

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00501

## C反应蛋白对重症社区获得性肺炎患者住院期间死亡的预测价值

胡志德<sup>1,2△</sup>, 韩志君<sup>3△</sup>, 孙懿<sup>2</sup>, 秦琴<sup>2</sup>, 黄元兰<sup>2</sup>, 陈孙孝<sup>4\*</sup>, 邓安梅<sup>2\*</sup>

1. 济南军区总医院实验诊断科, 济南 250031
2. 第二军医大学长海医院实验诊断科, 上海 200433
3. 无锡市第二人民医院检验科, 无锡 214002
4. 第二军医大学长征医院, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 评价重症社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 患者就诊时血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 对其发生住院期间死亡事件的预测价值。**方法** 回顾性分析 2006 年 9 月至 2010 年 9 月期间 202 例因重症 CAP 住院治疗患者的临床资料, 提取出患者就诊时的血清 CRP 浓度以及肌酐、红细胞沉降率、白细胞计数等数据。根据治疗效果将患者分为住院期间死亡组 (死于 CAP 并发症) 和存活组, 分别以受试者工作特征曲线 (ROC) 法和多元 logistic 回归分析研究 CRP 与患者发生住院期间死亡事件的关系。**结果** 死亡组和存活组患者血清 CRP 中位水平 (四分位间距) 分别为 327.00 (246.25, 411.50) mg/L 和 167.00 (132.50, 208.50) mg/L, 差异具有统计学意义 ( $Z = -7.481, P < 0.001$ )。ROC 分析表明: 血清 CRP 对预测患者发生住院期间死亡事件具有较高的预测效力, 其曲线下面积 (AUC) 达到了 0.85 [95% 可信区间 (0.78, 0.91)]; 以 230.50 mg/L 为界点时, 其预测患者发生住院期间死亡事件的敏感性为 0.83 [95% 可信区间 (0.76, 0.89)], 特异性为 0.79 [95% 可信区间 (0.65, 0.89)]。Logistic 回归结果表明: 在校正了年龄、肌酐、红细胞沉降率后, CRP 仍然与重症 CAP 患者住院期间发生死亡事件相关 ( $OR = 13.42, P < 0.01$ )。**结论** 血清 CRP 水平对重症 CAP 患者发生住院期间死亡事件具有较高的预测价值。

**[关键词]** C 反应蛋白质; 重症社区获得性肺炎; 住院期间死亡

**[中图分类号]** R 563.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)05-0501-05

### Predictive value of serum C-reactive protein for hospital death in patients with severe community-acquired pneumonia

HU Zhi-de<sup>1,2△</sup>, HAN Zhi-jun<sup>3△</sup>, SUN Yi<sup>2</sup>, QIN Qin<sup>2</sup>, HUANG Yuan-lan<sup>2</sup>, CHEN Sun-xiao<sup>4\*</sup>, DENG An-mei<sup>2\*</sup>

1. Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Jinan Military Area Command, Jinan 250031, Shandong, China
2. Department of Laboratory Diagnosis, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
3. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214002, Jiangsu, China
4. Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the predictive value of serum C-reactive protein (CRP) for hospital death events in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** The clinical data of 202 patients with CAP in Changhai Hospital and Second People's Hospital of Wuxi between Sep. 2006 and Sep. 2010 were retrospectively reviewed. The clinical and laboratory parameters, including the serum CRP level, white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and serum creatine concentration were collected from Hospital Information System (HIS) and Laboratory Information System (LIS). The patients were divided into two groups according to the final death (CAP related complications) or survival of patients in the hospital. The receiver operating curve (ROC) analysis and multivariable logistical model were used to assess the predictive value of CRP on hospital death events. **Results** The median (interquartile range) serum CRP level of survival patients and patients who died during the hospital stay were 167.00 (132.50, 208.50) mg/L and 327.00 (246.25, 411.50) mg/L, respectively ( $Z = -7.481, P < 0.001$ ). ROC analysis showed that CRP was an effective predictor for hospital death of CAP

**[收稿日期]** 2012-01-10 **[接受日期]** 2012-02-15

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (30932730). Supported by National Natural Science Foundation of China (30932730).

**[作者简介]** 胡志德, 硕士, 主管技师. E-mail: hzdlj@yahoo.com.cn; 韩志君, 博士, 助理研究员. E-mail: hanzhijun1125@yahoo.com.cn

△ 共同第一作者 (Co-first authors).

