

论著·临床研究

超敏 C 反应蛋白-白蛋白比值与急性缺血性卒中相关性肺炎
和早期临床结局的关系研究

谢冰, 刘凡, 李娅

(濮阳仁济医院检验科, 河南 濮阳 457000)

[摘要] **目的** 探讨超敏 C 反应蛋白-清蛋白比值(HCAR)与急性缺血性卒中(AIS)相关性肺炎(SAP)及早期临床结局的关系。**方法** 共纳入 2021 年 2 月至 2022 年 12 月在该院接受治疗的 495 例 AIS 患者,根据住院期间是否发生 SAP 将全部患者分为 SAP 组与非 SAP 组;根据患者入院时 HCAR 水平数值四分位数将患者分为 4 组[Q1 组(≤ 1.3), Q2 组($1.3 \sim 3.7$), Q3 组($3.9 \sim 9.2$), Q4 组(≥ 9.3)],收集所有患者入院时的基线数据、出院时数据及 3 个月的随访数据,采用单变量和多变量 logistic 回归分析考察 HCAR 四分位数与 SAP 风险、3 个月不良结局和 3 个月全因死亡率之间的关系,使用受试者工作特征(ROC)曲线来评估 HCAR 及其他相关指标对 SAP 的预测价值。**结果** 住院期间有 68 例(18.6%)AIS 患者被诊断出 SAP, SAP 组的 HCAR 显著高于非 SAP 组,差异有统计学意义($P < 0.001$);在未调整模型中, Q2、Q3、Q4 组的 SAP 发生率均显著高于 Q1 组($P < 0.05$, $P_{\text{trend}} < 0.001$);在调整后模型中, Q2、Q3、Q4 组的 SAP 发生率均高于 Q1 组,其中 Q3、Q4 组均显著高于 Q1 组($P < 0.05$, $P_{\text{trend}} < 0.001$);ROC 曲线分析结果显示, HCAR 的 AUC 最大, HCAR 与超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)或清蛋白(Alb)的 AUC, 差异有统计学意义($P < 0.05$), HCAR 与 A^2DS^2 评分的 AUC, 差异无统计学意义($P > 0.05$),但 HCAR(敏感度和特异度分别为 77.17%、73.44%)比 A^2DS^2 评分(敏感度和特异度分别为 58.72%、83.19%)具有更平衡的敏感度和特异度; Q4 组水平的 HCAR 与不良临床结局有显著相关性[调整后风险比(OR): Q4 vs. Q1 为 1.98, $P_{\text{trend}} = 0.013$],达到 Q3 以上水平 HCAR 的患者在 3 个月内具有更高的死亡风险(调整后 OR: Q3 vs. Q1 为 2.63, Q4 vs. Q1 为 3.75, $P_{\text{trend}} = 0.001$)。**结论** 入院时 HCAR 水平较高的 AIS 患者更有可能在住院期间发生 SAP,其早期临床结局也相对更差,3 个月时的不良结局发生率及死亡率较高。

[关键词] 急性缺血性卒中; 卒中相关性肺炎; 超敏 C 反应蛋白-白蛋白比值

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.24.016

中图法分类号:R742

文章编号:1009-5519(2023)24-4207-08

文献标识码:A

Study the relationship between HCAR, SAP, and early clinical outcomes

XIE Bing, LIU Fan, LI Ya

(Department of Laboratory, Puyang Renji Hospital, Puyang, Henan 457000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between high-sensitivity C-reactive protein-albumin ratio(HCAR), acute ischemic stroke(AIS) associated pneumonia(SAP) and early clinical outcomes. **Methods** A total of 495 AIS who received treatment in the hospital from February 2021 to December 2022 patients with AIS were enrolled. All patients were divided into the SAP group and the non-SAP group according to whether SAP occurred during hospitalization. The patients were divided into four groups according to the quartile of HCAR level at admission[Q1 group(≤ 1.3), Q2 group($1.3 \sim 3.7$), Q3 group($3.9 \sim 9.2$), Q4 group(≥ 9.3)]. Baseline data at admission, data at discharge and 3-month follow-up data of all patients were collected. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to investigate the relationship between HCAR quartiles and SAP risk, 3-month adverse outcomes and 3-month all-cause mortality. Receiver-operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the predictive value of HCAR and other related indicators for SAP. **Results** SIP was diagnosed in 68(18.6%) AIS patients during hospitalization, and the HCAR in the SAP group was significantly higher than that in the non-SAP group, the differences were statistically significant($P < 0.001$). In the unadjusted model, the incidence of SAP in Q2 group, Q3 group and Q4 group was significantly higher than that in the Q1 group($P < 0.05$, $P_{\text{trend}} < 0.001$). In the adjusted model, the incidence of

