

· 医学循证 ·

慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发呼吸衰竭危险因素 Meta 分析



扫描二维码
查看更多

顾馨雨¹, 於江泉², 杨艳霞¹, 龚浩¹, 周罗晶³

【摘要】 目的 系统评价慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 并发呼吸衰竭的危险因素。方法 计算机检索PubMed、Medline、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据知识服务平台、中国知网公开发表的AECOPD并发呼吸衰竭危险因素的病例对照研究和队列研究, 对照组为未并发呼吸衰竭的AECOPD患者, 病例组为并发呼吸衰竭的AECOPD患者。检索时限为建库至2022-04-30。提取纳入文献的资料, 采用纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS) 进行文献质量评价, 采用Stata 15.1软件进行Meta分析。结果 本研究纳入20篇文献, 共2 997例患者, 其中病例组1 248例、对照组1 749例。Meta分析结果显示, 第1秒用力呼气容积 (FEV₁) 降低、FEV₁/用力肺活量 (FVC) 降低、动脉血氧分压 (PaO₂) 降低、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 升高、血清白蛋白水平降低、白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、C反应蛋白 (CRP) 升高、高血压病史、合并心力衰竭、脑钠肽升高、心肌肌钙蛋白T (cTnT) 升高、D-二聚体升高、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分升高是AECOPD患者并发呼吸衰竭的危险因素 ($P < 0.05$)。结论 现有证据显示, FEV₁降低、FEV₁/FVC降低、PaO₂降低、PaCO₂升高、血清白蛋白水平降低、白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、CRP升高、有高血压病史、合并心力衰竭、脑钠肽升高、cTnT升高、D-二聚体升高、APACHE II评分升高是AECOPD患者并发呼吸衰竭的危险因素, 在临床工作中针对上述危险因素积极采取预防措施, 有望改善患者预后。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 急性加重期; 呼吸衰竭; 危险因素; Meta分析

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.080

Risk Factors of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Respiratory Failure: a Meta-analysis

GU Xinyu¹, YU Jiangquan², YANG Yanxia¹, GONG Hao¹, ZHOU Luoqing³

1. Yangzhou University Medical College, Yangzhou 225001, China

2. Department of Critical Care Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

3. Science and Technology Division, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: ZHOU Luoqing, E-mail: 18051063088@yzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the risk factors of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with respiratory failure. **Methods** Databases including PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CBM, VIP, Wanfang Data and CNKI were retrieved to search for case-control studies and cohort studies on the risk factors of AECOPD complicated with respiratory failure from inception to April 30, 2022. The control group was AECOPD patients without respiratory failure, and the case group was AECOPD patients with respiratory failure. The data of the included literature were extracted, the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used to evaluate the quality of the included literature, Stata 15.1 was used for meta-analysis. **Results** A total of 20 articles were included, and involving 2 997 patients, including 1 248 cases in case group and 1 749 cases in control group. Meta-analysis results showed that decreased forced expiratory volume in the first second (FEV₁), decreased FEV₁/forced vital capacity (FVC), decreased partial pressure of oxygen (PaO₂), increased partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), decreased serum albumin level, increased white blood cell count, increased neutrophil count, increased C-reactive protein (CRP), history of hypertension, heart failure, increased brain natriuretic peptide, increased cardiac troponin T (cTnT), increased D-dimer, and increased acute physiology and chronic health evaluation

基金项目: 江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才科研项目 (LGY2019036); 扬州市科技发展计划项目 (YZ2018075)

作者单位: 1.225001江苏省扬州市, 扬州大学临床医学院 2.225001江苏省扬州市, 江苏省苏北人民医院重症医学科 3.225001江苏省扬州市, 江苏省苏北人民医院科技处

通信作者: 周罗晶, E-mail: 18051063088@yzu.edu.cn

II (APACHE II) score were risk factors of AECOPD complicated with respiratory failure ($P < 0.05$). **Conclusion** The available evidence shows that decreased FEV₁, decreased FEV₁/FVC, decreased PaO₂, increased PaCO₂, decreased serum albumin level, increased white blood cell count, increased neutrophil count, increased CRP, history of hypertension, heart failure, increased brain natriuretic peptide, increased cTnT, increased D-dimer, and increased APACHE II score are risk factors of AECOPD complicated with respiratory failure. Active preventive measures against the above risk factors in clinical work are expected to improve patients' prognosis.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Acute exacerbation; Respiratory failure; Risk factors; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的疾病^[1]。COPD患者平均每年发生0.5~3.5次急性加重, 且慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 常并发呼吸衰竭, 是患者死亡的主要风险因素, 因此预防AECOPD并发呼吸衰竭一直是临床研究热点^[2]。目前已有多项研究报道了AECOPD并发呼吸衰竭的危险因素^[3-5], 但现有研究结果并不一致, 且存在纳入样本量少、危险因素指标不全面等缺陷, 因此有必要进行系统、全面的归纳和总结。本研究采用Meta分析方法探讨了AECOPD并发呼吸衰竭的危险因素, 以期预防AECOPD患者并发呼吸衰竭提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 研究类型: 病例对照研究和队列研究; (2) 研究对象为AECOPD患者, 其中对照组为未并发呼吸衰竭的AECOPD患者, 病例组为并发呼吸衰竭的AECOPD患者; (3) 结局指标为住院期间是否并发呼吸衰竭, 呼吸衰竭诊断标准为动脉血氧分压 (partial pressure of oxygen, PaO₂) < 60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)^[6]; (4) 暴露因素: AECOPD并发呼吸衰竭的危险因素, 至少有3篇文献进行报道。排除标准: (1) 重复发表的文献; (2) 研究类型为动物实验、综述、会议摘要、类文献或病例报告等的文献; (3) 无法获取完整及有效数据的文献; (4) 低质量文献。

