

· 经验交流 ·

APACHE II 评分对实质性脏器恶性肿瘤危重症患者预后的评估

顾南媛 郑永科 裘凯 陈辉 曾龙欢

随着医疗技术的进步,尤其是肿瘤相关诊疗技术的不断成熟,使得能够入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)的重症肿瘤患者比例越来越高。欧洲一项研究显示,1/7的重症监护病房患者罹患肿瘤,其中大多数为实质性脏器肿瘤^[1]。基于一项肿瘤注册研究,2000~2009年,在确诊肿瘤之后的2年内,1/20的患者罹患需要入住ICU的危重急症^[2]。其中非计划入住ICU的肿瘤患者死亡率高达41.7%,而肿瘤术后入住ICU的患者,死亡率为0.6%^[3]。而另外一项系统评价,纳入2000~2014年发表的48项研究,结果显示实质性脏器肿瘤患者ICU死亡率在4.5%至85%之间,而院内死亡率为4.6%~76.8%之间^[4]。急性生理慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)是ICU患者评估病情严重程度重要工具。已有研究证实其与ICU患者病情、损伤严重程度以及预后密切相关。然而评估其在重症实质性脏器恶性肿瘤患者中的预后评估价值的研究鲜有报道。本次研究拟评估APACHE II对重症实质性脏器恶性肿瘤患者ICU死亡率的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究为事后分析。原始研究发表于BMJ Open 2016;6:e011363.doi:10.1136/bmjopen-2016-011363^[3]。原始数据共享于<http://datadryad.org/>(Fisher R, Dangoisse C, Crichton S, et al. Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis. Dryad Digital Re-

pository. <http://dx.doi.org/10.5061/dryad.t383q>)。该数据来源于伦敦盖伊和圣托马斯国民保健信托基金会肿瘤研究所的ICU。

1.2 统计学方法 分类资料采用例(%)表示,组间比较 χ^2 检验或者Fisher精确检验;正态分布的计量资料使用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用非参数检验。使用多因素logistic回归识别重症恶性肿瘤患者ICU死亡的危险因素。同时采用ROC曲线评估APACHE II评分对重症实质性脏器恶性肿瘤患者ICU死亡率的预测价值。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 因原始数据有缺失,最终共纳入289例实质性脏器恶性肿瘤危重症患者,其中男性178例(61.59%),209例(72.32%)年龄 ≥ 60 岁。入ICU时平均APACHE II评分为18.00分,平均SOFA评分为4.00分。ICU死亡率为21.11%。

2.2 利用ROC方法评估APACHE II评分对重症实质性脏器恶性肿瘤患者ICU预后的评估价值见图1

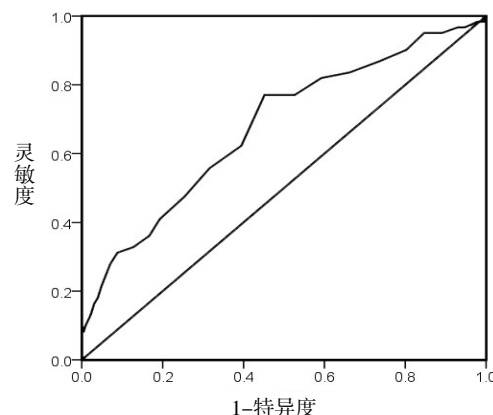


图1 APACHE II 评分评估重症实质性脏器恶性肿瘤患者ICU预后的ROC曲线图

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.03.018

作者单位:310022 浙江杭州,杭州市老年病医院重症医学科(顾南媛、裘凯、陈辉、曾龙欢); 杭州市第一人民医院重症医学科(郑永科)