SAP in Q2 group, Q3 group and Q4 group was also higher than that in Q1 group, and the incidence of SAP in Q3 group and Q4 group was significantly higher than that in Q1 group ($P < 0.05$, $P_{\text{trend}} < 0.001$). ROC curve analysis showed that the AUC of HCAR was the largest, and the AUC of HCAR was significantly different from that of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) or albumin (Alb) ($P < 0.05$). There was no significant difference in AUC between HCAR and A^2DS^2 score ($P > 0.05$), but HCAR (sensitivity and specificity were 77.17% and 73.44%, respectively) had a more balanced sensitivity and specificity than A^2DS^2 score (sensitivity and specificity were 58.72% and 83.19%, respectively). HCAR at the Q4 level was significantly associated with adverse clinical outcomes (adjusted OR: Q4 vs. Q1 was 1.98, $P_{\text{trend}} = 0.013$). Patients with HCAR above Q3 had a higher risk of death within three months (adjusted OR: Q3 vs. Q1 was 2.63, Q4 vs. Q1 was 3.75, $P_{\text{trend}} = 0.001$). **Conclusion** AIS patients with high HCAR levels at admission are more likely to develop SAP during hospitalization, and their early clinical outcomes are relatively worse. The incidence of adverse outcome and mortality rate at three months are higher.

[Key words] Acute ischemic stroke; Stroke-associated pneumonia; High-sensitivity C-reactive protein-albumin ratio

脑卒中是当今严重威胁人类健康的主要疾病之一,而急性缺血性卒中(AIS)作为脑卒中中最常见的类型,占脑卒中总发病率的 70%~80%^[1]。卒中相关性肺炎(SAP)是卒中后临床结局差及患者死亡率升高的重要原因之一^[2]。医院中有 7%~38% 的卒中患者会并发 SAP^[3]。因此早期诊治 SAP 尤为关键^[4]。迄今为止,相关研究已报道了多种 SAP 的危险因素,如性别、年龄、中风严重程度、吞咽困难、呼吸机应用、心房颤动及糖尿病等^[2,5-6]。同时近年来几种临床预测模型也陆续被开发并用于 SAP 的早期预测,如 KWON 教授建立的肺炎评分、 A^2DS^2 评分、AIS-APS 评分、PANTHERIS 评分及 ISAN 评分等^[7]。然而大多数 SAP 预测模型基于患者临床表现,评分项较多,部分患者可因临床表现不典型而影响到评分方法的准确性,继而导致 SAP 预测复杂化。故有必要寻求一种更简单且同时兼具高准确性的 SAP 预测方法。相关研究表明,炎症反应在 SAP 的发生、发展过程中扮演了重要角色^[8]。某些炎症生物标志物如中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)等均被证明与 SAP 相关^[3,9-11]。近年来,超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)与清蛋白(Alb)比值(HCAR)作为项个新的炎症指标,越来越受到人们的关注。已有研究证实,HCAR 是脑梗死复发的独立危险因素,同时也对某些肺部疾病具有较好的预测价值^[12-13]。本研究以本院近 2 年收治的 AIS 住院患者为研究对象,旨在评估其基线 HCAR 水平与 SAP 之间的相关性及对早期临床结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 2 月至 2022 年 12 月在本院急诊科和神经内科接受治疗的 714 例 AIS 患者。纳入标准:(1)症状发作后 72 h 内入院;(2)入院时生

命体征稳定且其他器官无严重功能障碍;(3)入院后 24 h 内完成 hs-CRP 和 Alb 水平检查;(4)AIS 诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[14];(5)AIS 经头颅 CT/磁共振成像(MRI)检查确诊。排除标准:(1)卒中前患肺炎;(2)近期(2 周内)存在活动性感染或有接受预防性抗菌治疗;(3)卒中前存在吞咽困难;(4)合并严重肝肾疾病;(5)合并血液系统疾病或肿瘤;(6)长期服用免疫抑制药物;(7)合并重大创伤或手术;(8)合并消化道出血;(9)病历资料不完整。经以上纳入、排除标准共剔除 137 例,另 14 例在 3 个月内失访,最终本研究共纳入病例 563 例,该 563 例中有 68 例在住院期间被诊断为 SAP,3 个月内总死亡病例 77 例。本研究经本院伦理委员会批准,且本次研究为回顾性数据分析,所有数据均在无任何临床干预的情况下从临床记录中直接获取。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 患者的基线数据收集主要包括:人口学数据,如性别和年龄;已知的脑血管疾病危险因素,如卒中病史、高血压、糖尿病、心房颤动、冠心病及吸烟、饮酒史等;临床数据,如患者的卒中类型(TOAST 分类)、中风严重程度、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS 评分)、功能状态(改良兰金量表 mRS 评分)及 A^2DS^2 评分等;另记录患者的溶栓治疗、药物使用、影像学数据和其他诊断相关信息等。所有患者的实验室相关数据均通过急诊室或病房采集静脉血经检验获取,采血时间均在患者入院后 24 h 内。使用希森美康 XN 系列全血细胞分析仪进行常规血液检查,使用普门超敏 CRP 分析仪检测 CRP 浓度,使用东芝 TBA120FR 全自动生化分析仪检测 Alb 及其他生化指标。