1.2 文献检索策略 计算机检索PubMed、Medline、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据知识服务平台、中国知网公开发表的AECOPD并发呼吸衰竭危险因素的病例对照研究和队列研究, 对照组为未并发呼吸衰竭的AECOPD患者, 病例组为并发呼吸衰竭的AECOPD患者。检索时限为建库至2022-04-30。同时, 追踪检索相应参考文献和搜狗学术、百度学术中符合纳入与排除标准的相关文献。采用主题词与自由词结合的方法进行检索。英文检索词包括: “pulmonary disease, chronic obstructive/chronic obstructive pulmonary diseases/COPD” “respiratory insufficiency/respiratory failure” “risk factors/influencing factor/related factor”; 中文检索词包括: “慢性阻塞性肺疾病/COPD/慢阻肺” “呼吸衰竭/呼衰” “危险因素/影响因素”。

1.3 文献筛选与资料提取 由两名研究者按照文献纳入与排除标准独立进行文献筛选及资料提取, 并进行交叉核对, 意

见不一致时先商量, 若仍不能达成一致, 则由第3名研究者协商裁定。使用自制电子表格提取资料, 包括第一作者、发表年份、国家、研究类型、样本量 (病例组/对照组)、危险因素〔年龄、吸烟史、COPD病程、住院天数、第1秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in the first second, FEV₁)、FEV₁/用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、PaO₂、动脉血二氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、血清白蛋白水平、白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血尿素、血钾、BMI、糖尿病病史、高血压病史、心力衰竭、脑钠肽、心肌肌钙蛋白T (cardiac troponin T, cTnT)、D-二聚体、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分〕。

1.4 文献质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 评价文献质量, 其内容包括人群选择、可比性和结果评价3个类别, 共8个条目, 满分为9分, ≤ 4 分为低质量文献, 5~6分为中等质量文献, ≥ 7 分为高质量文献^[7]。

1.5 统计学方法 采用Stata 15.1软件进行Meta分析。计量资料测量指标的度量衡单位相同时采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 及其95%CI描述, 计量资料测量指标的度量衡单位不同或均数相差较大时采用标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 及其95%CI描述, 计数资料采用OR值及其95%CI描述。采用Q检验和I²检验评估纳入文献的统计学异质性, 若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 表明各文献间不存在统计学异质性, 采用固定效应模型进行Meta分析; 若 $P \leq 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 表明各文献间存在统计学异质性, 采用随机效应模型进行Meta分析, 并分析异质性来源; 采用随机效应模型与固定效应模型互换的方法进行敏感性分析; 对于纳入某危险因素的数量 ≥ 10 篇的文献, 绘制漏斗图以评估其发表偏倚, 同时进行Egger's检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初步检索出文献1 943篇, 剔除重复文献484篇; 阅读题目和摘要进行初筛, 剔除1 338篇; 阅读全文进行复筛, 剔除101篇。最终纳入Meta分析的文献20篇^[3-5, 8-24], 其中英文文献3篇^[3-5]、中文文献17篇^[8-24]。文献筛选流程图见图1。

2.2 纳入文献的基本特征和文献质量评价 纳入的20篇文献中, 15篇^[3-4, 8-9, 11-13, 15-18, 20-21, 23-24]为队列研究, 5篇^[5, 10, 14, 19, 22]为病例对照研究; 共纳入2 997例患

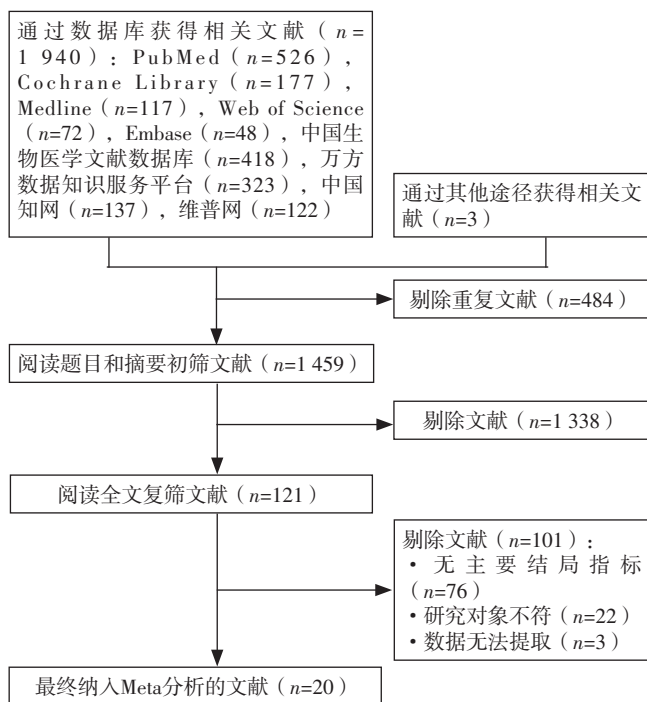


图1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart of literature screening

者, 其中病例组1 248例、对照组1 749例。共筛选出23种AECOPD并发呼吸衰竭的危险因素。文献质量评价结果显示, 6篇文献^[10, 14, 17, 22-24] NOS评分为5~6分、14篇文献^[3-5, 8-9, 11-13, 15-16, 18-21] NOS评分 ≥ 7 分。纳入文献的基本特征和NOS评分见表1。

