血清肌酸激酶水平升高增加重症肺炎患者的死亡风险

张合 王金海 刘福菁 蒋一鸣 顾体军
南京医科大学附属常州市第二人民医院急诊内科,江苏常州 213000

摘要 目的:探讨血清肌酸激酶(CK)与重症肺炎患者预后的关系。方法:回顾性分析 315 例重症肺炎患者的临床资料。30d 内死亡患者 75 例为死亡组,存活患者 240 例为生存组。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CK 对重症肺炎的预测效能; Kaplan-Meier 生存曲线分析不同血清 CK 水平患者的 30d 生存率; COX 回归分析不同血清 CK 分层对死亡的风险因素。结果:死亡组患者血清 CK 水平明显高于生存组(342.0 U/L *vs.* 119.0 U/L, $P<0.001$)。ROC 曲线分析显示血清 CK 对重症肺炎患者预后有预测价值(AUC=0.712),其临界值为 253.5 U/L。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示高于临界值的患者 30 d 累积生存率更低(Log-Rank $P<0.001$)。血清 CK 分层显示随着血清 CK 水平升高,患者死亡风险增大。结论:血清 CK 可预测重症肺炎患者的预后,其水平升高预示患者死亡风险增加。

关键词 重症肺炎;肌酸激酶;预后
中图分类号 R563.1 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250509

Elevated serum creatine kinase levels are associated with an increased risk of mortality in patients with severe pneumonia

ZHANG He, WANG Jin-hai, LIU Fu-jing, JIANG Yi-ming, GU Ti-jun. Department of Emergency, The Affiliated Changzhou No. 2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Changzhou 213000, China
Corresponding author: GU Ti-jun, E-mail: 506790708@qq.com

Abstract Objective: To investigate the association between serum creatine kinase (CK) levels and prognosis in patients with severe pneumonia. Method: The clinical data of 315 patients with severe pneumonia were analyzed retrospectively. A total of 75 patients who died within 30 days were in the death group, and 240 patients who survived were in the survival group. The predictive efficacy of serum CK for severe pneumonia was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. The 30-day survival rate of patients with different serum CK levels was analyzed using the Kaplan-Meier survival curve. The risk factors for death in different serum CK strata were analyzed using COX regression. Results: The CK level in the death group was significantly higher than that in the survival group (342.0 U/L *vs.* 119.0 U/L, $P<0.001$). The ROC curve analysis demonstrated that serum CK had prognostic value for patients with severe pneumonia (AUC = 0.712), with a cutoff value of 253.5 U/L. Kaplan-Meier survival analysis revealed that patients with serum CK levels above the cutoff had a significantly lower 30-day cumulative survival rate (log-rank $P<0.001$). Stratified analysis of serum CK showed that as the serum CK level increased, the risk of patient death also increased. Conclusion: Serum CK is an independent predictor of prognosis in patients with severe pneumonia, and higher CK levels are associated with greater mortality risk.

Key words Severe pneumonia; Creatine kinase; Prognosis

重症社区获得性肺炎是一种常见的涉及肺泡和下呼吸道的重症感染性疾病[1]。重症肺炎常合并其他脏器功能障碍,死亡率高[2,3]。重症肺炎合并肌肉损伤,甚至横纹肌溶解的风险增高,尤其在军团菌感染、病毒感染及不典型病原体感染中常见[4]。血清肌酸激酶(creatine kinase,CK)是肌肉损伤、肌肉坏死的生物标志物之一,也是横纹肌溶解的标记物[5]。有研究报道了重症肺炎合并血清 CK 水平升高的病例[6],但两者之间的关系及机制尚未明确。本文探讨重症肺炎患者肌肉损伤后对其预后的影响。

资料与方法

1. 研究对象:选择 2017 年 9 月 1 日至 2023 年 2 月 28 日南京医科大学附属常州市第二人民医院确诊重症肺炎的住院患者。重症肺炎的诊断标准采用美国感染学会/美国胸科学会诊断标准[7],包括 2 项主要标准和 9 项次要标准,符合下列 1 项主要标准或≥3 项次要标准者即可诊断重症肺炎。主要标准:①气管插管需要有创机械通气;②感染性休克积极液体复苏后仍需要使用血管活性药物。次要标