1.2.2 预后评估与随访 在住院期间,全部患者一旦出现呼吸道感染症状或体征均接受常规血液检查

及胸部 CT 扫描,以明确是否发生肺炎,SAP 的诊断主要参考 PISCES 课题组于 2015 年制定的诊断标准^[15]。另统计所有患者的住院时间、出院时的 NIH-SS 评分和 mRS 评分,以及出院后 3 个月的 mRS 评分和全因死亡率。最后,通过电话对出院 3 个月后的患者及其家属进行随访,以获知患者持续的功能恢复情况(mRS 评分)或是否已经死亡。

1.2.3 分组 根据住院期间是否发生 SAP 将全部患者分为 SAP 组与非 SAP 组;根据入院时的 HCAR 水平数值的四分位数将患者分为四组,分别为 Q1 组(≤ 1.3)、Q2 组(1.4~3.7)、Q3 组(3.8~9.2)、Q4 组(≥ 9.3);参考 3 个月时的随访结果,将患者分为良好结局组(mRS 评分 0~2 分)和不良结局组(mRS 评分 3~5 分),同时根据患者是否死亡分为死亡组(mRS 评分 6 分)和未死亡组(mRS 评分 0~5 分)。

1.3 统计学处理 采用 IBM SPSS Statistics 26 软件和 GraphPad Prism 8 软件进行本次研究数据的统计学分析。双尾 $P < 0.05$ 时为差异有统计学意义。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验考察计量数据是否为正态分布,不符合正态分布数据采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单变量和多变量 logistic 回归分析考察 HCAR 四分位数与 SAP 风险、3 个月不良结局和 3 个月全因死亡率之间的关

系,在多元 logistic 回归模型中,调整单变量分析中 $P < 0.05$ 的变量,以考察 HCAR 对 SAP 的独立影响,以 HCAR 的最低四分位数(Q1 组)为参考,计算每组的优势比(OR)和 95% 置信区间(95% CI)。使用受试者工作特征(ROC)曲线来评估 HCAR 及其他相关指标对 SAP 的预测价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。

2 结 果

2.1 SAP 组与非 SAP 组的基线数据比较 SAP 组患者的年龄、心房颤动者比例、发病至入院时间、入院时 NIHSS 评分与 A2DS2 评分、吞咽困难者比例,使用鼻胃管的比例及血清血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NE)和 hs-CRP 水平、HCAR 显著高于或短于非 SAP 组,血红蛋白(Hb),Alb 水平均显著低于非 SAP 组,差异均有统计学意义($P < 0.001$);SAP 组的吸烟与饮酒者比例及血清淋巴细胞(lym)计数低于非 SAP 组,接受溶栓治疗者比例高于非 SAP 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。SAP 组患者的卒中类型以动脉粥样硬化和心源性栓塞为主,非 SAP 组患者的卒中类型以小血管闭塞为主;此外,SAP 组与非 SAP 组患者在性别、其他病史(卒中史、高血压、糖尿病、冠心病)及其他血清指标[单核细胞(Mono)计数与血小板计数(PLT)]等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 SAP 组与非 SAP 组患者的基线数据比较

指标项	非 SAP 组($n=495$)	SAP 组($n=68$)	Z/χ^2	P
人口学特征				
性别[男性, $n(\%)$]	271(54.7)	31(45.6)	2.017	0.116
年龄[$M(Q_1, Q_3)$,岁]	68(61~78)	79(72~84)	7.574	<0.001
病史[$n(\%)$]				
卒中史(是)	115(23.2)	17(25.0)	0.104	0.738
高血压(是)	345(69.7)	50(73.5)	0.419	0.584
糖尿病(是)	116(23.4)	18(26.5)	0.304	0.672
冠心病(是)	24(4.8)	4(5.9)	0.005	0.977
心房颤动(是)	58(11.7)	20(29.4)	15.684	<0.001
吸烟(是)	141(28.5)	10(14.7)	5.783	0.012
饮酒(是)	109(22.0)	8(11.8)	3.820	0.037
临床数据				
发病至入院时间[$M(Q_1, Q_3)$,h]	12(4~32)	5(2~23)	3.925	<0.001
入院时 NIHSS 评分[$M(Q_1, Q_3)$,分]	4(3~7)	10(5~17)	7.812	<0.001
入院时 A ² DS ² 评分[$M(Q_1, Q_3)$,分]	2(1~4)	5(3~7)	8.851	<0.001
溶栓治疗[是, $n(\%)$]	18(3.6)	6(8.8)	4.822	0.027
吞咽困难[是, $n(\%)$]	26(5.3)	35(51.5)	132.194	<0.001
使用鼻胃管[是, $n(\%)$]	22(4.4)	30(44.1)	112.252	<0.001
卒中类型				<0.001