\* 通信作者 (Corresponding authors). Tel: 021-81875059, E-mail: chen2010happy@hotmail.com; Tel: 021-81874093, E-mail: amdeng70@163.com

patients, with the area under curve (AUC) being 0.85 (95%CI: 0.78-0.91). The optimal cut-off value for serum CRP was 230.50 mg/L, with the sensitivity being 0.83(95%CI: 0.76-0.89) and specificity being 0.79(95%CI: 0.65-0.89). Logistic regression analysis showed that, after adjusted for age, serum creatinine and ESR, CRP on admission was still independently associated with hospital death of CAP patients ( $OR=13.42, P<0.01$ ). **Conclusion** Increased CRP is an independent risk factor for hospital death events in patients with severe CAP.

[Key words] C-reactive protein; serious community-acquired pneumonia; hospital death events

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(5):501-505]

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 是严重威胁人类健康的感染性疾病之一,也是导致患者住院治疗的常见病因。虽然多数 CAP 患者经过积极的治疗均能获得满意的疗效,但是也有少数重症 CAP 患者预后不良,病死率较高。在 CAP 的临床诊断和病原学诊断成立后,对患者病情进行全面和客观的评估,是制定科学、规范、个体化的治疗方案,提高 CAP 的治疗效果的基础。对于 CAP 病情的评估,目前已有的一些评价指标或者方案如 CRUB-65 评分、PSI 分级都或多或少存在一些缺陷<sup>[1-2]</sup>,主要表现在:(1)其中有些条目为主观标准,量化结果与临床医师的个人经验有关;(2)这些评分标准是针对所有 CAP 患者而制定的,且其结果以分类变量的方式表示,对病情偏重的重症 CAP 患者病情的评估及指导有限。因此,迫切需要在 CAP (特别是重症 CAP)的评分体系中引入新的生物学标志,以作为现行的病情评价方案的有益补充,更加客观、科学地评价 CAP 病情。

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是临床诊疗中常用的炎症标志物,广泛地应用于感染性疾病以及自身免疫性疾病的诊断、病情评估和预后判断。以往研究发现,初诊患者血浆 CRP 水平不仅可以作为 CAP 的辅助诊断指标<sup>[3]</sup>,而且与 CRP 病情评估系统如 CRUB-65 评分和 PSI 分级具有良好的相关性<sup>[4-5]</sup>。虽然这些结果都间接提示 CRP 是 CAP 的预后因子,但目前尚无直接证据表明 CRP 与 CAP 的预后(如近期/远期病死率、病残率)相关。因此,我们开展了本项回顾性研究,旨在分析初诊重症 CAP 患者 CRP 水平与患者发生住院期间死亡事件的关系,评价 CRP 对重症 CAP 患者近期预后的预测价值。

## 1 对象和方法

1.1 病例来源与分组 回顾性分析 2006 年 9 月至 2010 年 9 月期间在第二军医大学长海医院和无锡市第二人民医院住院治疗的主要诊断为重症 CAP 的

病例资料。重症 CAP 的临床诊断标准以及出院标准符合中华医学会呼吸病学分会制定的《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup>。排除标准为:(1)同时合并恶性肿瘤、器官移植、结核分枝杆菌感染者;(2)过去 2 年内曾因 CAP 而住院治疗的患者。高血压的诊断符合中国高血压防治指南修订委员会制定的 2004 年《中国高血压防治指南(实用本)》<sup>[7]</sup>。糖尿病的诊断符合卫生部疾病控制司和中华医学会糖尿病学分会制定的《中国糖尿病防治指南》<sup>[8]</sup>。住院期间发生死亡事件的定义为:患者在住院期间死于 CAP 相关并发症。

1.2 CRP、血常规和红细胞沉降率(ESR)的检测 血清 CRP 的分析仪器为 Roche E170 特种蛋白分析仪及其配套试剂。血常规检测仪为 Sysmex XE-2100。所有检测过程符合科室 SOP 操作程序以及《全国临床检验操作规程(第 3 版)》<sup>[9]</sup>的规定。通过医院的实验室信息系统(LIS)获取患者在入院时的实验室检查特征(血常规、ESR、CRP、肝肾功能等),患者的病史和体征(高血压和糖尿病等)以及预后资料则通过医院病案管理系统获取。

