

• 论著 •

# 对广东省重症严重急性呼吸综合征应用免疫调节剂的多因素回归分析

徐远达 江梅 陈荣昌 方积乾

**【摘要】** 目的 对 2002 年 12 月—2003 年 12 月广东省收治的严重急性呼吸综合征(SARS)临床数据库进行分析,评价免疫调节剂对重症 SARS 患者的作用。方法 数据库中收集了 1 278 例临床诊断 SARS 和疑似 SARS 患者的详细资料。首先选取确诊患者 402 例,再按卫生部重症诊断标准筛选出 358 例,按激素应用剂量(统一换算为甲泼尼龙)分为小剂量组(<80 mg/d)、中剂量组(80~320 mg/d)、大剂量组(≥320 mg/d) 3 组,对是否应用激素做 Logistic 和 COX 回归分析。结果 ①以死亡为因变量的 Logistic 回归,提示小剂量激素组虽有保护作用,但差异无统计学意义;②以死亡为因变量的 COX 回归,提示激素对瞬时死亡概率无统计学意义;③以所有生存者住院时间为因变量的 COX 回归,提示使用中剂量激素者的住院时间是未用激素者的 0.619 倍(1/1.616,  $\chi^2=7.262, P=0.007$ ),应用免疫调节剂(包括丙种球蛋白、胸腺肽、干扰素等)者的住院时间是未用免疫调节剂者的 0.671 倍(1/1.491,  $\chi^2=10.252, P=0.001$ );④以是否继发肺部或肺外感染为因变量的 Logistic 回归,提示应用激素的患者感染发生概率是未用激素者的 3.095 倍( $\chi^2=4.289, P=0.038$ )。结论 按照卫生部诊断标准确诊的重症 SARS 患者,使用激素对死亡概率和瞬时的死亡强度无统计学意义,但能显著缩短生存者的住院时间,同时应用丙种球蛋白、胸腺肽、干扰素等免疫调节剂具有协同作用,但要注意继发的肺内或肺外感染。

**【关键词】** 严重急性呼吸综合征; 激素; Logistic 回归; COX 回归

**Evaluation of the efficacy and safety of corticosteroid in the treatment of severe SARS in Guangdong province with multi-factor regression analysis** XU Yuan-da\*, JIANG Mei, CHEN Rong-chang, FANG Ji-qian. \*The Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Guangzhou 510120, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical database of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong province and evaluate the efficacy and safety of corticosteroid in the treatment of severe SARS from December 2002 to December 2003. **Methods** The detail data of 1 278 SARS patients and borderline cases were collected. Four hundred and two confirmed SARS cases were recruited in our study. Out of them, 358 cases were assigned to the severe SARS group based on the criteria issued by Ministry of Health. Subjects who received steroid (which was converted into methylprednisolone) treatment were further divided into three groups: small dose group (<80 mg/day); moderate dose group (80 - 320 mg/day); high dose group (≥320 mg/day). A Logistic regression model was applied to investigate the outcome variables: death, complications, subsequent lung infection and other infections and COX regression was made. **Results** ①Small dose of steroid seemed to have protective effect, but it did not reach significant level. ②COX regression revealed that steroid was not related to instant mortality rate. ③Length of stay in hospital of patients steroid usage in medium dosage seemed to be 0.619 time less risky than in patients without steroid usage ( $\chi^2=7.262, P=0.007$ ), and that in patients with immunomodulator (including gamma globulin, thymic peptide and interferon) was 0.671 time less risky than in patients without immunomodulator ( $\chi^2=10.252, P=0.001$ ). ④Incidence of infections in patients with steroid was 3.095 times higher than in patients without steroid ( $\chi^2=4.289, P=0.038$ ). **Conclusion** There is no significant difference in mortality, instant death incidence between steroid treatment and non-steroid treatment group of SARS patients diagnosed with the diagnostic criteria issued by Ministry of Health. However, steroid seem to shorten the length of hospital stay. But attention should be paid that infection rate could be increased in such cases.