续表 1 SAP 组与非 SAP 组患者的基线数据比较

指标项	非 SAP 组(<i>n</i> =495)	SAP 组(<i>n</i> =68)	<i>Z</i> / χ^2	<i>P</i>
动脉粥样硬化[<i>n</i> (%)]	195(39.4)	33(48.5)		
心源性栓塞[<i>n</i> (%)]	75(15.2)	23(33.8)		
小血管闭塞[<i>n</i> (%)]	222(44.8)	12(17.6)		
其他[<i>n</i> (%)]	2(0.4)	0		
实验室数据				
WBC[$\times 10^9\text{ L}^{-1}$, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	6.31(5.19~7.82)	7.33(6.12~10.37)	4.202	<0.001
NE[$\times 10^9\text{ L}^{-1}$, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	4.18(3.18~5.46)	5.83(3.96~8.54)	5.082	<0.001
lym[$\times 10^9\text{ L}^{-1}$, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	1.43(1.04~1.88)	1.00(0.67~1.51)	5.873	<0.001
Mono[$\times 10^9\text{ L}^{-1}$, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	0.38(0.30~0.51)	0.40(0.32~0.50)	1.857	0.064
PLT[$\times 10^9\text{ L}^{-1}$, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	180(142~218)	170(138~209)	1.486	0.137
Hb[g/L, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	135(125~147)	125(113~141)	4.771	<0.001
hs-CRP[mg/L, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	1.20(0.49~2.92)	4.89(2.62~8.38)	9.271	<0.001
Alb[g/L, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	39.0(37.0~41.1)	36.8(32.8~38.5)	7.542	<0.001
HCAR[10^{-5} , <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	2.9(1.3~7.5)	13.5(7.3~25.2)	9.617	<0.001

2.2 HCAR 与 SAP 风险之间的关系 在 SAP 组中,高达 66.2%的患者同时被纳入 Q4 组,仅有 1.5%的患者纳入 Q1 组,差异均有统计学意义($P<0.001$);在非 SAP 组中,被同时纳入 Q1 组的患者比例最高,纳入 Q4 组的患者比例最低,差异均有统计学意义($P<0.001$)。见图 1。

2.3 logistic 回归分析结果 由于 A²DS² 评分项包含了年龄、性别、心房颤动、吞咽困难及 NIHSS 评分等,故在多变量分析时在纳入 A²DS² 评分时将其重复的子项排除,同样由于 HCAR 为 hs-CRP 与 Alb 比值,故在纳入 HCAR 评分时也将 hs-CRP 与 Alb 排除,最终纳入多元 logistic 回归分析的共计 11 个变量,包括吸烟史、饮酒史、发病至入院时间、入院时 A²DS² 评分、溶栓治疗、使用鼻胃管、WBC、NE、lym、Hb 浓度及 HCAR,经检验,该 11 个变量之间不存在多重共线性。HCAR 四分位数与 SAP 之间相关性的单因素分析和多元 logistic 回归分析结果见表 2。在

未调整模型中,Q2、Q3、Q4 组的 SAP 发生率均显著高于 Q1 组,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P_{\text{trend}}<0.001$);在调整后模型中,Q2、Q3、Q4 组的 SAP 发生率也均高于 Q1 组,其中 Q3、Q4 组均显著高于 Q1 组,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P_{\text{trend}}<0.001$)。

2.4 ROC 曲线分析结果 HCAR 的 AUC(95%CI)为 0.810(0.780~0.837),最佳截断值为 7.1;A²DS² 评分的 AUC(95%CI)为 0.798(0.767~0.825),最佳截断值为 4.0;hs-CRP 的 AUC(95%CI)为 0.780(0.749~0.809),最佳截断值为 2.59;Alb 的 AUC(95%CI)为 0.742(0.710~0.773),最佳截断值为 37.8,见图 2。HCAR 的 AUC 最大,HCAR 与 hs-CRP 或 Alb 的 AUC,差异有统计学意义($P<0.05$),HCAR 与 A²DS² 评分的 AUC 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3;但 HCAR(敏感度和特异度分别为 77.17%、73.44%)比 A²DS² 评分(敏感度和特异度分别为 58.72%、83.19%)具有更平衡的敏感度和特异度。