通信作者:顾体军,E-mail:506790708@qq.com,江苏省常州市天宁区延陵东路 468 号

准：① 呼吸频率 ≥ 30 次/min；② PaO_2/FiO_2 ≤ 250 mmHg；③多肺叶浸润；④意识障碍和/或定向障碍；⑤血尿素氮≥20 mg/dL；⑥白细胞减少症（WBC < 4 × 10^9/L）；⑦血小板减少症（PLT < 100 × 10^9/L）；⑧体温降低（中心体温 < 36℃）；⑨低血压需要液体复苏。排除标准：年龄 < 18 周岁，妊娠患者，30 d 内不能确定患者生存结局，入院时皮肌炎或近期肌肉损伤患者，入院时存在心肌梗死患者。本研究获得医院伦理委员会批准（[2023]KY002-01），并根据赫尔辛基宣言指南进行，本研究为回顾性队列研究设计，故豁免知情同意。

2. 资料收集：通过病例管理系统收集患者的临床资料，包括：①患者基本信息：年龄、性别；②入急诊室时的生命体征：体温、收缩压、呼吸频率、心率；③实验室指标：本院采用 CK 检测试剂的上限值为 145 U/L；④有创机械通气、血管活性药物使用情况；⑤合并慢性疾病：高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）、肿瘤；⑥疾病的严重程度，序贯器官衰竭评分（sequential organ failure assessment，SOFA）。所有患者的有创机械通气、血管活性药物使用是在急诊室或者住院过程中发生。患者的实验室检查结果是在急诊室 2 h 内检验所得。SOFA 评分是根据患者急诊室检查结果计算，若患者在急诊室滞留超过 1 天则选择患者入急诊室第一天的SOFA评分。

3. 结局指标：主要结局为重症肺炎住院患者 30d 死亡率。次要结局为患者有创机械通气发生率、急性肾损伤（acute kidney disease，AKI）发生率、通气时间和住院天数。所有患者均进行电话随访确定患者的最终结局，随访截止 2023 年 5 月 1 日。

4. 统计学分析：采用 SPSS 26.0 及 R 4.2.2 统计学软件进行分析，符合正态分布的连续变量用（$\bar{x} \pm s$）表示，比较采用独立样本 t 检验。偏态分布的连续变量用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，比较采用 Mann-Whitney 检验。分类变量用例数（%）表示，采用卡方检验或 Fisher 精确检验。绘制受试者工作特征（ROC）曲线评估血清 CK 对死亡的预测效能，曲线下面积（area under curve，AUC）评估其预测效能。生存分析采用 Kaplan-Meier 法，以 log-rank 法检验 2 组患者生存率差异性。采用 Logistic 回归分析血清 CK 分层对 AKI 的影响。采用 COX 回归分析血清 CK 分层对患者预后的风险。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料比较：本研究共纳入 315 例患者，其中男 223 例，女 92 例。根据患者生存结局分为生存组（240 例）和死亡组（75 例）。死亡组吸烟患者比例、体重指数、有创机械通气发生率、血管活性药物使用比例、炎症指标和 SOFA 评分、血尿素氮及 CK 水平明显高于生存组（P 均 < 0.05）。2 组其他资料比较，差异无统计学意义（P 均 > 0.05）。见表 1。

2. 血清 CK 的分层分析：考虑血清 CK 的数值变异度较大，本研究团队将血清 CK 进行了分层分析。将血清 CK 水平低于正常值上限定义为第一层，血清 CK 水平高于正常上限值至 3 倍为第二层，高于正常上限值 3 倍至 5 倍为第三层，超过正常上限值 5 倍为第四层。

随着血清 CK 水平逐渐升高，患者住院后 AKI 发生率也越高，趋势卡方检验显示 AKI 发生率呈现上升趋势（$P < 0.001$）；校正混杂因素后的 Logistic 回归分析显示，分层后血清 CK 是患者发生 AKI 的危险因素［OR = 2.568，95% CI（1.911，3.449），$P < 0.001$］。患者总体死亡率也随着分层后血清 CK 水平的升高而升高，且死亡趋势呈现上升（趋势卡方检验 $P < 0.001$），见图 1。COX 回归分析显示，随着 CK 水平逐渐升高，死亡风险也越大，且呈现趋势变化（$P < 0.001$），见图 2。