2.3 Meta分析结果 Meta分析结果显示, FEV₁降低、FEV₁/FVC降低、PaO₂降低、PaCO₂升高、血清白蛋白水平降低、白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、CRP升高、有高血压病史、合并心力衰竭、脑钠肽升高、cTnT升高、D-二聚体升高、APACHE II 评分升高是AECOPD并发呼吸衰竭的危险因素 ($P<0.05$), 见表2。

2.4 敏感性分析 敏感性分析结果显示, 更换效应模型后各危险因素Meta分析结果未发生明显改变, 除住院天数外其他危险因素的异质性检验结果没有发生明显改变, 说明Meta分析结果基本稳健可靠, 见表3。

2.5 发表偏倚 漏斗图分析结果显示, 报道年龄、PaCO₂的文献较对称地分布于直线两侧, 未见明显发表偏倚, 见图2~3。Egger's检验结果显示, $t=0.15$, $P=0.882$; $t=0.87$, $P=0.392$; 提示无明显发表偏倚。

3 讨论

呼吸衰竭是AECOPD的常见并发症, 易导致患者预后不

表1 纳入文献的基本特征和NOS评分

Table 1 Basic features and NOS scores of the involved literature

第一作者	发表年份	国家	研究类型	样本量 (例) (病例组/对照组)	危险因素	NOS评分 (分)
PAVLIŠA ^[3]	2017	克罗地亚	回顾性队列研究	14/48	achijklmnopqsuv	7
SONG ^[4]	2013	中国	回顾性队列研究	30/30	aghv	8
WANG ^[5]	2019	中国	前瞻性病例对照研究	20/20	agho	8
赵佳媛 ^[8]	2021	中国	回顾性队列研究	41/52	aefghim	7
汪倩 ^[9]	2021	中国	回顾性队列研究	109/117	acdeqrs	7
刘金彩 ^[10]	2021	中国	病例对照研究	60/60	adimqrqv	6
谢尚余 ^[11]	2021	中国	回顾性队列研究	50/57	abfgjp	7
吕骁 ^[12]	2021	中国	回顾性队列研究	66/72	acefghtwv	7
裴蕾 ^[13]	2021	中国	回顾性队列研究	115/76	acghpw	7
黄红铭 ^[14]	2021	中国	病例对照研究	80/80	am	6
凌玲 ^[15]	2020	中国	回顾性队列研究	35/50	abghkmt	7
程蕾 ^[16]	2020	中国	回顾性队列研究	66/78	abv	7
张利红 ^[17]	2020	中国	回顾性队列研究	48/69	abrst	6
钟明媚 ^[18]	2020	中国	回顾性队列研究	85/80	abdhqlr	7
包东亮 ^[19]	2020	中国	病例对照研究	122/50	aefghtvw	7
王红 ^[20]	2019	中国	回顾性队列研究	166/195	b	7
宋娇 ^[21]	2019	中国	回顾性队列研究	32/468	abqr	8
梁昌芬 ^[22]	2019	中国	病例对照研究	65/69	aefghim	6
张杰根 ^[23]	2019	中国	回顾性队列研究	14/48	achijklmnopqsuv	6
张恒 ^[24]	2018	中国	回顾性队列研究	30/30	acijlnoqr	5

注: NOS=纽卡斯尔-渥太华量表; a表示年龄, b表示吸烟史, c表示慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 病程, d表示住院天数, e表示第1秒用力呼气容积 (FEV₁), f表示FEV₁/用力肺活量 (FVC), g表示动脉血氧分压 (PaO₂), h表示动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂), i表示血清白蛋白水平, j表示白细胞计数, k表示中性粒细胞计数, l表示血红蛋白, m表示C反应蛋白 (CRP), n表示血尿素, o表示血钾, p表示BMI, q表示糖尿病病史, r表示高血压病史, s表示心力衰竭, t表示脑钠肽, u表示心肌肌钙蛋白T (cTnT), v表示D-二聚体, w表示急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分

表2 AECOPD并发呼吸衰竭危险因素的Meta分析结果
Table 2 Meta-analysis results of risk factors of AECOPD complicated with respiratory failure