**【Key words】** severe acute respiratory syndrome; corticosteroid; Logistic regression; COX regression

基金项目:广东省广州市科技攻关计划重点项目(2003Z1-E0118)

作者单位:510120 广州呼吸疾病研究所(徐远达,江梅,陈荣昌);中山大学公共卫生学院(方积乾)

作者简介:徐远达(1969-),男(汉族),安徽省人,医学硕士,副教授,副主任医师,现任广东省危重病医学分会秘书,曾获广东省科技进步一等奖 1 项,二等奖 2 项,发表论文 20 余篇。

广东地区是我国严重急性呼吸综合征(SARS)最早发生的地区之一,在早期病原体不明确的时候,主要是按照社区获得性肺炎(CAP)来治疗<sup>[1]</sup>。免疫调节剂(包括激素、丙种球蛋白、胸腺肽、干扰素等)在以往治疗 CAP 时大部分是经验性用药,在 SARS 治疗期间也是如此,其中激素的应用最有普遍性和

代表性,主要是临床医生根据急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的治疗经验和习惯而采用。收治于广州呼吸疾病研究所最早的 1 例 SARS 患者经纤维支气管镜肺活检提示为 ARDS 的病理改变,因此,广东地区对重症 SARS 患者在治疗上率先使用了皮质激素<sup>[2-3]</sup>。由于疫情发展迅猛,当时不可能按照临床试验原则进行随机对照研究,所以采用了经验性用药。2002 年 12 月—2003 年 12 月,广东省 SARS 临床防治攻关协助组收集了包括广州、江门、中山等单位共 1 278 例临床诊断为 SARS 患者和疑似 SARS 患者的详细资料,希望通过大样本的回顾性分析,探讨 SARS 治疗过程中使用免疫调节剂的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象:为排除干扰,我们选用临床确诊的患者进行研究,严格根据世界卫生组织(WHO)的诊断标准,在符合临床诊断标准的基础上,具备以下任意条件者作为确诊病例:①发病后 10~14 d 或以后抗体转阳,或滴度增高 4 倍或以上;②急性期有 2 个以上的实验室聚合酶链反应(PCR)检测 SARS 病毒基因片段阳性。选取 402 例患者,其中男 130 例,女 272 例,平均年龄(34.8±13.4)岁;又从上述确诊的 SARS 患者中,选取符合卫生部重症 SARS 诊断标准<sup>[4]</sup>者 358 例。

1.2 研究方法

1.2.1 建立数据库:由研究组的专业人员复习所有 SARS 报告病例的住院病历,按照设定的数据库格式,采用 Excel 表格建立数据库。数据库内容包括患者一般资料、接触史、病原学检查、基础疾病、症状、体征、X 线胸片、实验室检查结果、并发症、治疗的药物和方法、转归和死亡原因等。

1.2.2 SARS 患者临床指标:包括静态资料和动态资料。动态资料取值方法:①应用激素组以用激素前 3 d 的中位数作为治疗前的值,将用激素后 2 周的中位数代表治疗后的水平;②以激素组开始使用激素第 1 日对应的发病天数中位数作为非激素组划分治疗前后的时间分割点,然后以此点前 3 d 的中位数作为治疗前的值,之后 2 周的中位数代表治疗后的水平;③将是否应用丙种球蛋白、胸腺肽、干扰素作为一个独立的参数来评估;④将激素剂量统一换算成甲泼尼龙作为协变量因素进入方程,分为小剂量组(<80 mg/d)、中剂量组(80~320 mg/d)、大剂量组(≥320 mg/d)3 组。

1.3 Logistic 回归和 COX 回归分析:首先以死亡

为因(结果)变量,探讨应用激素与未用激素患者病死率的差异;分别做 Logistic 回归和 COX 回归分析,其中 COX 回归分析又分为以死亡为结局和考虑所有生存者两种,生存者以住院时间为因变量做 COX 回归分析。以是否继发肺部或肺外感染为因变量,探讨应用激素与未用激素患者间感染概率的差异,做 Logistic 回归分析。