3. 血清 CK 联合 SOFA 评分对患者的生存及预后曲线分析：将第一层 CK 赋值 0 分，第二层 CK 赋值 1 分，第 3 层 CK 赋值 2 分，第 4 层 CK 赋值 3 分。将赋值后的 CK 分数添加到 SOFA 评分中探讨血清 CK 联合 SOFA 评分对患者预后的预测效能。ROC 曲线分析显示血清 CK 对患者死亡有独立的预测价值（AUC = 0.712），预测死亡的临界值是 253.5 U/L。当血清 CK 联合 SOFA 评分时预测效能最大（AUC = 0.905），明显优于各自单独预测，见图 3。根据血清 CK 的临界值分为高于临界值组和低于临界值组，Kaplan-Meier 生存曲线分析显示，高于血清 CK 临界值的患者 30d 总体死亡率明显更高，见图 4。高于血清 CK 临界值的患者有更高的 AKI 及有创机械通气发生率，总有创机械通气时间和住院时间明显更长，见表 2。

表 1 患者的临床资料比较

项目	生存组($n=240$)	死亡组($n=75$)	$Z/t/\chi^2$ 值	P 值
男性[例(%)]	165(68.8)	58(77.3)	2.036	0.154
年龄[岁,$M(P_{25},P_{75})$]	80(73,86)	82(75,87)	1.316	0.188
吸烟史[例(%)]	90(37.5)	39(52.0)	4.968	0.026
饮酒史[例(%)]	74(30.8)	31(41.3)	2.835	0.092
体重指数(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	21.95±0.22	23.16±0.38	−2.751	0.006
合并慢性疾病[例(%)]				
高血压	159(66.3)	52(69.3)	0.246	0.620
糖尿病	87(36.3)	31(41.3)	0.630	0.427
冠心病	53(22.1)	21(28.0)	1.113	0.291
COPD	31(12.9)	14(18.7)	1.543	0.241
肿瘤	28(11.7)	12(16.0)	0.968	0.325
脑梗死	27(11.3)	7(9.3)	0.218	0.641
有创机械通气[例(%)]	21(8.8)	37(49.3)	62.649	<0.001
使用血管活性药[例(%)]	8(3.3)	31(41.3)	76.064	<0.001
实验室指标[$M(P_{25},P_{75})$]				
C 反应蛋白(mg/L)	67.2(22.1,124.2)	89.7(39.5,143.5)	2.078	0.038
降钙素原(μg/L)	0.32(0.10,2.26)	1.72(0.26,15.04)	4.364	<0.001
CK(U/L)	119.0(56.0, 239.3)	342.0(120.0,557.0)	5.543	<0.001
血肌酐(μmmol/L)	86.4(63.8,131.4)	96.7(70.2,145.4)	1.601	0.109
血尿素氮(mmol/L)	7.8(5.8,11.6)	9.9(6.7,14.9)	2.955	0.003
住院天数[d, $M(P_{25},P_{75})$]	10(8,15)	10(5,16)	−1.456	0.145
SOFA 评分[分, $M(P_{25},P_{75})$]	4(2,5)	10(7,13)	9.694	<0.001