危险因素	纳入文献 (篇)	异质性检验		效应模型	合并效应量值	95%CI	Z值	P值
		I ² 值 (%)	P值					
年龄	19 ^[3-5, 8-19, 21-24]	0	0.84	固定效应模型	0.07 ^a	(-0.40, 0.53)	0.28	0.78
吸烟史	7 ^[11, 15-18, 20-21]	75	<0.01	随机效应模型	1.50 ^b	(0.89, 2.54)	1.53	0.13
COPD病程	6 ^[3, 9, 12-13, 23-24]	68	<0.01	随机效应模型	1.25 ^a	(-0.21, 2.71)	1.68	0.09
住院天数	3 ^[9, 10, 18]	93	<0.01	随机效应模型	1.86 ^a	(-0.33, 4.05)	1.67	0.10
FEV ₁	5 ^[8-9, 12, 19, 22]	0	0.80	固定效应模型	-2.03 ^c	(-2.21, -1.85)	22.33	<0.01
FEV ₁ /FVC	5 ^[8, 11-12, 19, 22]	91	<0.01	随机效应模型	-9.44 ^a	(-12.84, -6.05)	5.46	<0.01
PaO ₂	9 ^[4-5, 8, 11-13, 15, 19, 22]	88	<0.01	随机效应模型	-2.88 ^c	(-3.41, -2.35)	10.65	<0.01
PaCO ₂	11 ^[3-5, 8, 12-13, 15, 18-19, 22-23]	90	<0.01	随机效应模型	1.73 ^c	(1.28, 2.18)	7.54	<0.01
血清白蛋白水平	6 ^[3, 8, 10, 22-24]	71	<0.01	随机效应模型	-1.52 ^c	(-1.91, -1.13)	7.66	<0.01
白细胞计数	4 ^[3, 11, 23-24]	25	0.26	固定效应模型	1.66 ^a	(0.62, 2.69)	3.15	<0.01
中性粒细胞计数	3 ^[3, 15, 23]	0	0.92	固定效应模型	1.32 ^a	(0.31, 2.34)	2.56	0.01
血红蛋白	4 ^[3, 18, 23-24]	91	<0.01	随机效应模型	-8.73 ^a	(-23.22, 5.77)	1.18	0.24
CRP	7 ^[3, 8, 10, 14-15, 22-23]	86	<0.01	随机效应模型	1.00 ^c	(0.55, 1.44)	4.37	<0.01
血尿素	3 ^[3, 23-24]	75	0.02	随机效应模型	0.59 ^a	(-1.15, 2.33)	0.66	0.51
血钾	4 ^[3, 5, 23-24]	80	<0.01	随机效应模型	-0.09 ^a	(-0.45, 0.27)	0.47	0.64
BMI	4 ^[3, 11, 13, 23]	60	0.06	随机效应模型	-0.09 ^a	(-1.36, 1.17)	0.14	0.89
糖尿病病史	7 ^[3, 9-10, 18, 21, 23-24]	0	0.46	固定效应模型	1.08 ^b	(0.75, 1.57)	0.43	0.67
高血压病史	6 ^[9-10, 17-18, 21, 24]	46	0.10	固定效应模型	1.62 ^b	(1.20, 2.18)	3.13	<0.01
心力衰竭	4 ^[3, 9, 17, 23]	18	0.30	固定效应模型	4.05 ^b	(2.62, 6.25)	6.30	<0.01
脑钠肽	4 ^[12, 15, 17, 19]	88	<0.01	随机效应模型	1.77 ^c	(1.16, 2.39)	5.64	<0.01
cTnT	3 ^[3, 10, 23]	0	0.55	固定效应模型	1.70 ^c	(1.39, 2.01)	10.62	<0.01
D-二聚体	7 ^[3-4, 10, 12, 16, 19, 23]	56	0.04	随机效应模型	0.33 ^a	(0.20, 0.46)	4.91	<0.01
APACHE II 评分	3 ^[12-13, 19]	48	<0.01	固定效应模型	1.10 ^c	(0.91, 1.30)	11.08	<0.01

注: ^a表示加权均数差 (WMD), ^b表示OR值, ^c表示标准化均数差 (SMD)

良^[25]。有研究报道, AECOPD并发呼吸衰竭患者住院期间死亡率为33.1%, 在需要机械通气时, 患者的死亡率甚至超过50%^[26-27]。《慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017年更新版)》^[2]表明, AECOPD是一种临床除外诊断, 由于AECOPD的异质性, 目前尚无单一标志物可预测其发生。尽早识别AECOPD并发呼吸衰竭的危险因素并进行干预, 可改善患者的预后, 提高存活率。

本研究结果显示, 肺功能指标 (FEV₁、FEV₁/FVC) 及动脉血气分析指标 (PaO₂、PaCO₂) 是AECOPD并发呼吸衰竭的影响因素。肺功能检查是评估COPD严重程度和监测疾病进展情况最常用的手段, PaO₂和PaCO₂是评估患者缺氧及呼吸衰竭程度、酸碱失衡情况的重要指标, 可用于预测呼吸衰竭发生风险^[28-30]。COPD是容易反复发作的慢性消耗性疾病, 患者的肺通气/血流比值严重失衡, 从而导致严重缺氧和二氧化碳潴留^[31]。在明确COPD诊断的前提下, 当患者并发呼吸衰竭时FEV₁/FVC会明显降低^[32-33]。因此临床需要密切监测AECOPD患者的肺功能指标及动脉血气分析指标, 以预防其并发呼吸衰竭。

本研究结果显示, 血清白蛋白水平降低是AECOPD并发呼吸衰竭的危险因素, 与CHEN等^[34]研究结果一致。血清白

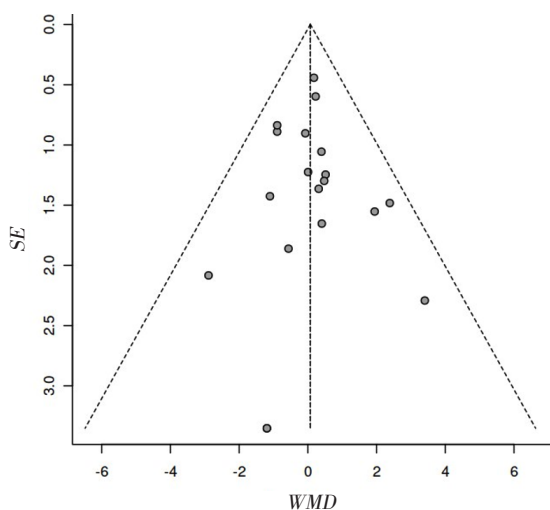
蛋白水平可以反映身体的营养储备, 而AECOPD患者营养不良发生率高达50%^[35]。呼吸肌负荷随着气道阻力增加而增加时, 会引起呼吸肌耗氧量的增加, 进而引起患者呼吸困难; 长期的低氧血症和高碳酸血症会引起胃肠道菌群失调与消化吸收障碍, 营养物质消化吸收和氧化作用不充分, 导致体质量严重下降^[31, 36]。因此, AECOPD患者确诊后应进行营养评估及干预, 以改善营养状况。