1.3 统计学处理 呈正态分布的连续变量以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示,否则以中位数(四分位间距)的方式表示。死亡组和存活组之间年龄、CRP、白细胞(WBC)计数、中性粒细胞比例(N)、ESR 的比较采用独立样本  $t$  检验(正态分布资料)或者 Mann-Whitney  $U$  检验(非正态分布资料);糖尿病和高血压患病率、性别比之间的比较采用独立样本的  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析法评价相关指标对重症 CAP 患者发生住院期间死亡事件的预测价值,采用多元 logistic 回归分析研究患者年龄、性别、是否患高血压、是否患糖尿病、WBC 计数、N、ESR、CRP 与重症 CAP 患者发生住院期间死亡的独立相关性,变量的筛选采用向前逐步回归法( $\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$ )。所有统计均在 SPSS 17.0 for windows 以及 Sigmaplot 11.0 软件中进行,检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 研究对象的基本特征 2006年9月至2010年9月期间两所医院共收治CAP患者1483人次,合计1165例,其中313例符合重症CAP的诊断,经过排除标准排除后共有202例患者进入研究,经过住院治疗,其中52例死于CAP相关并发症,1例因死于急性心肌梗死而被排除本研究。最终201例患

者入选,研究对象的基线特征见表1。从表1中可以看出:两组患者在性别构成、糖尿病患病率、WBC计数、中性粒细胞百分比等方面的差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ );但死亡组患者年龄、高血压患病率、ESR、肌酐和CRP水平高于存活组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),提示这些指标或者特征可能是潜在的重症CAP住院期间死亡的预示因子。

表1 研究对象就诊时的临床特征

Tab 1 Clinical characteristics of the subjects on admission

Parameter	Dead (N=52)	Survival (N=149)	P value
Age (year, median [Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> ])	66.50(60.00, 78.50)	58.00(46.00, 68.00)	<0.01
Gender (male/female) n	28/24	74/75	0.60
Diabetes mellitus (no/yes) n	33/19	77/72	0.14
Hypertension (no/yes) n	32/20	61/88	0.01
WBC count ( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ , $\bar{x} \pm s$ )	19.50 $\pm$ 7.05	18.07 $\pm$ 8.87	0.60
Neutrophil ( $\bar{x} \pm s$ )	0.90 $\pm$ 0.05	0.90 $\pm$ 0.05	0.88
ESR (mm $\cdot$ 1 h <sup>-1</sup> , median [Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> ])	54.00(46.50, 64.50)	40.00(30.00, 51.00)	<0.01
Creatinine c <sub>B</sub> /(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> ), median (Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )	103.50(93.00, 120.75)	77.00(67.00, 100.00)	<0.01
CRP $\rho_B$ /(mg $\cdot$ L <sup>-1</sup> ), median(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )	327.00(246.25, 411.50)	167.00(132.50, 208.50)	<0.01

Values are presented by medians with interquartile ranges (for abnormal distribution) or  $\bar{x} \pm s$  (for normal distribution) for continuous variables and numbers for categorical data. WBC: White blood count; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein

2.2 CRP对重症CAP住院期间死亡具有较高的预测价值 采用ROC曲线分析法评价各指标对重症CAP患者发生住院期间死亡事件的预测价值,结果发现(图1):CRP、肌酐和ESR的曲线下面积(95%可信区间)分别为0.85(0.78,0.91)、0.75(0.67,0.82)和0.77(0.70,0.83),且 $P$ 均 $<0.01$ ,提示三者对于重症CAP患者住院期间发生死亡事件具有较高的预测价值。其中,CRP与ESR曲线下面积之间的差异具有统计学意义( $P=0.05$ ),而CRP与肌酐、肌酐与ESR曲线下面积差异无统计学意义,表明CRP对重症CAP患者发生住院期间死亡事件的预测价值高于ESR和肌酐。相比之下,WBC计数、N的曲线下面积(95%可信区间)仅为0.54(0.45,0.62)和0.50(0.41,0.60),且 $P$ 均 $>0.05$ ,表明二者对重症CAP患者住院期间发生死亡事件无预测价值。我们还分析了在约登指数最大的界值下CRP、ESR和肌酐对于重症CAP患者住院期间死亡事件的预测敏感性和特异性(表2)。在最佳界值下(CRP 230.50 mg/L; ESR 47.50 mm/1 h; 肌酐 83.50 mmol/L),三者预测患者住院期间死亡率的敏感性(95%可信区间)分别为0.83(0.76,0.89)、0.66(0.58,0.74)和0.96(0.87,1.00),特异性

(95%可信区间)分别为0.79(0.65,0.89)、0.75(0.61,0.86)和0.60(0.51,0.68)。

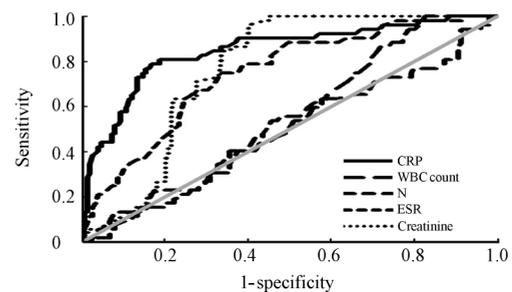


图1 各个指标预测重症CAP患者住院期间死亡率的ROC分析图

Fig 1 Receiver operating characteristic (ROC) curves of individual predictors for in-hospital death events in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP) CRP: C-reactive protein; WBC: White blood cell; N: Neutrophil; ESR: Erythrocyte sedimentation rate