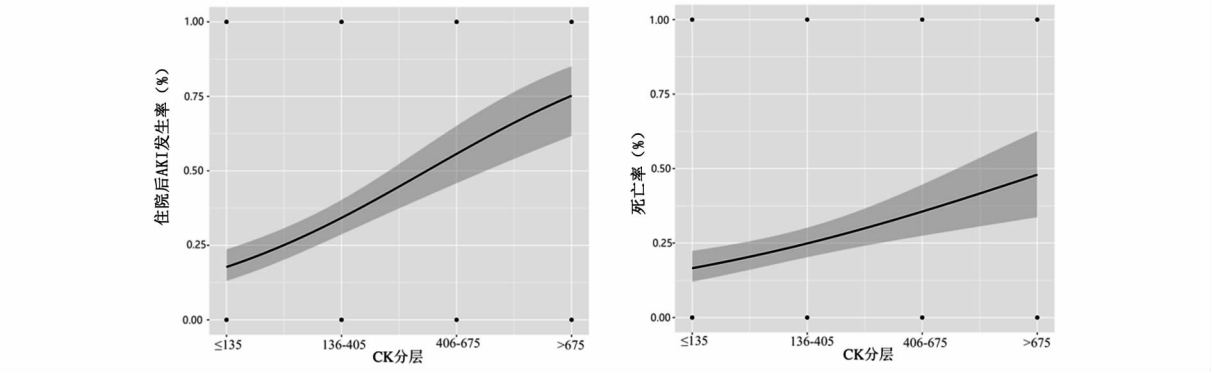

图 1 血清 CK 分层后住院 AKI 发生率和总体死亡率变化趋势图

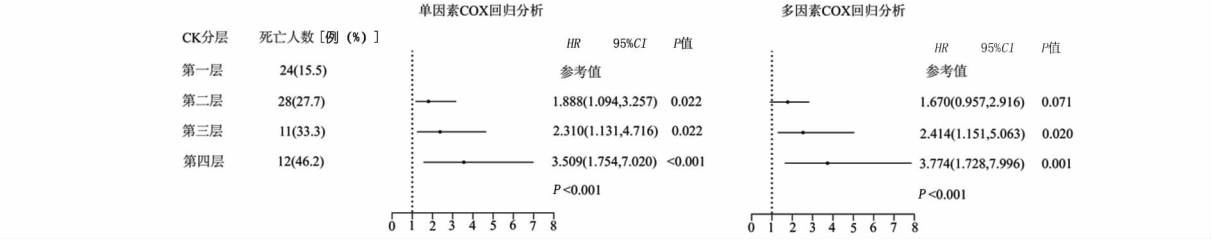

图 2 血清 CK 分层后的 COX 回归分析(多因素校正了性别、年龄、吸烟史、饮酒史、体重指数、高血压、糖尿病、冠心病、COPD、肿瘤和脑梗死病史等混杂因素)