COPD并不是单纯的肺部疾病, 实际上是以气道炎症为核心的全身炎症性疾病。AECOPD的发病机制为气道高反应、炎症反应以及氧化应激反应, 大量炎症物质的产生可引发支气管炎症, 造成黏膜充血、管腔堵塞及气道重塑, 进而导致低氧血症、二氧化碳潴留, 甚至呼吸衰竭^[37-38]。呼吸衰竭导致的低氧血症及高碳酸血症, 又可引起细胞缺氧、缺血、功能障碍及坏死, 诱发内环境紊乱和代谢功能异常, 从而导致全身炎症反应综合征。多项研究证明, 白细胞计数、中性粒细胞计数、CRP、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor α, TNF-α) 等炎症指标有助于评估AECOPD患者病情、预测其结局^[39-42]。本研究结果显示, 白细胞计数、中性粒细胞计数、CRP升高是AECOPD并

表3 AECOPD患者并发呼吸衰竭危险因素Meta分析的敏感性分析结果

Table 3 Sensitivity analysis results of meta-analysis of risk factors of AECOPD complicated with respiratory failure

危险因素	异质性检验		效应模型	合并效应量值	95%CI	Z值	P值
	I ² 值 (%)	P值					
年龄	0	0.84	随机效应模型	0.07 ^a	(-0.40, 0.53)	0.28	0.78
吸烟史	75	<0.01	固定效应模型	1.30 ^b	(1.02, 1.65)	2.09	0.11
COPD病程	68	<0.01	固定效应模型	0.07 ^a	(-0.27, 0.41)	0.41	0.68
住院天数	93	<0.01	固定效应模型	0.70 ^a	(0.23, 1.18)	2.90	<0.01
FEV ₁	0	0.80	随机效应模型	-2.03 ^c	(-2.21, -1.85)	22.33	<0.01
FEV ₁ /FVC	91	<0.01	固定效应模型	-10.32 ^a	(-11.23, -9.41)	22.23	<0.01
PaO ₂	88	<0.01	固定效应模型	-2.57 ^c	(-2.74, -2.40)	29.12	<0.01
PaCO ₂	90	<0.01	固定效应模型	1.60 ^c	(1.46, 1.74)	22.74	<0.01
血清白蛋白水平	71	<0.01	固定效应模型	-1.61 ^c	(-1.81, -1.40)	15.33	<0.01
白细胞计数	25	0.26	随机效应模型	1.82 ^a	(0.58, 3.06)	2.88	<0.01
中性粒细胞计数	0	0.92	随机效应模型	1.32 ^a	(0.31, 2.34)	2.56	0.01
血红蛋白	91	<0.01	固定效应模型	-2.80 ^a	(-6.73, 1.13)	1.40	0.16
CRP	86	<0.01	固定效应模型	0.93 ^c	(0.77, 1.10)	11.33	<0.01
血尿素	75	0.02	固定效应模型	0.72 ^a	(-0.14, 1.59)	1.63	0.10
血钾	80	<0.01	固定效应模型	-0.04 ^a	(-0.20, 0.12)	0.48	0.63
BMI	60	0.05	固定效应模型	0.27 ^a	(-0.25, 0.79)	1.30	0.30
糖尿病病史	0	0.46	随机效应模型	1.10 ^b	(0.76, 1.60)	0.51	0.61
高血压病史	46	0.10	随机效应模型	1.69 ^b	(1.10, 2.60)	2.38	0.02
心力衰竭	18	0.30	随机效应模型	3.85 ^b	(2.32, 6.41)	5.20	<0.01
脑钠肽	88	<0.01	固定效应模型	1.70 ^c	(1.49, 1.91)	15.73	<0.01
cTnT	0	0.55	随机效应模型	1.70 ^c	(1.39, 2.01)	10.62	<0.01
D-二聚体	56	0.03	固定效应模型	0.29 ^a	(0.22, 0.35)	8.20	<0.01
APACHE II 评分	48	<0.01	随机效应模型	1.12 ^c	(0.85, 1.39)	8.07	<0.01

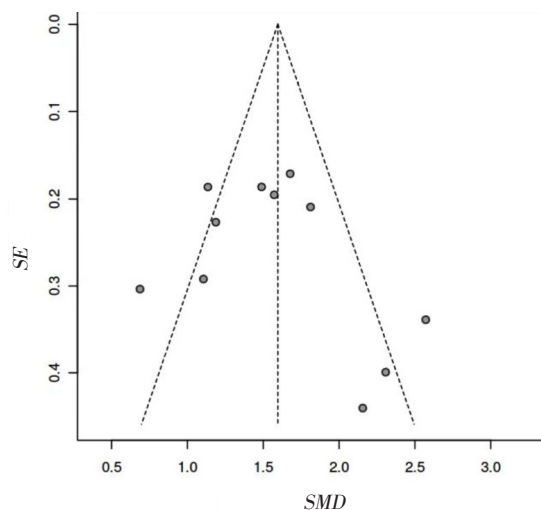
注：^a表示WMD值，^b表示OR值，^c表示SMD

注：WMD=加权均数差

图2 报道年龄文献的漏斗图

Figure 2 Funnel plots of literature reporting age

发呼吸衰竭的危险因素，而PCT、NLR、TNF- α 等炎症指标由于相关文献数量不足，无法进行Meta分析。因此，临床应监测AECOPD患者多项炎症因子，以便及时了解患者炎症状态，评估其病情，从而预防呼吸衰竭的发生。