由图1可见,APACHE II评分评估重症实质性脏器恶性肿瘤患者ICU预后的曲线下面积为0.68,APACHE II评分最佳临界值为17分。

2.3 单因素分析

2.3.1 本次研究针对APACHE II ≤ 17 分与APACHE II ≥ 18 分的患者进行了单因素比较,见表1。

表1 两组不同APACHE II评分的单因素分析

变量	APACHE II ≤ 17 分($n=139$)	APACHE II ≥ 18 分($n=150$)
性别(男/女)	94/45	84/66
年龄/岁		
40~	19	10
50~	24	27
60~	51	45
70~	45	68
发生转移	33	60
入ICU时		
血小板计数	282.37(149.94)	256.17(176.93)
红细胞比容	0.34(0.07)	0.32(0.07)
存在中性粒细胞减少症	1	16
使用血管活性剂/正性肌力药物	16	43
使用有创/无创呼吸机	52	69
GCS评分 <7 分	12	14
使用RRT	2	22
SOFA评分	3.27(2.00)	5.45(3.35)
APACHE II评分	13.10(2.98)	22.53(4.38)
ICU死亡率	14/139	47/150
出院死亡率	28/139	61/150
180 d死亡率	59/139	91/150

由表1可见,两组之间性别、年龄以及入ICU时的血小板计数、红细胞比容、使用呼吸机(有创/无创)、格拉斯哥评分(glasgow coma scale, GCS) <7 分比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=4.12、7.62; t 分别=1.35、0.72; χ^2 分别=2.19、0.04, P 均 >0.05)。而两组原发肿瘤发生转移和入ICU时存在中性粒细胞减少症、使用血管活性剂/正性肌力药物、使用肾脏替代治疗(renal replacement treatment, RRT)、入ICU时序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、APACHE II评分、ICU死亡率比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=8.74、12.89、13.07、16、58; t 分别=-6.62、-21.23; χ^2 =19.59, P 均 $<$

0.05)。

2.3.2 本次研究以ICU内死亡率为主要结局指标,分为ICU内存活组和ICU内死亡组,进行单因素分析见表2

表2 ICU内存活组和死亡组的单因素分析

变量	ICU内存活组($n=228$)	ICU内死亡组($n=61$)
性别(男/女)	140/88	38/23
年龄/岁		
40~	21	8
50~	41	10
60~	84	12
70~	82	31
发生转移	68	25
入ICU时		
血小板计数	278.51(159.90)	231.64(178.23)
红细胞比容	0.32(0.07)	0.32(0.08)
存在中性粒细胞减少症	9	8
使用血管活性剂/正性肌力药物	36	23
使用有创/无创呼吸机	86	35
GCS <7 分	13	13
使用RRT	15	9
SOFA评分	4.00(2.62)	5.89(3.76)
APACHE II评分	17.11(5.39)	21.30(7.13)

由表2可见,ICU内死亡组患者存在更高比例的中性粒细胞减少症、入ICU时GCS <7 分,更高的血管活性剂/正性肌力药物使用率与呼吸机使用率,同时SOFA评分与APACHE II评分也较存活组明显升高,差异均有统计学意义(χ^2 分别=7.31、14.32、14.23、7.64; t 分别=4.51、5.01, P 均 <0.05)。

2.4 多因素logistic回归 以ICU内是否死亡为因变量,以性别、年龄、入ICU时是否存在中性粒细胞减少症、入ICU时是否使用强心剂/血管活性药物、入ICU时是否使用呼吸机辅助通气、入ICU时是否GCS <7 分、入ICU时的SOFA评分、入ICU时的APACHE II评分为自变量进行分析。结果见表3。

由表3可见,年龄60~70岁、入ICU时GCS <7 分、入ICU时的APACHE II评分(包括作为连续性变量或者分类变量)均为实质性脏器恶性肿瘤危重症患者预后的影响因素。