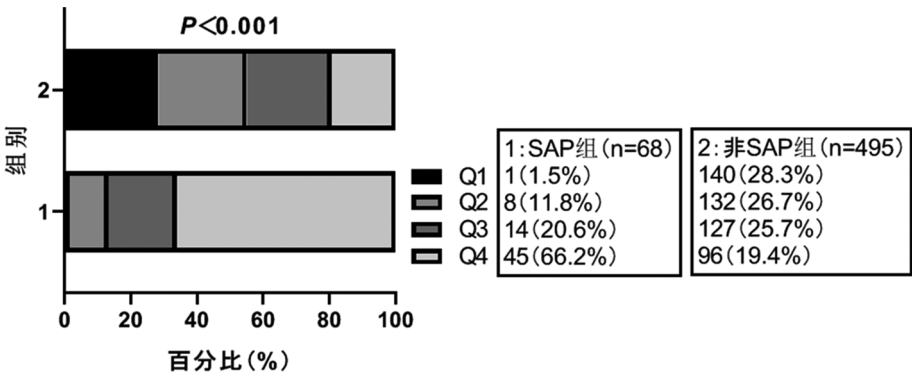


图 1 SAP 组与非 SAP 组患者的 HCAR 水平四分位数的分组分布比较

表 2 HCAR 四分位数与 SAP 风险相关性的单因素分析和多元 logistic 回归分析

组别	<i>n</i>	SAP[<i>n</i> (%), <i>n</i> =68]	未调整 OR(95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{trend}	调整后 OR(95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{trend}
Q1 组	141	1(1.5)	1(参考)	—	<0.001	1(参考)	—	<0.001
Q2 组	140	8(11.8)	5.82(1.26~26.53)	0.024	—	4.11(0.87~19.47)	0.075	—
Q3 组	141	14(20.6)	10.47(2.41~45.33)	0.002	—	5.22(1.13~23.76)	0.036	—
Q4 组	141	45(66.2)	43.34(10.42~180.09)	<0.001	—	17.74(4.05~77.82)	<0.001	—

注：—表示无此项。

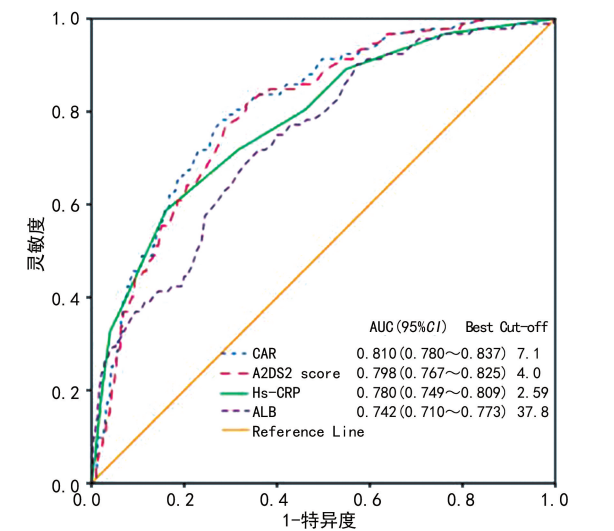


图 2 HCAR、A²DS² 评分、hs-CRP、Alb 预测 SAP 的 ROC 曲线分析

表 3 ROC 曲线中各指标的 AUC 比较

项目	AUC	AUC 差值	<i>Z</i>	<i>P</i>
HCAR <i>vs.</i> A²DS² 评分	0.810 <i>vs.</i> 0.798	0.012	0.866	0.384
HCAR <i>vs.</i> hs-CRP	0.810 <i>vs.</i> 0.780	0.030	5.147	<0.001
HCAR <i>vs.</i> Alb	0.810 <i>vs.</i> 0.742	0.068	2.142	<0.05

2.5 SAP 组与非 SAP 组患者的早期临床结局比较

表 4 SAP 组与非 SAP 组患者的早期临床结局比较

项目	非 SAP 组(<i>n</i> =495)	SAP 组(<i>n</i> =68)	<i>Z</i> /χ²	<i>P</i>
住院时间[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃), <i>d</i>]	11(9~15)	12(8~17)	1.104	0.271
出院时 NIHSS 评分[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),分]	3(2~5)	10(3~18)	8.704	<0.001
出院时 mRS 评分[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),分]	1(1~3)	4(2~5)	8.708	<0.001
3 个月时的 mRS 评分[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),分]	1(0~2)	6(2~6)	9.154	<0.001
3 个月内再发生缺血性卒中或短暂脑缺血发作[是, <i>n</i> (%)]	9(1.8)	1(1.5)	0.082	0.827
3 个月时的死亡率[是, <i>n</i> (%)]	41(8.3)	36(52.9)	100.995	<0.001
3 个月时的不良结局[是, <i>n</i> (%)]	100(20.2)	47(69.1)	74.149	<0.001

表 5 HCAR 四分位数与 3 个月临床结局相关性的单因素分析和多元 logistic 回归分析

项目	<i>n</i>	3 个月时临床结局[<i>n</i> (%)]	未调整 OR(95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{trend}	调整后 OR(95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{trend}
不良结局(mRS 3~5 分)								
Q1 组	141	21(14.9)	1(参考)	—	<0.001	1(参考)	—	0.013

SAP 组与非 SAP 组患者的住院时间及 3 个月内再发生缺血性卒中或短暂脑缺血发作的患者比例组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);SAP 组的出院时 NIHSS 评分、出院时 mRS 评分、3 个月时的 mRS 评分、3 个月时的死亡率及 3 个月时的不良结局患者比例均显著高于非 SAP 组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。见表 4。