2.3 CRP与重症CAP住院期间死亡独立相关 为进一步分析CRP、WBC、N、ESR和肌酐是否为CAP患者发生住院期间死亡事件的危险因子,我们以ROC分析得到的最佳界值为界,将年龄、肌酐、WBC、N、ESR和CRP划分为增高和降低两组,同时将糖尿病、高血压也作为协变量,采用logistic回归

分析不同组别间的患者住院期间发生死亡的相对风险(降低组赋值为0,增高组赋值为1)。结果发现:在单变量的模型中,CRP的优势比(95%可信区间为18.49(8.37, 40.82)( $P < 0.01$ )。经过多变量调整后,只有年龄、肌酐、ESR和CRP是患者发生住院期间发生死亡的危险因子(表3),年龄、肌酐、ESR和CRP的优势比(95%可信区间)分别为3.93(1.40,

11.06)、13.42(2.83, 63.59)、4.34(1.65, 11.45)和13.42(5.13, 35.13)( $P$ 均 $< 0.01$ )。这些结果表明:肌酐水平增高( $> 83.50$  mmol/L)、ESR增高( $> 47.50$  mm/h)和CRP水平增高( $> 230.50$  mg/L)的患者,住院期间发生死亡的风险分别较上述三个指标降低的患者高出8.855、4.477和6.904倍。

表2 各个指标对重症CAP患者发生住院期间死亡事件的预测效率

Tab 2 Predictive efficiency of individual predictors for in-hospital death events in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP)

Predictor	AUC(95%CI)	Cut-off	Sensitivity(95%CI)	Specificity(95%CI)
CRP	0.85(0.78, 0.91)	230.50 mg · L <sup>-1</sup>	0.83(0.76, 0.89)	0.79(0.65, 0.89)
ESR	0.75(0.67, 0.82)	47.50 mm · h <sup>-1</sup>	0.66(0.58, 0.74)	0.75(0.61, 0.86)
Creatinine	0.77(0.70, 0.83)	83.50 mmol · L <sup>-1</sup>	0.96(0.87, 1.00)	0.60(0.51, 0.68)
WBC count	0.54(0.45, 0.62)	-	-	-
N	0.50(0.41, 0.60)	-	-	-

AUC: Area under curve; CI: Confidence interval; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; WBC: White blood cell; N: Neutrophil percent

表3 Logistic回归模型分析各个指标对患者住院期间死亡事件的优势比

Tab 3 Adjusted and unadjusted logistic regression model to estimate the odds ratio of individual predictors for in-hospital death events

Parameter	OR(95% CI)	Wald $\chi^2$	P
Unadjusted			
CRP( $> 230.50$ mg · L <sup>-1</sup> )	18.49(8.37, 40.82)	52.09	$< 0.01$
Adjusted			
Age( $> 58.5$ years)	3.93(1.40, 11.06)	6.74	$< 0.01$
Creatinine ( $> 83.50$ mmol · L <sup>-1</sup> )	13.42(2.83, 63.59)	10.70	$< 0.01$
ESR( $> 47.50$ mm · h <sup>-1</sup> )	4.34(1.65, 11.45)	8.83	$< 0.01$
CRP( $> 230.50$ mg · L <sup>-1</sup> )	13.42(5.13, 35.13)	28.00	$< 0.01$

ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein

### 3 讨论

本研究发现,重症CAP患者初诊CRP水平与患者发生住院期间死亡事件密切相关,CRP水平越高,提示患者发生住院期间死亡事件的风险也越高,采用CRP预测患者发生住院期间死亡事件具有相对较高的敏感性和特异性。此外,我们还发现血清CRP与患者发生住院期间死亡的关系独立于肌酐、年龄等传统的重症CAP病情分级指标,表明其对患