3 讨论

实质性脏器恶性肿瘤患者,因其疾病的特殊

表3 多因素logistic回归分析ICU内死亡独立危险因素

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	wald	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
性别	-0.16	0.34	0.21	>0.05	0.86	0.44~1.66
年龄						
<50岁			5.64	>0.05	1.00	
50~60岁	-0.89	0.61	2.10	>0.05	0.41	0.12~1.37
60~70岁	-1.13	0.57	3.92	=0.05	0.33	0.11~0.99
>70岁	-0.39	0.53	0.53	>0.05	0.68	0.24~1.92
入ICU时						
是否存在中性粒细胞减少症	0.70	0.66	1.11	>0.05	2.01	0.55~7.39
是否使用强心剂/血管活性药物	0.17	0.44	0.15	>0.05	1.19	0.50~2.82
是否使用呼吸机辅助通气	0.34	0.35	0.98	>0.05	1.41	0.71~2.78
是否GCS<7分	1.27	0.55	5.48	<0.05	3.58	1.23~10.40
SOFA评分	0.06	0.07	0.82	>0.05	1.06	0.93~1.21
APACHE II评分	0.09	0.03	7.11	<0.05	1.09	1.02~1.16
APACHE II评分分组(≤17分/≥18分)	1.18	0.38	9.71	<0.05	3.25	1.55~6.83

性,治疗措施的影响,以及不佳的预后,此类患者入住ICU的决策制定是具有一定难度的。因此探索能够预测此类患者预后的因素至关重要。本次研究通过二次分析发现,高龄、入ICU时的神志情况以及入ICU时的APACHE II评分均为实质性脏器恶性肿瘤危重患者预后的影响因素($P<0.05$)。APACHE评分自提出至今,已经更新三次,提出了APACHE IV评分。而目前临床中使用最为广泛的仍为APACHE II评分。已有一些研究评估了APACHE II评分对恶性肿瘤危重患者预后的预测价值。一项纳入了120例ICU非血液系统恶性肿瘤患者的研究发现,APACHE II评分 ≥ 36 分与30 d死亡率明显相关^[6]。另外一项纳入52例肺癌患者的研究也指出,APACHE II评分低的患者预后更好^[7]。Chang等^[8]亦在其研究中指出APACHE II评分是内科恶性肿瘤以及外科恶性肿瘤术后危重患者预后的独立危险因素。在本次研究单因素分析中发现,APACHE II评分水平与实质性脏器恶性肿瘤危重患者ICU死亡率明显相关,同时校正了多重混杂因素之后,这种相关性仍然存在。但亦有研究对APACHE II评分对此类患者预后的评估价值提出质疑。一项纳入84例血液系统恶性肿瘤危重患者研究就指出APACHE II评分与患者的预后并没有显著相关性^[9]。同时APACHE II评分可能会低估此类患者的死亡风险。各研究之间不同的结论可能与纳入患

者群体存在异质性有关。恶性肿瘤患者入住ICU通常包括三类:恶性肿瘤术后、严重恶性肿瘤或者放化疗相关并发症、合并其它急症。在本次研究中,主要纳入的为后两类患者,而其他多数研究纳入人群多为肿瘤术后患者。此外,在恶性肿瘤危重患者特有的结局预后预测模型中,Groeger等^[10]研究发现了16个预测变量,包括氧合指数,血小板计数,呼吸频率,收缩压,入住ICU前的住院时间,是否存在颅内占位,是否接受过骨髓移植,肿瘤是否复发或进展,白蛋白是否低于2.5 g/dl,胆红素是否在2 mg/dl以上,GCS评分是否低于6,PT是否大于15 s,尿素氮是否大于50 mg/dl,是否气管插管,住院前的功能状态以及是否接受过心肺复苏。同时指出该模型的AUC为0.812。本次研究中单纯APACHE II评分的AUC分别为0.68,低于Groeger等^[10]提出的恶性肿瘤危重患者特有结局预后预测模型,分析主要与本次研究为事后分析,获取可分析变量数目有限有关。

对于常规ICU评分系统,包括APACHE II评分,多数研究认为对于重症恶性肿瘤患者具有可观的区分度,但是校准度较低,容易低估此类患者的死亡率。而目前重症恶性肿瘤患者特有的预后评分系统,在区分度方面并未显示出显著的优势,而且容易高估此类患者的死亡率^[11,12]。