1.4 统计学分析:采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析,结合专业临床指导处理缺失值,连续变量用该组的平均值代替,而分类变量用该组的中位数代替,数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,单因素分析采用 ANOVA 和  $\chi^2$  检验,多因素分析采用 Logistic 回归和 COX 回归分析。分别以病死率和住院时间为主要观察终点,将有可能影响 SARS 患者死亡和住院时间的因素进行单因素分析,筛选出作为 Logistic 回归和 COX 回归多因素分析的参数。为避免遗漏一些重要变量,单因素分析时,将判断统计学意义的界限值取 0.1。然后进一步分析激素治疗与病死率、住院时间、并发症发生率的关系;在计算住院时间时,仅对存活者进行统计分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡与激素的关系:以死亡为因变量,探讨应用激素与未应用激素患者病死率的差异。

2.1.1 Logistic 回归:因为具有相关性,是否用激素与激素剂量不能同时进入方程。因此,将激素分为未用、小、中和大剂量 4 个不同剂量类别,将“未用”作为参照。表 1 结果显示,激素剂量  $P \leq 0.03$ ,说明不同剂量激素组间有差异;小剂量激素组和未用激素组比较,回归系数为负值,说明用小剂量激素可能具有保护作用,但差异无统计学意义( $P = 0.36$ )。

表 1 以死亡为因变量的 Logistic 回归分析结果

因素	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	df 值	P 值	OR 值
激素剂量			8.942	3.000	0.03	
小剂量	-1.213	1.322	0.842	1.000	0.36	0.297
中剂量	0.578	0.976	0.352	1.000	0.55	1.783
大剂量	2.135	1.069	3.989	1.000	0.05	8.453
年龄	0.109	0.027	16.043	1.000	0.00	1.115
首发寒颤	1.218	0.722	2.841	1.000	0.09	3.379
并发症	2.038	1.049	3.773	1.000	0.05	7.677
继发肺部感染	1.880	0.793	5.630	1.000	0.02	6.556
治前氧合指数	-0.012	0.005	7.182	1.000	0.01	0.988
常量	-7.022	2.141	10.755	1.000	0.00	0.001

注: $\beta$  值标记为 B(回归系数), $s_e$  标记为 SE, $\chi^2$  值标记为 Wald,df 为自由度,P 值标记为 Sig,OR 值标记为(Exp)B;空白为无此项

2.1.2 COX 回归

2.1.2.1 死亡结果:以死亡为结局考虑,死亡概率会随着时间变化而变化。对死亡者,用死亡时间减去发病时间;对生存者,用出院时间减去发病时间,得到一个时间的变量,与其他相关因素做 COX 回归。表 2 结果显示,使用小剂量激素者的瞬时死亡概率是未用激素者的 0.063 倍( $\chi^2=3.975, P=0.05$ )。

表 2 以死亡为结局的 COX 回归分析结果

因素	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	$df$ 值	$P$ 值	OR 值
激素剂量			4.567	3.000	0.21	
小剂量	-2.761	1.385	3.975	1.000	0.05	0.063
中剂量	-0.649	0.718	0.818	1.000	0.37	0.523
大剂量	-0.877	0.674	1.695	1.000	0.19	0.416
有创通气	4.385	0.863	25.816	1.000	0.00	80.261
无创通气	0.362	0.476	0.577	1.000	0.45	1.436
年龄	0.059	0.018	11.059	1.000	0.00	1.061
治前氧合指数	-0.007	0.004	2.794	1.000	0.09	0.993
病灶密度	-1.049	0.592	3.139	1.000	0.08	0.350

注: $\beta$  值标记为 B(回归系数), $s_e$  标记为 SE, $\chi^2$  值标记为 Wald, $df$  为自由度, $P$  值标记为 Sig,OR 值标记为 (Exp)B;空白为无此项

2.1.2.2 生存结果:考虑所有的生存患者,以住院时间=出院时间-发病时间为因变量做 COX 回归。表 3 结果显示,使用中等剂量激素者的住院时间是未用激素者的 0.619 倍(1/1.616, $\chi^2=7.262, P=0.007$ );应用免疫调节剂者的住院时间是未用免疫调节剂者的 0.671 倍(1/1.491, $\chi^2=10.252, P=0.001$ )。