者预后的预测价值相对独立,可能可以弥补或者完善现行评分系统的不足。

通过比较死亡组患者和存活组患者的临床特征,我们发现死亡组患者年龄、高血压患病率、ESR、肌酐和CRP水平高于存活组,提示这些指标可能可以作为预测重症CAP患者是否发生住院期间死亡事件的指标。已有研究表明肌酐和年龄与CAP患者预后相关<sup>[10]</sup>,在中华医学会呼吸病学分会制定的《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》也特别强调了在对CAP进行病情分级的过程中要充分考虑患者的年龄和肾功能状况<sup>[6]</sup>。这些与我们的研究结果是一致的。我们采用ROC分析评价了CRP、ESR、肌酐、WBC和N对重症CAP患者发生住院期间死亡事件的预测价值,结果发现CRP对患者发生住院期间死亡事件具有较高的预测价值,在cut-off值为230.50 mg/L时,其预测敏感性和特异性分别达到了83%和79%,提示在重症CAP诊断成立之后,患者血清CRP水平在一定程度上可以预测患者是否发生住院期间死亡事件。需要强调的是,在重症CAP的诊断成立之后,对患者的病情进行客观、科学的评估或者危险分层,是制定各种治疗方案的基础。本研究结果提示,在对重症CAP患者病情进行评估时,有必要将血清CRP水平视为一个重要的依据。同时,我们还发现肌酐水平和ESR也与重症

CAP患者发生住院期间死亡事件密切相关。我们采用多参数的logistic回归分析,研究各个指标与发生死亡事件的独立相关性,结果发现,CRP、年龄、肌酐水平、ESR均是重症CAP患者发生住院期间死亡事件的危险因子,表明上述指标对重症CAP患者住院期间发生死亡事件具有独立的预测意义。

本研究也有一些缺陷。首先,作为回顾性的研究,虽然我们回顾了过去4年内两所医院所有的重症CAP患者的入院资料,但是仍然难以保证病例来源的代表性;其次,限于样本量,特别是死亡组患者例数较少的限制,为确保回归方程的稳定性,我们并没有纳入太多的临床参数进行分析,比如患者就诊时的血氧饱和度、呼吸频率和影像学表现等。本研究的结论还需要进一步以设计良好的大规模的队列研究予以验证。另外,我们也注意到,已有研究报道了降钙素原(PCT)<sup>[11]</sup>、IL-6<sup>[11]</sup>、前心房利钠肽(pro-ANP)<sup>[12]</sup>、前肾上腺髓质素(pro-ADM)<sup>[13]</sup>等对于CAP病情的评估具有预测价值,CRP与重症CAP患者发生住院期间死亡事件的关系能否独立于上述指标尚不明确。但是与CRP相比,上述标志物的检测费用相对较高,不同检测系统检测结果之间的可比性相对较差,或多或少限制了这些标志物的临床应用。因此,CRP作为一个廉价的、成熟的实验室标志物,无疑具有更好的临床应用前景。

综上,我们发现了重症CAP患者初诊CRP水平与发生住院期间死亡事件相关。因此,我们建议临床医师在对重症CAP患者进行病情评估时,应充分考虑CRP对患者发生住院期间死亡事件的预测价值。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos

M A, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia[J]. *Thorax*, 2009, 64: 587-591.

- [2] Brown S M, Dean N C. Defining and predicting severe community-acquired pneumonia[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2010, 23: 158-164.
- [3] 朱英. C-反应蛋白测定对社区获得性肺炎的诊断价值[J]. *中国医师杂志*, 2003, 5: 1060-1061.
- [4] Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Ni-koskelainen J, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15: 1026-1032.
- [5] 邓美玉, 韩敏, 刘勇谋. D-二聚体、C反应蛋白、血沉与老年社区获得性肺炎严重程度的关系[J]. *临床内科杂志*, 2009, 26: 684-686.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29: 651-655.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004年中国高血压防治指南(实用本)[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32: 1060-1064.
- [8] 卫生部疾病控制司, 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(试行本)(节选)[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2004, 12: 283-285.
- [9] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 3版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 137-142.
- [10] Tejera A, Santolaria F, Diez M L, Alemán-Valls M R, González-Reimers E, Martínez-Riera A, et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response[J]. *Cytokine*, 2007, 38: 117-123.
- [11] 罗旭颖, 王红, 任爱民, 毕铭华, 杨立沛, 张淑文. 降钙素原与社区获得性肺炎病情严重程度评估[J]. *中国急救医学*, 2009, 29: 1026-1028.
- [12] 康福新, 王瑞兰, 魏乔. 前心房利钠肽对社区获得性肺炎严重程度和结果的预测价值[J]. *中国医药*, 2009, 4: 255-257.
- [13] 康福新, 王瑞兰, 魏乔. 前肾上腺髓质素对社区获得性肺炎严重程度和结果的预测价值[J]. *中国综合临床*, 2009, 25: 178-181.

[本文编辑] 孙岩