对于此类患者预后的评估,除常见评分系统

外,还包括年龄,器官功能状态,基础功能情况,合并疾病等因素。随着人口老龄化,老年重症恶性肿瘤患者的数量逐渐增多,理论上由于生理潜能的退化以及合并疾病的增多,随着年龄的增加,此类患者的死亡率会逐渐升高。然而,年龄与重症恶性肿瘤患者预后的关系目前还存在争议^[13,14]。本次研究也发现高龄与重症恶性肿瘤患者预后有关,但由于本研究为二次分析,原始研究未提供每例患者具体年龄,可能会影响本研究的结果。急性器官功能损伤往往与重症恶性肿瘤患者的短期预后有关。有研究指出发生急性呼吸衰竭,需要机械通气的肿瘤患者死亡率显著增加,可高达75%^[5]。急性肾损伤也是重症恶性肿瘤患者常见的并发症。已有证据提示发生急性肾损伤的重症恶性肿瘤患者预后更差,而且还影响化疗药物的使用^[15-17]。然而,在本次研究中均未发现呼吸机使用以及行肾脏替代治疗与ICU死亡率有明显相关关系,分析可能与样本量以及选择近期结局指标有关。此外,重症恶性肿瘤患者入院前的功能状态同样也会对预后产生影响,有研究指出卡氏评分小于70或美国东部肿瘤协作组评分3~4分,与ICU恶性肿瘤患者的短期以及长期预后密切相关^[5]。恶性肿瘤患者经常伴随着很多合并症,而这些基础疾病往往会对预后产生影响,会显著增加化疗或者其他抗癌治疗并发症的发生率。

参考文献

- 1 Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs[J]. *Critical Care*, 2009, 13(1):R15.
- 2 Puxty K, McLoone P, Quasim T, et al. Risk of critical illness among patients with solid cancers: a population-based observational study[J]. *Jama Oncol*, 2015, 1(8):1078.
- 3 Fisher R, Dangoisse C, Crichton S, et al. Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis[J]. *Bmj Open*, 2016, 6(10):e011363.
- 4 Puxty K, McLoone P, Quasim T, et al. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission[J]. *Int Care Med*, 2014, 40(10):1409-28.
- 5 Marcio S, Jorge S. Prognostic factors in cancer patients in the intensive care unit[J]. *Indian Criti Care Med*, 2007, 11(1):19-24.
- 6 Azoulay E, Moreau D, Alberti C, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies[J]. *Int Care Med*, 2000, 26(12):1817-1823.
- 7 Headley J, Theriault R, Smith TL. Independent validation of apache ii severity of illness score for predicting mortality in patients with breast cancer admitted to the intensive care unit[J]. *Cancer*, 1992, 70(2):497-503.
- 8 Chang L, Horng CF, Huang YC, et al. Prognostic accuracy of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in critically ill cancer patients[J]. *Am J Crit Care*, 2006, 15(1):47-53.
- 9 Massion PB, Dive AM, Doyen C, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(10):2260-70.
- 10 Groeger JS, Limeshow S, Price K, et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(2):761-70.
- 11 Soares M, Fontes F, Dantas J, et al. Performance of six severity-of-illness scores in cancer patients requiring admission to the intensive care unit: a prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2004, 8(4):R194.
- 12 Soares M, Silva UVA, Teles JMM, et al. Validation of four prognostic scores in patients with cancer admitted to Brazilian intensive care units: results from a prospective multicenter study[J]. *Int Care Med*, 2010, 36(7):1188-1195.
- 13 Staudinger T, Stoiser B, Müllner M, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(5):1322-1328.
- 14 Darmon M, Azoulay E, Alberti C, et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients[J]. *Int Care Med*, 2002, 28(12):1775.
- 15 Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? [J]. *Int Care Med*, 2007, 33(5):765-772.
- 16 Soares M, Salluh JIF, Carvalho MS, et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):4003-4010.
- 17 Jr VJ, Castro I, Curvelloneto A, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(1):184.

(收稿日期 2018-02-08)

(本文编辑 蔡华波)