2.6 HCAR 与 3 个月临床结局的关系 针对 3 个月时不良临床结局的发生情况,单因素分析结果显示,较高的 HCAR 与不良临床结局具有显著相关性(未调整 OR:Q3 *vs.* Q1 为 2.02,Q4 *vs.* Q1 为 3.72, $P_{\text{trend}}<0.001$);多元 logistic 回归分析结果显示,Q4 组水平的 HCAR 与不良临床结局具有显著相关性(调整后 OR:Q4 *vs.* Q1 为 1.98, $P_{\text{trend}}=0.013$)。针对 3 个月时全因死亡的发生情况,单因素分析结果显示,较高的 HCAR 与 3 个月时全因死亡率具有显著相关性(未调整 OR:Q2 *vs.* Q1 为 2.55,Q3 *vs.* Q1 为 3.61,Q4 *vs.* Q1 为 8.58, $P_{\text{trend}}<0.001$);多元 logistic 回归分析结果显示,达到 Q3 以上水平 HCAR 的患者在 3 个月内具有更高的死亡风险(调整后 OR:Q3 *vs.* Q1 为 2.63,Q4 *vs.* Q1 为 3.75, $P_{\text{trend}}=0.001$)。见表 5。

续表 5 HCAR 四分位数与 3 个月临床结局相关性的单因素分析和多元 logistic 回归分析

项目	<i>n</i>	3 个月时临床 结局[<i>n</i> (%)]	未调整 OR (95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{trend}	调整后 OR (95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{trend}
Q2 组	140	33(23.6)	1.67(1.00~2.84)	0.052	—	1.48(0.86~2.55)	0.138	—
Q3 组	141	38(27.0)	2.02(1.23~3.37)	0.005	—	1.66(0.99~2.79)	0.067	—
Q4 组	141	56(39.7)	3.72(2.29~6.04)	<0.001	—	1.98(1.16~3.38)	<0.001	—
死亡(mRS 6 分)								
Q1 组	141	6(4.3)	1(参考)	—	<0.001	1(参考)	—	0.001
Q2 组	140	14(10.0)	2.55(1.09~5.94)	0.033	—	2.10(0.87~5.03)	0.092	—
Q3 组	141	19(13.5)	3.61(1.59~8.20)	0.002	—	2.63(1.15~6.11)	0.026	—
Q4 组	141	38(27.0)	8.58(3.98~18.64)	<0.001	—	3.75(1.63~8.62)	0.002	—

注：—表示无此项。

3 讨 论

相关研究表明,感染不仅是脑卒中的危险因素,同时脑卒中后继发感染还是卒中本身预后的重要决定性因素^[16]。其中,SAP 是最常见且通常难以有效治疗的感染事件,可对 AIS 患者的临床结局产生重大影响。SAP 的早期检测和治疗有利于患者预后,且目前关于 SAP 的治疗已有抗生素应用的相关共识指南^[17]。然而,几项评估预防性抗生素应用的随机试验未表明,在 AIS 患者中有明显收益^[18]。虽然肺炎风险评分如 A²DS² 评分能够对 SAP 的发生作出预测,但其某些评分项如吞咽困难等通常不能获得及时准确的评估,因此部分高风险 SAP 患者识别的延迟在很大程度上影响了 SAP 的整体预防和治疗效果^[19]。当前,作者需要找到一个相对量化性且方便、快捷、易操作的评估方法,以实现及早且准确地预测 SAP。

CRP 由肝细胞在细胞因子 IL-6 的作用下合成,是当前最易获取并已广泛使用的炎症标志物之一。CRP 可与血管内皮细胞上免疫球蛋白 G 的 Fc 受体结合,促进细胞黏附分子、纤溶酶原激活物抑制剂、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1 等的表达,对感染、创伤、坏死等炎症反应具有级联放大作用,同时 CRP 水平变化不受抗生素、免疫抑制剂等因素影响,具有较高的灵敏度^[20]。也有研究表明,CRP 的增加与 SAP 的发展有关^[21]。hs-CRP 与 CRP 仅在临床应用及释义方面有所差异,但其本质为同一种物质。hs-CRP 作为急性时相蛋白,在感染早期其水平就显著升高,血清 hs-CRP 可以区分低水平的炎症状态。有研究表明,hs-CRP 是中国 AIS 患者功能结果和死亡的独立预后标志物^[22]。本研究结果显示,SAP 组患者的 hs-CRP 水平显著高于非 SAP 组患者,表明并发 SAP 的脑卒中患者炎症反应水平较高,提示高水平 hs-CRP 可能与脑卒中患者发生 SAP 有关。然而,hs-CRP 一直被作为肺部感染较好的评估指标之一,但除细菌感染外,

其他非特异性炎症均可引起 hs-CRP 水平的升高,特别是脑卒中本身可使 hs-CRP 水平升高,因此对感染缺乏特异性。

Alb 是肝实质细胞合成的一种多肽,是人体重要的营养物质,在机体营养不良及慢性消耗性疾病发生时,Alb 可被不同组织细胞摄取,导致血清 Alb 水平降低。有研究发现,重症肺炎患者体内存在炎症反应,机体处于高代谢状态,Alb 消耗增加,进而导致患者抵御炎症反应能力降低,影响患者的病情发展^[23]。另有研究表明,低清蛋白血症与感染(尤其是肺炎)风险增加有关,血清 Alb 水平不仅是卒中患者独立的院内肺炎预测指标,还与吸入性肺炎患者的死亡率有关^[24]。本研究结果显示,SAP 组患者的 Alb 水平显著高于非 SAP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