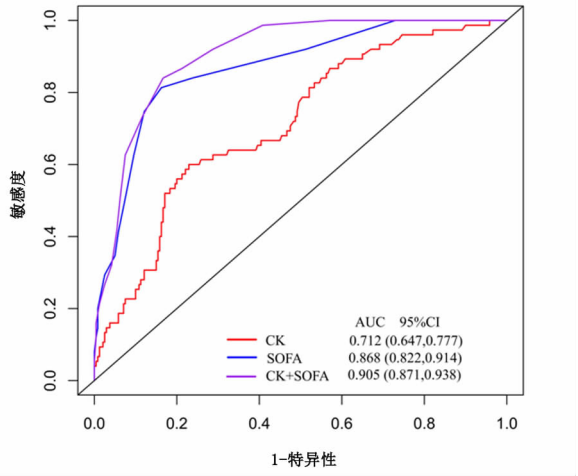

图 3　血清 CK 水平和 SOFA 评分预测患者死亡的 ROC 曲线

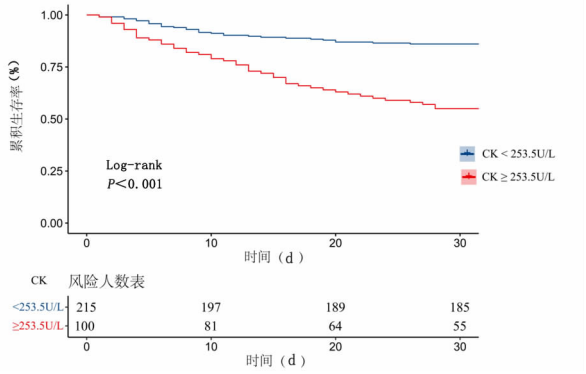

图 4　不同 CK 临界值患者的 30 d 生存率

讨　论

本研究结果显示血清 CK 水平升高是重症肺炎患者发生死亡的独立风险因素之一，对预测重症肺炎患者死亡有良好的效能。

肌肉无力、肌肉疼痛是由感染引起的流感样综合征的常见症状之一。这些症状具有自限性，持续几天后可以恢复，不会造成严重的肌肉损伤和坏死。然而，重症感染引起的从轻度肌炎到重症横纹肌溶解陆续报道[8~10]。有研究表明肺部感染患者常合并肌肉损伤、肌肉营养不良，甚至肌肉减少症，特别是对于重症肺炎患者容易导致横纹肌溶解[11,12]。横纹肌溶解会增加肺炎患者死亡风险，在老年患者中尤其明显[13]。血清 CK 是衡量肌肉损伤和横纹肌溶解的敏感指标。本研究发现死亡患者在入院时血清 CK 水平已经明显升高，且血清 CK 水平对患者预后具有稳定的预测效能（AUC = 0.712），而既往在新型冠状病毒肺炎的研究中也表明了血清 CK 对肺炎患者预后的预测价值[14]。本研究根据 ROC 曲线的临界值分组后发现，高于临界值的患者发生有创机械通气的比例明显更高，有创机械通气和住院时间更长。虽然有创机械通气是积极治疗重症肺炎的重要措施之一，但延长有创机械通气时间对于重症肺炎患者来说反而会加重病情，增加死亡风险。血清 CK 水平升高导致更高的有创机械通气发生率和更长的有创机械通气时间可能与呼吸机相关损伤有关。

重症肺炎发生肌肉损伤、坏死的机制可能包括以下方面：①病原体直接侵入肌肉导致肌肉损伤。有研究显示骨骼肌组织表现出 ACE 2 的高水平表达[15]，而病原体通过突刺与宿主细胞的 ACE 2 的相互作用介导感染，进一步提示骨骼肌组织的高度易感性[16]；②病原体感染后，炎症细胞因子，如白细胞介素、肿瘤坏死因子等会干扰调节肌肉生长的激素来抑制肌肉的合成代谢，从而对肌肉合成具有严重的负面影响[17]；③由于重症肺炎患者长期卧床，活动减少导致肌肉功能失调，甚至肌肉损伤坏死。Tanner 等[18]研究显示，卧床休息与肌肉数量、力量和有氧运动能力下降相关，且随着年龄的增长而加剧；④营养不良。重症肺炎患者的高分解代谢状态导致蛋白质需求增加，而三分之二的患者存在嗅觉及味觉的丧失，进而出现食欲下降，导致营养不良。在这种情况下蛋白质合成减少，而肌肉分解增加以提供必要的能量[19]。

本研究发现，随着血清 CK 水平的升高，AKI 发生率也升高，进一步运用回归分析提示血清 CK 水平升高会增加患者发生 AKI 的风险（*OR* = 2.568），表明肌肉损伤和坏死会导致 AKI，与既往研究结果一致[20,21]。重症肺炎患者肌肉损伤后，大量肌细胞内容物释放入血液可导致肾功能不全，严重者会出

表 2　根据血清 CK 临界值分组与 CK 相关并发症

变量	CK≤253.5 U/L	CK > 253 U/L	Z/χ^2 值	*P* 值
AKI[例（%）]	43(20.0)	57(57.0)	43.124	<0.001
有创机械通气[例（%）]	24(11.2)	34(34.0)	23.696	<0.001
有创机械通气时间[d，$M(P_{25},P_{75})$]	5.6(3.7,7.6)	9.3(5.2,13.1)	2.623	0.009
住院时间[d，$M(P_{25},P_{75})$]	9(7,13)	14(8,19)	3.267	0.001

现 AKI。肌肉损伤、坏死导致的 AKI 的核心机制是肌红蛋白对肾功能的影响[22]。AKI 是重症肺炎死亡的危险因素之一[23,24]。另外,本研究通过将血清 CK 分层后赋值到 SOFA 评分中探讨联合预测效能,这是一种创新的改善 SOFA 评分预测效能的方法。ROC 结果显示血清 CK 联合 SOFA 评分预测患者预后的效能优于 SOFA 评分。

综上所述,重症肺炎早期肌肉损伤会增加患者有创机械通气的发生率,延长有创机械通气时间,增加患者发生 AKI 的风险。早期血清 CK 水平升高是重症肺炎患者死亡的风险因素,可以独立预测患者预后。急诊室血清 CK 水平联合 SOFA 评分对肺炎患者发生死亡具有良好的预测效能。

本研究纳入样本量较小,且是一项单中心研究,研究人群年龄偏大,某些混杂因素收集不全面,难免会存在一些偏倚,可能对结果产生影响。未来希望在多中心大样本的研究下或者前瞻性研究下证实本研究结果。

参 考 文 献

1 Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 25.