注：SMD=标准化均数差

图3 报道PaCO₂文献的漏斗图Figure 3 Funnel plots of literature reporting PaCO₂

本研究结果显示，有高血压病史、合并心力衰竭及脑钠肽、cTnT、D-二聚体升高是AECOPD并发呼吸衰竭的危险因素。COPD反复发作使肺动脉压增高，导致右心负荷增大，出现心力衰竭症状。脑钠肽是诊断心力衰竭的敏感指标，当

心房、心室及肺动脉压增高时会引起脑钠肽的合成和分泌增加^[43]。脑钠肽的激活是呼吸衰竭发病的重要机制, AECOPD合并呼吸衰竭时, 心脏负荷及室壁张力增加导致肺动脉压增高, 血浆脑钠肽水平上升^[44-45]。cTnT是心肌损伤的标志物, 心功能受损后结构蛋白被分解, 导致血清cTnT水平升高。对于AECOPD患者而言, 心功能受损导致心脏负荷增加, 可引发肺动脉高压, 进而诱发呼吸衰竭。刘的剑等^[46]研究发现, AECOPD合并呼吸衰竭患者cTnT水平明显升高, 表明cTnT与AECOPD病情严重程度相关。D-二聚体是凝血功能指标, 当AECOPD患者的D-二聚体升高时, 其血液黏滞性升高, 组织和细胞结合氧气的能力降低, 导致CO₂在体内滞留, 并且D-二聚体升高会导致机体炎症反应, 增加患者继发呼吸衰竭的风险。因此, 临床需关注AECOPD患者的合并症, 动态监测脑钠肽、cTnT、D-二聚体水平, 采取有效措施以避免患者心功能受损, 并及时进行抗凝治疗, 以降低呼吸衰竭的发生风险。

APACHE II是评估危重患者疾病严重程度的评分系统, 由年龄、慢性健康状况和急性生理参数组成, 其评分升高与患者死亡风险密切相关^[47-49]。研究表明, AECOPD合并呼吸衰竭患者APACHE II评分高于AECOPD未合并呼吸衰竭患者和COPD稳定期患者, APACHE II评分对AECOPD及各类呼吸衰竭患者的预后有良好的预测价值^[13, 50-51]。临床可将APACHE II评分作为判断指标, 以便更加全面、客观地评估AECOPD患者病情。

本研究的局限性: (1) 部分危险因素存在较高统计学异质性, 可能与入种、地域、检测方法、疾病严重程度等差异有关, 但本研究纳入文献数量有限, 难以细分亚组, 仅采用随机效应模型合并效应量; (2) 本研究Meta分析结果显示, 年龄、吸烟史、COPD病程、住院天数、血红蛋白、血尿素、血钾、BMI、糖尿病病史与AECOPD并发呼吸衰竭无关联, 可能是由于部分文献仅对少数因素进行研究, 且样本量较小, 本研究结果仅能说明目前证据尚不足以证明以上因素是AECOPD并发呼吸衰竭的影响因素; (3) 纳入文献主要来自中国的研究, 需要纳入更多国外研究, 以扩大结果的适用范围; (4) 部分因素仅在单一文献中报道, 需对这些因素进行更多的相关研究以确定其在临床实践中的价值。

综上所述, 现有证据表明FEV₁降低、FEV₁/FVC降低、PaO₂降低、PaCO₂升高、血清白蛋白水平降低、白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、CRP升高、有高血压病史、合并心力衰竭、脑钠肽升高、cTnT升高、D-二聚体升高、APACHE II评分升高是AECOPD并发呼吸衰竭的危险因素。可结合以上危险因素采取针对性的预防措施, 以改善AECOPD患者的预后。

作者贡献: 顾馨雨进行文章的构思与设计, 论文撰写及修订; 顾馨雨、周罗晶进行研究的实施与可行性分析; 顾馨雨、於江泉、杨艳霞进行资料收集; 顾馨雨、龚浩、周罗晶进行资料整理; 顾馨雨、杨艳霞、龚浩进行统计学处理; 周罗晶负责文章的质量控制及审核, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病急性加重中西医结合诊治专家共识(2021) [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(11): 1281-1290. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211003-01438.
- [2] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001.
- [3] PAVLIŠA G, LABOR M, PURETIĆ H, et al. Anemia, hypoalbuminemia, and elevated troponin levels as risk factors for respiratory failure in patients with severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring invasive mechanical ventilation [J]. Croat Med J, 2017, 58(6): 395-405. DOI: 10.3325/cm.j.2017.58.395.
- [4] SONG Y J, ZHOU Z H, LIU Y K, et al. Prothrombotic state in senile patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease combined with respiratory failure [J]. Exp Ther Med, 2013, 5(4): 1184-1188. DOI: 10.3892/etm.2013.919.
- [5] WANG Y, LIU N, ZHANG Z C. Respiratory electrophysiologic studies in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Medicine, 2019, 98(1): e13993. DOI: 10.1097/MD.00000000000013993.
- [6] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 138-142.
- [7] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [8] 赵佳媛, 许婷婷, 吴笛, 等. DeR3 ALB水平与慢阻肺急性加重期合并呼吸衰竭患者转归关系 [J]. 河北医学, 2021, 27(9): 1436-1440. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2021.09.007.
- [9] 汪倩, 程朋朋, 孙雨晴, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并症的研究分析 [J]. 世界临床药物, 2021, 42(12): 1113-1118. DOI: 10.13683/j.wph.2021.12.016.
- [10] 刘金彩. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发呼吸衰竭的影响因素 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(22): 4114-4117. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2021.22.024.
- [11] 谢尚余, 李文. 血小板活化指标MPV、PDW与AECOPD合并呼吸衰竭的相关性分析 [J]. 中国处方药, 2021, 19(10): 152-154. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2021.10.067.
- [12] 吕晓, 张宏英, 毛雅云, 等. BNP、HCAR及D-D在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并II型呼吸衰竭中的变化及与病情、预后的相关性 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6): 86-91. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.06.018.
- [13] 裴蕾, 李黎. 血清SP-D、SAA和CXCL12在AECOPD合并呼吸衰竭预后评估中的临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1270-1273, 1277. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.023.
- [14] 黄红铭, 陈旭, 陈良春. PCT、CRP及6 h乳酸清除率对AECOPD患者合并呼吸衰竭的诊断及预后评估分析 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(1): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.01.004.