表 3 以生存者住院时间为因变量的 COX 回归分析结果

因素	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	$df$ 值	$P$ 值	OR 值
激素剂量			8.760	3.000	0.033	
小剂量	0.197	0.173	1.305	1.000	0.253	1.218
中剂量	0.480	0.178	7.262	1.000	0.007	1.616
大剂量	0.102	0.335	0.093	1.000	0.760	1.108
有创通气	0.703	0.287	5.986	1.000	0.014	2.020
免疫调节剂	0.399	0.125	10.252	1.000	0.001	1.491
首发寒颤	-0.179	0.116	2.376	1.000	0.123	0.836
并发症	-0.186	0.122	2.336	1.000	0.126	0.830
肺部啰音	-0.155	0.107	2.096	1.000	0.148	0.857

注: $\beta$  值标记为 B(回归系数), $s_e$  标记为 SE, $\chi^2$  值标记为 Wald, $df$  为自由度, $P$  值标记为 Sig,OR 值标记为 (Exp)B;空白为无此项

2.2 感染与激素的关系:以是否继发肺部或肺外感染为因变量,探讨应用激素与未用激素患者的感染概率是否有差异。表 4 结果显示,应用激素患者感染发生概率是未用激素患者的 3.095 倍( $\chi^2=4.289,$

$P=0.038$ )。

表 4 以是否继发肺部或肺外感染为因变量的 Logistic 回归分析结果

因素	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	$df$ 值	$P$ 值	OR 值
激素	1.130	0.546	4.289	1.000	0.038	3.095
有创通气	1.846	0.421	19.241	1.000	0.000	6.332
无创通气	0.917	0.369	6.179	1.000	0.013	2.503
年龄	0.046	0.013	11.880	1.000	0.001	1.047
常量	-5.272	0.846	38.793	1.000	0.000	0.005

注: $\beta$  值标记为 B(回归系数), $s_e$  标记为 SE, $\chi^2$  值标记为 Wald, $df$  为自由度, $P$  值标记为 Sig,OR 值标记为 (Exp)B

3 讨论

我们分析的对象是严格根据 WHO 诊断标准,并引入病原学指标的。有研究显示,既往关于激素应用的临床分析并非都是确诊病例,这与早期病例的诊断只是满足临床诊断标准、没有病原学诊断依据有关<sup>[5-6]</sup>。本研究中,我们从 1 278 例患者的临床数据库中只筛选出 402 例纳入分析,杜绝了由于纳入误诊病例而造成的误差。

面对新发的疾病,当时在不清楚病原体的前提下,依据过去的经验进行诊治,导致在治疗方法上存在着多样性。广东地区 SARS 数据库的回顾分析结果显示出了这一特点,表现为接受抗病毒、抗生素、免疫调节剂、激素等治疗均存在明显的不一致性,难以进行分组对照,与以往报道的有关激素与 SARS 的文献结论不一,主要原因还是缺乏对照组<sup>[7-9]</sup>。在不明确 SARS 的自然病程和演变规律以前,前后自身对照的观察结果也缺乏说服力。因此,本研究是依据大样本的回归分析进行探讨。

SARS 的治疗主要是对症和支持治疗。轻症 SARS 患者疗效明显,重症 SARS 的特点之一是后期发展为急性呼吸衰竭,表现为呼吸困难和低氧血症。由于 SARS 病毒感染无特异性治疗方案,刚开始时,各种治疗手段效果均欠佳,当患者出现明显的中毒症状、双肺呈进行性渗出加重、肺活检提示肺泡透明膜改变、无中性粒细胞浸润时,医生往往根据临床经验给予包括激素在内的免疫调节剂治疗<sup>[3]</sup>。故本研究试根据卫生部重症 SARS 诊断标准,把确诊的患者分为轻症组和重症组,以了解免疫调节剂对重症组患者的疗效。首先 Logistic 回归分析提示激素剂量  $P \leq 0.03$ ,说明不同剂量组之间有差异;其次 COX 回归提示用少量激素和未用激素比较系数为负值,提示有保护作用。结论是使用激素对重症组的 SARS 患者死亡概率和瞬时死亡强度无统计学意