HCAR 作为 hs-CRP/Alb 比值,是一种可同时反映机体炎症水平与营养状态的综合性指标,因其具有便捷性、廉价性和实用性,已被广泛应用于各种重症患者的预后评价。本研究中,SAP 组患者的 HCAR 显著高于非 SAP 组,尤其在 Q4 组中,SAP 的发生率高达 66.2%,充分表明并发 SAP 的 AIS 患者其炎症水平与营养状态存在失衡;此外,logistic 回归分析也表明,在调整模型中 HCAR 为 SAP 的独立预测因子,提示 HCAR 升高与 SAP 患者发病具有显著相关性,可能对 AIS 并发 SAP 具有理想的预测价值。然而,作为包括多项危险因素的 A²DS² 评分,其在 SAP 组与非 SAP 组之间也存在显著差异,且 ROC 曲线分析结果表明,HCAR 与 A²DS² 评分的 AUC 值均在 0.8 左右,差异无统计学意义($P>0.05$),表明该 2 项指标均对 AIS 患者并发 SAP 具有可靠的预测价值。但 HCAR(敏感度和特异度分别为 77.17%、73.44%)较 A²DS² 评分(敏感度和特异度分别为 58.72%、83.19%)具有更平衡的敏感度和特异度,加上 HCAR 在住院期间更易于使用,HCAR 的临床应用效率会

更高。

从早期临床结局的观察结果来看,本研究与 NAM 等^[3]和 THE 等^[25]的研究结果不同,SAP 组患者的住院时间并未明显延长,可能是因为本研究未纳入被 ICU 收治的患者,这也可能是基线资料显示 SAP 组吸烟饮酒史者比例不高的原因,此部分患者往往病情更严重,住院时间也相对更长。SAP 组患者的 NIHSS 和 mRS 评分在出院时较高,但这并不意味着其与 SAP 有关,因为 SAP 组患者入院时的 NIHSS 评分也较高。此外,其他并发症如卒中进展、出血性转化和继发性癫痫发作等也可能对出院时的病情严重程度产生影响。SUDA 等^[26]的研究表明,卒中相关感染是 3 个月不良功能结局和高死亡率的独立预测因素。在本研究中,多元 logistic 回归分析结果显示,Q4 组水平的 HCAR 与不良临床结局具有显著相关性(调整后 OR:Q4 vs. Q1 为 1.98, $P_{\text{trend}}=0.013$),达到 Q3 以上水平 HCAR 的患者在 3 个月内具有更高的死亡风险(调整后 OR:Q3 vs. Q1 为 2.63,Q4 vs. Q1 为 3.75, $P_{\text{trend}}=0.001$),表明 HCAR 可较高预测 AIS 并发 SAP 患者的早期临床结局。

综上所述,入院时 HCAR 水平较高的 AIS 患者更有可能在住院期间发生 SAP,其早期临床结局也相对更差,3 个月时的不良结局发生率及死亡率较高。因此,建议在 AIS 患者入院时尽早进行 HCAR 检测,并在住院期间密切关注 HCAR 水平的变化,继而及时选择需要干预的高危患者,最大限度地减少 SAP 的发生并改善 AIS 患者的治疗结果。

参考文献

[1] 黄露,王永红. 外周血 NLR 联合 PLR 对急性缺血性卒中预后的价值[J]. 现代医药卫生,2020,36(12):1820-1823.

[2] PATEL U K,KODUMURI N,DAVE M,et al. Stroke-associated pneumonia: A retrospective study of risk factors and outcomes[J]. Neurologist,2020,25(3):39-48.

[3] NAM K W,KIM T J,LEE J S,et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts stroke-associated pneumonia[J]. Am J Cerebral Circul,2018,49(8):1886-1892.

[4] 赵翠霞,李乐,曾美,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值及超敏 C 反应蛋白预测急性缺血性卒中患者阿替普酶溶栓治疗后卒中相关性肺炎的临床价值[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(3):140-143.

[5] HANNAWI Y,HANNAWI B,RAO C P V,et

al. Stroke-associated pneumonia: Major advances and obstacles[J]. Cerebrovasc Dis,2013,35(5):430-443.

[6] HOTTER B,HOFFMANN S,ULM L,et al. External validation of five scores to predict stroke-associated pneumonia and the role of selected blood biomarkers[J]. Stroke,2021,52(1):325-330.

[7] 陈云,徐敏,张力壬,等. A2DS2 评分联合中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性缺血性卒中相关性肺炎的预测价值[J]. 中国临床医学,2020,27(5):806-810.

[8] HOFFMANN S,HARMS H,ULM L,et al. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia-The PREDICT study[J]. J Cerebral Blood Flow Metabol,2017,37(12):3671-3682.