- [15] 凌玲, 黄祺, 汤金梅, 等.AECOPD老年患者呼吸衰竭的发生情况及其影响因素研究[J].现代医学, 2020, 48(12): 1589-1593.DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2020.12.019.
- [16] 程蕾, 刘杰峰, 庞剑, 等.血清同型半胱氨酸、D-二聚体及前白蛋白与慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭相关性[J].临床军医杂志, 2020, 48(12): 1479-1481.DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.12.34.
- [17] 张利红.联合检测NLR和NT-proBNP对慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼吸衰竭发作的预测价值[J].国际检验医学杂志, 2020, 41(17): 2158-2161.DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.17.025.
- [18] 钟明媚, 李秀, 丁震.红细胞分布宽度对AECOPD合并II型呼吸衰竭患者的预测价值[J].安徽医学, 2020, 41(4): 395-398.DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2020.04.010.
- [19] 包东亮, 谢清, 王莲.血清PCT、D-D及BNP水平与AECOPD合并呼吸衰竭患者病情严重程度的相关性[J].标记免疫分析与临床, 2020, 27(2): 288-292.DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.02.023.
- [20] 王红.AECOPD合并呼吸衰竭中NLR、PBE的临床意义和独立危险因素分析[D].海口: 海南医学院, 2019.
- [21] 宋娇, 李飞, 张洁, 等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发II型呼吸衰竭的危险因素Logistic回归分析[J].临床医学, 2019, 39(7): 13-16.DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2019.07.005.
- [22] 梁昌芬, 林镜明, 朱勇德, 等.血清肿瘤坏死因子受体6对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并呼吸衰竭患者转归的影响[J].中国老年学杂志, 2019, 39(17): 4203-4206.DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.17.031.
- [23] 张杰根, 郭青春, 华军霞, 等.慢性阻塞性肺疾病致呼吸衰竭临界状态的相关危险因素分析及与预后的关系[J].中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(4): 396-401.DOI: 10.11723/mtgyx.
- [24] 张恒.AECOPD患者并发呼吸衰竭相关危险因素分析[J].中国实用医药, 2018, 13(33): 1-3.DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.33.001.
- [25] AI-PING C, LEE K H, LIM T K.In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study[J].Chest, 2005, 128(2): 518-524.DOI: 10.1378/chest.128.2.518.
- [26] UCGUN I, METINTAS M, MORAL H, et al.Predictors of hospital outcome and intubation in COPD patients admitted to the respiratory ICU for acute hypercapnic respiratory failure[J].Respir Med, 2006, 100(1): 66-74.DOI: 10.1016/j.rmed.2005.04.005.
- [27] CHU C M, CHAN V L, LIN A W, et al.Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure[J].Thorax, 2004, 59(12): 1020-1025.DOI: 10.1136/thx.2004.024307.
- [28] BALASUBRAMANIAN A, MACINTYRE N R, HENDERSON R J, et al.Diffusing capacity of carbon monoxide in assessment of COPD[J].Chest, 2019, 156(6): 1111-1119.DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.035.
- [29] BOUTOU A K, SHRIKRISHNA D, TANNER R J, et al.Lung function indices for predicting mortality in COPD[J].Eur Respir J, 2013, 42(3): 616-625.DOI: 10.1183/09031936.00146012.
- [30] 邱少聪, 未先洁, 徐江荣.重症肺炎患者病原学特点及血清ChE、RAGE水平与病情进展的关系[J].中国病原生物学杂志, 2021, 16(12): 1465-1469, 1473.DOI: 10.13350/j.cjpb.211222.
- [31] ZHANG C Y, REN D P, OUYANG C F, et al.Effect of standardized enteral nutrition on AECOPD patients with respiratory failure[J].Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10793-10800.
- [32] 徐圣葆.慢性阻塞性肺疾病并发呼吸衰竭相关危险因素分析[J].中国医师进修杂志, 2010, 33(10): 4-6.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2010.10.002.
- [33] CELLI B R, COTE C G, MARIN J M, et al.The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease[J].N Engl J Med, 2004, 350(10): 1005-1012.DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
- [34] 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.
- [35] HONG Y N, LEE S H.Effectiveness of tele-monitoring by patient severity and intervention type in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and meta-analysis[J].Int J Nurs Stud, 2019, 92: 1-15.DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2018.12.006.
- [36] 李娇, 王宋平.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的影响因素[J].中国老年学杂志, 2019, 39(12): 2907-2910.DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.12.027.
- [37] 赵微微, 于湘春, 顾泽鑫.无创呼吸机治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的疗效及对肺功能和血清炎症因子水平的影响[J].中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4329-4331.DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.17.077.
- [38] 王曦, 苑群, 黄莎, 等.氧化应激失衡在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的作用及其机制研究[J].实用心脑血管肺血管病杂志, 2020, 28(12): 64-70.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.12.012.
- [39] 陈康颢, 黄耀光, 李辉, 等.常用血常规指标对慢性阻塞性肺疾病急性加重的诊断价值[J].中国全科医学, 2020, 23(13): 1663-1665, 1671.DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.685.
- [40] KARADENIZ G, POLAT G, SENOL G, et al.C-reactive protein measurements as a marker of the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J].Inflammation, 2013, 36(4): 948-953.DOI: 10.1007/s10753-013-9625-z.
- [41] ÇOLAK A, YILMAZ C, TOPRAK B, et al.Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD[J].J Med Biochem, 2017, 36(2): 122-126.DOI: 10.1515/jomb-2017-0011.
- [42] ŞAHİN F, KOŞAR 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.

