成,这可能会加速肺部血管的损伤^[27]。然而,有些策略可以帮助我们减少这个不良循环带来的危害。首先,不管在任何时候,使患者血糖保持在合理水平可以显著降低因 2 型糖尿病导致的感染风险,并减轻因高血糖引起的全身微血管病变和神经损伤,这些不良影响在肺组织中同样存在。其次,就是在选择降糖药物时将 COPD 考虑在内,如

Pradhan 等^[28]的一项队列研究表明,与磺酰脲类药物相比,胰高血糖素样肽 1 受体激动剂可降低 COPD 患者未来 30% 的严重病情加重风险和 37% 的中度病情加重风险。这为临床医师对 COPD 合并 2 型糖尿病患者药物选择提供依据和思考,更多的药物选择信息则需要未来通过更多的随机对照试验获得。

肺功能检查是目前评估 COPD 患者气流受限严重程度的最佳指标。根据 GOLD 分级标准,将其气流受限严重程度分为 GOLD1-4 级,即 GOLD 分级越高,代表患者肺功能越差。Asai 等^[29]的一项队列研究通过对 330 名 COPD 患者进行长达 2 年的观察随访,发现 FEV1<50% 预计值(GOLD3 级及 4 级)为中度和频发 AECOPD 独立危险因素,且 AECOPD 的频率随着 COPD 严重程度的增加而增加。肺功能检查本身就在很大程度上代表了 COPD 病情的严重程度,因此肺功能成为 COPD 的独立危险因素是很合理的。

4 结论

BMI 较低、肺功能 GOLD3 级及 4 级、年龄>65.5 岁、RDW-CV>13.25%、合并 2 型糖尿病是 AECOPD 的独立危险因素。基于 BMI、肺功能 GOLD 分级、年龄、RDW-CV、是否合并 2 型糖尿病等 5 项联合预测 AECOPD 有较良好的预测价值。

【参考文献】

- [1] 秦宏花,郭海嫵,李海峰,等. 布地格福吸入气雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病安全性的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(7): 771-784.
- [2] 欧华静,万首伟,程丽,等. 血清维生素 D 水平对老年慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞的影响及相关性[J]. 西部医学 2025, 37(1): 80-84.
- [3] WHITTAKER H, RUBINO A, MÜLLEROVÁ H, *et al.* Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 427-437.
- [4] HAN M K, QUIBRERA P M, CARRETTA E E, *et al.* Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8): 619-626.
- [5] FINCH D, PAVORD I, JONES P, *et al.* Exacerbations of copd [J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2016; 21.
- [6] LIN Y Q, SANG L, WANG J H, *et al.* Analysis of airway thickening and serum cytokines in COPD patients with frequent exacerbations: a heart of the matter[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 2353-2364.
- [7] 施静,罗勇. 慢性阻塞性肺疾病频发加重表型患者危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(2): 235-239.
- [8] LARSSON K, JANSON C, LISSPERS K, *et al.* The impact of exacerbation frequency on clinical and economic outcomes in

- Swedish COPD patients; the ARCTIC study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 701-713.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会, 陈荣昌, 等. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [10] JACOBSEN P A, KRAGHOLM K, TORP-PEDERSEN C, *et al*. Disability retirement after first admission with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide registry cohort study using a retrospective follow-up design[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 2541-2551.
- [11] YAZAR E E, YIGITBAŞ B A, ÖZTÜRK C, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes in Turkey: the COPET study—a national, multicenter cross-sectional observational study[J]. *Turk J Med Sci*, 2022, 52(4): 1130-1138.
- [12] HWANG Y S, KIM W J, KIM T H, *et al*. Cost-utility analysis of transitional care services for older inpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Korea[J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2024, 22(1): 19.
- [13] ROTT C, LIMEN E, KRIEGSMANN K, *et al*. Analysis of body composition with bioelectrical impedance analysis in patients with severe COPD and pulmonary emphysema[J]. *Respir Med*, 2024, 223: 107559.
- [14] ALQARNI A A, BADR O I, ALDHAHIR A M, *et al*. Obesity prevalence and association with spirometry profiles, ICU admission, and comorbidities among patients with COPD: retrospective study in two tertiary centres in Saudi Arabia[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 111-120.
- [15] USLU B, GÜLSEN A, ARPINAR YIGITBAS B. Chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbator phenotype: what is different in these patients? [J]. *Tanaffos*, 2022, 21(3): 307-316.
- [16] WU Y K, SU W L, YANG M C, *et al*. Characterization associated with the frequent severe exacerbator phenotype in COPD patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 2475-2485.
- [17] WU P. Association between polycyclic aromatic hydrocarbons exposure with red cell width distribution and ischemic heart disease: insights from a population-based study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 196.
- [18] LI D L, LONG J, ZHANG J L, *et al*. Association between red cell distribution width-and-albumin ratio and the risk of peripheral artery disease in patients with diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1272573.
- [19] XI L J, FANG F, ZHOU J J, *et al*. Association of hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio and depression in older adults: a cross sectional study[J]. *J Affect Disord*, 2024, 344: 191-197.
- [20] TAN Y N, LI Y M, HUANG X X, *et al*. The ratio of red blood cell distribution width to albumin as a predictor for rehospitalization risk and rehospitalization all-cause mortality in middle-aged and elderly survivors with sepsis: an ambispective ICU cohort study[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 1227-1240.
- [21] HE F, ZHAO P, CHU Y, *et al*. Red blood cell distribution width and serum CA-125 level as prognostic markers in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(5): 3000605211020229.
- [22] LAN W, LIU E, SUN D, *et al*. Red cell distribution in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pulmonology*, 2024, 30(1): 34-42.
- [23] CHEN S, SHI Y, HU B Z, *et al*. A prediction model for in-hospital mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease patients based on red cell distribution width-to-platelet ratio[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 2079-2091.
- [24] ZHANG Y, TAN X L, HU S Y, *et al*. Relationship between systemic immune-inflammation index and risk of respiratory failure and death in COPD: a retrospective cohort study based on the MIMIC-IV database[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 459-473.
- [25] CAZZOLA M, ROGLIANI P, ORA J, *et al*. Hyperglycaemia and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(21): 3362.
- [26] WANG T, LI J S, HUANG C, *et al*. COPD and T2DM: a Mendelian randomization study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1302641.
- [27] LIN L, SHI J X, KANG J, *et al*. Analysis of prevalence and prognosis of type 2 diabetes mellitus in patients with acute exacerbation of COPD[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 7.
- [28] PRADHAN R, LU S, YIN H, *et al*. Novel antihyperglycaemic drugs and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations among patients with type 2 diabetes: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2022, 379: e071380.
- [29] ASAI N, OHKUNI Y, OHASHI W, *et al*. Modified MRC assessment and FEV_{1.0} can predict frequent acute exacerbation of COPD: an observational prospective cohort study at a single-center in Japan[J]. *Respir Med*, 2023, 212: 107218.

(收稿日期:2024-07-06;修回日期:2025-09-15;编辑:黎仕娟)