2 Martin-Loeches I, Torres A. New guidelines for severe community-acquired pneumonia[J]. Curr Opin Pulm Med, 2021, 27(3): 210-215.

3 张康姬,文帅,孔欣欣,等. 序贯性脏器功能衰竭评分和 CURB-65 评分及肺炎严重指数评分对重症肺炎患者 28 天死亡的预测效能比较研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(28): 2217-2222.

4 Shahzad MA, Fitzgerald SP, Kanhere MH. Legionella pneumonia with severe rhabdomyolysis[J]. Med J Aust, 2015, 203: 399-400.

5 Kim EJ, Wierzbicki AS. Investigating raised creatine kinase[J]. BMJ, 2021, 23: 373.

6 Hu Q, Cheng C, Li Y, et al. Elevated creatine kinase-MB is an independent risk factor for mortality of COVID-19: based on adjusted data[J]. Arch Iran Med, 2022, 25: 124-125.

7 Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(7): e45-e67.

8 Koliou M, Hadjiloizou S, Ourani S, et al. A case of benign acute childhood myositis associated with influenza A (H1N1) virus infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16: 193-195.

9 Chariot P, Ruet E, Authier FJ, et al. Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus[J]. Neurology, 1994, 44: 1692-1696.

10 Fodili F, van Bommel EF. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure following recent Coxsackie B virus infection[J]. Neth J Med, 2003, 61: 177-179.

11 Zhao B, Zheng R. Community-acquired pneumonia complicated by rhabdomyolysis: A clinical analysis of 11 cases[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(24): 4218-4225.

12 Kaufman D, Weber K, Gradon JD. Legionella pneumonia: an unusual cause of rhabdomyolysis and acute renal failure[J]. South Med J, 2002, 95(6): 660.

13 彭严琴,李渊,王俊薇,等. 重症肺炎合并横纹肌溶解症的临床分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(16): 2774-2776.

14 Orsucci D, Trezzi M, Anichini R, et al. Increased creatine kinase may predict a worse COVID-19 outcome[J]. J Clin Med, 2021, 10(18): 1734.

15 Motta-Santos D, Dos Santos RA, Oliveira M, et al. Effects of ACE2 deficiency on physical performance and physiological adaptations of cardiac and skeletal muscle to exercise[J]. Hypertens Res, 2016, 39: 506-512.

16 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181: 271-280.

17 Zhou L, Liu C, Yang C. Comment on 'COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia' by Morley et al[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12: 233-234.

18 Tanner RE, Brunker LB, Agergaard J, et al. Age-related differences in lean mass protein synthesis and skeletal muscle markers of proteolysis after bed rest and exercise rehabilitation[J]. J Physiol, 2015, 593: 4259-4273.

19 Lang CH, Frost RA, Nairn AC, et al. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282: E336-E347.

20 靳衡,刘起辉,孙可可,等. 横纹肌溶解症常见并发症及治疗进展[J]. 天津医药, 2023, 51(3): 329-332.

21 Soto-Fajardo JM, Castillo-Avalos VJ, Hernandez-Paredes EN, et al. Longitudinal changes of serum creatine kinase and acute kidney injury among patients with severe COVID-19[J]. Int J Nephrol, 2022, 2022: 8556793.

22 Młynarska E, Krzemińska J, Wronka M, et al. Rhabdomyolysis-induced AKI (RIAKI) including the role of COVID-19[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8215.

23 Chawla LS, Amdur RL, Faselis C, et al. Impact of acute kidney injury in patients hospitalized with pneumonia[J]. Crit Care Med, 2017, 45(4): 600-606.

24 吴钟辉,李梦玲,仲巍明. 重症病毒性肺炎患者 28 天死亡风险因素分析[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(4): 277-280.

(2024-05-30 收稿 2025-07-08 修回)