义;但是中等剂量激素组能缩短重症组生存患者的住院时间,同时应用丙种球蛋白、胸腺肽、干扰素等免疫调节剂有协同作用。

为什么上述激素应用结果提示对病情不同的患者治疗结局会有差异?分析原因有:①我们首先分析了各种变量的散点图,发现应用激素患者的临床症状比未用激素者重,说明病情越重的患者,激素用量越大,病死率也越高,提示激素的剂量与病情成正比,与预后成反比。②SARS 是病毒感染,轻症患者没有使用免疫调节剂(特别是激素)的必要,特别是在早期病毒复制阶段;临床上只有当患者出现明显的全身中毒症状,呈进行性呼吸困难时才考虑应用。所得统计结果提示,中等剂量激素(80~320 mg/d)可显著减少生存的重症 SARS 患者住院时间;而反映瞬时死亡强度的 COX 回归结果提示,小剂量激素的使用效果虽未显示出统计学上的差异,但有保护性趋势。提示在日后的工作中,激素应用的对象、时机、剂量和疗程是非常关键的问题。③关于重症 SARS 诊断标准划分的准确性问题。此标准是疫情流行时紧急的经验总结,而冠状病毒在人群中的传染有一定规律性,目前我们尚不十分清楚。早期感染的患者传染性较强,病情较重,所以中、后期感染的 SARS 患者如何判断其是否为重症需要更客观的标准,比如患者年龄超过 50 岁或氧饱和度低于 0.93 是否就是重症患者,因为标准过宽可能会导致应用激素机会的增加,容易继发肺内或肺外感染<sup>[10]</sup>,在统计学上也容易掩盖激素等免疫调节剂对真正重症 SARS 患者的作用。

对激素应用的时间,我们人为分成早、中、晚,但均不能进入方程。而激素剂量是按大、中、小剂量来划分的,可能需更合理的划分理论,如剂量最好按公斤体重计算。我们在比较激素应用前后的动态结果时,按本研究所采用的这种处理方式是否最合理,有待进一步论证。免疫调节剂虽然进入了方程并有统计学上的差异,显示出了与激素的协同作用,但需谨

慎对待这项指标,因为丙种球蛋白、胸腺肽、干扰素等的临床应用目前是很不规范的,也许只是统计学上的一种趋势。

有学者认为,在 ARDS 中,激素的应用是以全身炎症反应导致肾上腺皮质功能相对不足为前提,即应用激素的正确原则是,在全身炎症反应导致肾上腺皮质功能相对不足时使用适当的剂量<sup>[11]</sup>。重症 SARS 的临床表现与 ARDS 类似,因此,对重症 SARS 需要谨慎看待激素应用的原则和时机。

#### 参考文献

- [1] Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20):1967-1976.
- [2] 徐远达,黎毅敏,刘晓青,等. 38 例重症 SARS 患者临床救治回顾分析[J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(6):343-345.
- [3] 肖正伦,黎毅敏,陈荣昌,等. 78 例传染性非典型肺炎病例临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(6):334-338.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 传染性非典型肺炎临床诊断标准(试行)(S). 中华人民共和国卫生部办公厅. 2003-05-03.
- [5] 高阳,邵育晓,伊瑶,等. 严重急性呼吸综合征(SARS)病人血清抗体水平的初步探讨[J]. *病毒学报*, 2003, 19(3):203-204.
- [6] 陈荣昌. 严重急性呼吸综合征(SARS):诊断和治疗上的挑战[J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(6):366-368.
- [7] Hui D S, Sung J J. Treatment of severe acute respiratory syndrome[J]. *Chest*, 2004, 126(3):670-674.
- [8] Ho J C, Ooi G C, Mok T Y, et al. High-dose pulse versus non-pulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(12):1449-1456.
- [9] 孟庆华,董培玲,郭雁宾,等. 糖皮质激素治疗严重急性呼吸综合征初探[J]. *中华预防医学杂志*, 2003, 37(4):233-235.
- [10] 徐远达,江梅,陈荣昌,等. 对重症 SARS 预警因子和高危因素的探讨[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(6):346-349.
- [11] Meduri G U, Tolley E A, Chrousos G P, et al. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome; evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(7):983-991.

(收稿日期:2007-04-22 修回日期:2007-11-06)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅 2008 年《中国中西医结合急救杂志》

中国科协主管,中国中西医结合学会主办,国家级核心期刊

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-93;定价:每期 7.6 元

现刊和过期刊物也可在本刊社订阅

社刊地址:天津市和平区睦南道 122 号 邮编:300050