- [26] LIU Y R, DAI M. Trimethylamine N-oxide generated by the gut microbiota is associated with vascular inflammation: new insights into atherosclerosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 4634172. DOI: 10.1155/2020/4634172.
- [27] GATAREK P, KALUZNA-CZAPLINSKA J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health [J]. *EXCLI J*, 2021, 20: 301-319. DOI: 10.17179/excli2020-3239.
- [28] ZHANG Y X, WANG Y, KE B B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure [J]. *Transl Res*, 2021, 228: 109-125. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.08.007.
- [29] LI Z H, WU Z Y, YAN J Y, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2019, 99 (3): 346-357. DOI: 10.1038/s41374-018-0091-y.
- [30] 靳步, 纪方方, 左安俊, 等. 氧化三甲胺通过促进成年小鼠心肌细胞T小管重构加重心力衰竭 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36 (6): 1034-1041. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.06.011.
- [31] MAKRECKA-KUKA M, VOLSKA K, ANTONE U, et al. Trimethylamine N-oxide impairs pyruvate and fatty acid oxidation in cardiac mitochondria [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 267: 32-38. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.12.017.
- [32] JIN M C, QIAN Z Y, YIN J Y, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (4): 2343-2350. DOI: 10.1111/jcmm.14195.
- [33] SELDIN M M, MENG Y H, QI H X, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (2): e002767. DOI: 10.1161/JAHA.115.002767.
- [34] MA G H, PAN B, CHEN Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37 (2): BSR20160244. DOI: 10.1042/BSR20160244.
- [35] KRÜGER-GENGE A, JUNG F, HUFERT F, et al. Effects of gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) on platelets and endothelial cells [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, 76 (2): 309-316. DOI: 10.3233/CH-209206.
- [36] YISSACHAR N, ZHOU Y, UNG L, et al. An intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk [J]. *Cell*, 2017, 168 (6): 1135-1148. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.009.
- (收稿日期: 2022-12-26; 修回日期: 2023-02-03)
(本文编辑: 陈素芳)

(上接第88页)

- [43] ADRISH M, NANNAKA V B, CANO E J, et al. Significance of NT-pro-BNP in acute exacerbation of COPD patients without underlying left ventricular dysfunction [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1183-1189. DOI: 10.2147/COPD.S134953.
- [44] BRIONES CLAUDETT K H, BRIONES CLAUDETT M, CHUNG SANG WONG M, et al. Noninvasive mechanical ventilation with average volume assured pressure support (AVAPS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic encephalopathy [J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 12. DOI: 10.1186/1471-2466-13-12.
- [45] 陶小华. 有创和无创正压通气对COPD急性加重并严重呼吸衰竭患者血浆脑钠肽水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (4): 973-974. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.04.049.
- [46] 刘的剑, 陈吉华. N-端脑钠肽前体和肌钙蛋白T检测在慢性阻塞性肺疾病合并心肌损伤中的意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37 (9): 1276-1278. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.09.056.
- [47] KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13 (10): 818-829.
- [48] 张晓琴. 急性生理学及慢性健康状况评价系统 II 评分与慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘生理评分对慢性阻塞性肺疾病并 II 型呼吸衰竭患者预后的预测价值分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24 (12): 84-87. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.12.022.
- [49] LUO Y, WANG Z Y, WANG C. Improvement of APACHE II score system for disease severity based on XGBoost algorithm [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2021, 21 (1): 237. DOI: 10.1186/s12911-021-01591-x.
- [50] MESSER B, GRIFFITHS J, BAUDOUIN S V. The prognostic variables predictive of mortality in patients with an exacerbation of COPD admitted to the ICU: an integrative review [J]. *QJM*, 2012, 105 (2): 115-126. DOI: 10.1093/qjmed/hcr210.
- [51] 程洋, 戴丽, 夏国, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 APACHE II 评分与病情严重程度及预后关系的研究 [J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38 (5): 336-340. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-436X.2018.05.004.
- (收稿日期: 2022-11-10; 修回日期: 2023-02-21)
(本文编辑: 陈素芳)