[9] CHENG H R,SONG J Y,ZHANG Y N,et al. High monocyte-to-lymphocyte ratio is associated with stroke-associated pneumonia[J]. Front Neurol,2020,11:575809.

[10] KWAN J,HORSFIELD G,BRYANT T,et al. IL-6 is a predictive biomarker for stroke associated infection and future mortality in the elderly after an ischemic stroke[J]. Exp Gerontol,2013,48(9):960-965.

[11] XIE J,ZHANG X H,ZHU W Y. Values for serum procalcitonin,C-reactive protein,and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in predicting survival of patients with early-onset stroke-associated pneumonia [J]. Gene Mol Res,2015,14(2):4716-4723.

[12] 金霞霞,徐玖飞,王静,等. 高敏 C 反应蛋白/白蛋白比值与复发性脑梗死的关系[J]. 天津医药,2020,48(4):298-301.

[13] 王景,朱述阳,朱洁晨,等. 血清超敏 C 反应蛋白/白蛋白比值预测慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者早期再入院的临床价值[J]. 科学技术与工程,2019,19(17):128-132.

[14] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.

[15] SMITH C J,KISHORE,A K,VAIL A,et al. Diagnosis of stroke-associated pneumonia:Recommendations from the pneumonia in stroke

consensus group[J]. J Cerebral Circul, 2015, 46 (8): 2335-2340.

[16] ELKIND M S V, BOEHME A K, SMITH C J, et al. Infection as a Stroke risk factor and determinant of outcome after stroke[J]. J Cerebral Circul, 2020, 51(10): 3156-3168.

[17] KISHORE A K, JEANS A R, GARAU J, et al. Antibiotic treatment for pneumonia complicating stroke: Recommendations from the pneumonia in stroke consensus(PISCES) group[J]. Eur Stroke J, 2019, 4(4): 318-328.

[18] KALRA L, IRSHAD S, HODSOLL J, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): A prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial [J]. Lancet, 2015, 386 (10006): 1835-1844.

[19] BRAY B D, SMITH C J, CLOUD G C, et al. The association between delays in screening for and assessing dysphagia after acute stroke, and the risk of stroke-associated pneumonia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(1): 25-30.

[20] 杨汉才, 许志定, 彭可科, 等. CRP /Alb 比值对老年急性缺血性脑卒中患者卒中相关性肺炎的预测价值[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(5): 94-98.

[21] KALRA L, SMITH C J, HODSOLL J, et al. Elevated C-reactive protein increases diagnostic accuracy of algorithm-defined stroke-associated pneumonia in afebrile patients [J]. Int J Stroke, 2019, 14(2): 167-173.

[22] TU W J, ZHAO S J, LIU T G, et al. Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischemic stroke [J]. Neurol Res, 2013, 35(9): 912-921.

[23] 陈绵军, 陈军, 谭德敏, 等. 老年重症肺炎患者病原学分布及死亡危险因素分析[J]. 中国热带医学, 2017, 17(9): 915-920.

[24] KIM H, JO S, LEE J B, et al. Diagnostic performance of initial serum albumin level for predicting in-hospital mortality among aspiration pneumonia patients [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(1): 5-11.

[25] THE W H, SMITH C J, BARLAS R S, et al. Impact of stroke-associated pneumonia on mortality, length of hospitalization, and functional outcome[J]. Acta Neurol Scand, 2018, 138(4): 293-300.

[26] SUDA S, AOKI J, SHIMOYAMA T, et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality[J]. J Neurol, 2018, 265(2): 370-375.

(收稿日期: 2023-06-07 修回日期: 2023-10-12)

(上接第 4206 页)

服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识 (2022 版)[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2022, 20 (4): 313-319.

[9] LEAUTE-LABREZE C, DUMAS DE LA ROQUE E, HUBICHE T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2649-2651.

[10] 郑家伟, 赵泽亮, 陈启铭. 婴幼儿血管瘤循证治疗现状[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2022, 20 (1): 7-14.

[11] 牛云亮. 常规与动态心电图在小儿心律失常及心率变异性诊断中的价值[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2021, 9(6): 190-192.

[12] 陈继生, 王达开, 许军荣. 常规心电图与动态心电图诊断冠心病伴心律失常的效果比较[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11): 106-107.

[13] 庞志茹. 动态心电图与常规心电图诊断冠心病患者心律失常的比较[J]. 中外医疗, 2009, 28 (13): 1-3.

[14] 康玮. 动态心电图与常规心电图在心律失常患儿诊断中的应用价值[J]. 中国当代医药, 2018, 25(22): 137-139.

[15] 王芳, 赵俊, 邓丽萍. 动态心电图检测对小儿心律失常的诊断价值分析[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(21): 3267-3268.

[16] 王晓丽, 杨鑫婷, 郭晓倩. 常规心电图与动态心电图在小儿心律失常及室性心律失常心率变异性诊断中的价值分析[J]. 大医生, 2023, 8(5): 123-125.

(收稿日期: 2023-03-31 修回日期: 2023-10-12)