

特发性肺纤维化患者相关预后影响因素的临床研究

于 洋¹ 韩春生² 韩桂玲² 张纾难²

(1 北京中医药大学, 北京, 100029; 2 中日友好医院, 北京, 100029)

摘要 目的:探讨临床相关指标、肺组织病理生理变化、中医证候积分等因素对特发性肺纤维化(IPF)患者预后的影响价值。方法:经临床诊断的48例IPF患者行呼吸困难评分、肺功能和动脉血气检测。采用Kaplan-Meier检验比较组间生存率,采用Cox比例风险回归评价各指标的死亡风险度。结果:在平均随访37个月内,IPF患者诊断后的中位生存期为37.35个月。单因素Cox比例风险回归分析提示:中医证候积分、体重指数、6分钟步行试验、肺功能中的FVC%、TLC%、DLCO%、血气分析中的PO₂、血沉、杵状指是影响特发性肺纤维化患者预后的因素($P < 0.05$);多因素Cox比例风险回归分析显示:体重指数、6分钟步行试验、血沉是IPF患者预后的主要影响因素。结论:体重指数、中医证候积分、6分钟步行试验、肺功能中TLC%、DLCO%、血气分析中PO₂、血沉、杵状指是IPF患者预后的影响因素,其中体重指数、6分钟步行试验、血沉是主要影响因素。

关键词 生存分析;特发性肺纤维化;预后因素;中医

Clinical Study on Related Factors Affecting Prognosis of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Yu Yang¹, Han Chunsheng², Han Guilin², Zhang Shunan²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To investigate effects of relevant factors including clinical implications, lung disease and physiological variables and TCM syndrome integral on the prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods:** Forty-eight patients with IPF according to clinical diagnosis underwent dyspnea score, pulmonary function tests and arterial blood gas test. The Kaplan-Meier test was used to estimate the survival rate in the two groups, and Coxproportional hazard regression was taken to evaluate Hazard Ratio in the IPF patients. **Results:** During the 37 months of follow-up, the median survival time was 37.35 months after diagnosis. The univariate Cox proportional hazards regression analysis showed that TCM syndrome integral, BMI, 6 minutes walk test and FVC %, TLC %, DLCO %, PO₂, ESR, clubbing fingers were the factors affected the prognosis of patients with IPF ($P < 0.05$). The multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed that BMI, 6 minutes walk test, ESR were the main influence factors for the prognosis of patients with IPF. **Conclusion:** BMI, TCM syndrome integral, 6 minutes walk test and TLC %, DLCO %, PO₂, ESR, clubbing fingers were the influence factors of the prognosis of patients with IPF, among which the BMI, 6 minutes walk test, ESR were the main influence factors.

Key Words Survival analysis; Idiopathic pulmonary fibrosis; Prognostic factors; Traditional Chinese medicine

中图分类号:R256.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.003

间质性肺疾病(Interstitial Lung Disease, ILD)是多种肺疾病及多种系统性疾病的共同结局^[1],是呼吸系统中较严重的疾病,其病变主要发生在肺间质,常常会累及到肺动静脉、肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞。目前其确切的发病机制尚不清楚了。在临床上,可以根据其病因及发病机制分为继发性和特发性,这两类的主要特征都是弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱,临床症状是活动后呼吸困难并逐渐加重、干咳和喘憋等^[2]。ILD的病变常常会呈现出进行性加重的趋势,临床上表现为劳力性、渐进性气促,限制性通气障碍伴有弥散功能降低,低氧血症和胸部影像学呈现双肺弥漫性病变,晚期发展为弥漫性肺纤维化甚至蜂窝肺,最终引起心肺功能的衰竭而死亡^[3]。

特发性肺纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis,

IPF)是ILD中常见类型,近几年随着影像学的发展,IPF的检出率明显升高。IPF目前无特效的药物,临床的病死率较高,其确切的发病率及流行情况等不详,男性发病率高于女性,发病的年龄大多在50~70岁,发病率随年龄增加而升高^[4]。目前其治疗方法较少,现代医学主要以糖皮质激素联合免疫抑制剂为主,疗效不佳,其他药物正处于临床研究观察阶段,如N-乙酰半胱氨酸(NAC)及超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化剂等,但其效果不明显,尚在研究中。目前最有效的治疗方法为肺移植,但其手术难度及花费较大,临床难以大规模应用。综合可见IPF的病死率高,预后较差,所以对IPF的预后因素研究显的尤其重要。通过回顾分析的方法,评价临床生理病理指标各因素对IPF预后的影响作用,筛选出对预后有影响的因素,通过这些指标

评价 IPF 患者的预后,为早期的治疗预防的提供帮助。本研究以最新的非创伤性特发性肺纤维化的诊断标准为依据,通过严格的设计,运用生存分析的方法回顾分析 IPF 患者一般临床资料、病理、生理指标、中医证候积分及中药干预后生存变化等参数因素对 IPF 患者预后的影响作用。

1 对象和方法

1.1 对象 收集中日友好医院 2007 年 10 月至 2012 年 10 月间经病理或临床诊断的 IPF 患者,共入选 48 例,均符合 2000 年 ATS/ERS 以及中华医学会呼吸学分会的特发性肺纤维化非创伤性诊断标准^[5],主要诊断条件:1)肺功能表现异常,包括限制性通气功能障碍和(或)气体交换障碍;2)胸部 HRCT 表现为双肺网状改变,晚期出现蜂窝肺,可伴有极少量磨玻璃影;3)经支气管肺活检(TBLB)或 BALF 检查不支持其他疾病的诊断;4)除外已知原因的间质性肺疾病(ILD),如某些药物不良反应、职业环境接触史和风湿性疾病等。次要诊断条件:1)年龄 > 50 岁;2)隐匿起病或无明确原因进行性呼吸困难;3)病程 > 3 个月;4)双肺听诊可闻及吸气性 Velcro 啰音;对于没有外科肺活检病理资料的患者符合以上所有的主要诊断条件和至少 3/4 的次要诊断即可临床诊断特发性肺纤维化。这些患者同时除外风湿免疫性疾病、药物、环境等引起的肺间质纤维化。

1.2 方法 记录这些患者的一般资料(年龄、性别、吸烟史、体重指数、工作性质)、临床检查指标(血沉、血气分析、肺功能、6 分钟步行实验)、圣乔治问卷评分、中医证候积分、治疗情况等。患者的一般资料中吸烟史分为吸烟史 1 年以上的定义为有,从不吸烟或吸烟史 1 年以下的定义为无;患者的体重指数 BMI 为体重/身高²(kg/m²);患者的工作性质分为体力工作和非体力工作;患者的血气分析记录 pH、PO₂、PCO₂;肺功能记录 FVC、TLC、FEV₁、DLCO 占预计值的百分比。通过门诊复查或者电话随访患者的生存情况,如患者死亡记录其死亡时间及原因,除外非 IPF 导致死亡,将其从确诊至死亡或随访结束时的时间定位生存时间,单位为月。

1.3 统计 运用 SPSS 17.0 统计软件中生存分析进行各指标的统计分析,以 $P < 0.05$ 为有差异具有统计学意义。定量数据均数用 $\bar{M}$ 表示,可信区间为 95% (95% CI)。单因素和多因素 Cox 比例风险回归检测各指标因素的死亡风险度(HR),Kaplan - Meier 检验分析组间(定量资料以单因素 Cox 比例风险回归的中位数作为 Cutoff 值分组)生存率差异,使用 $\log - rank$ 检

验,以 $P < 0.05$ 为有差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 IPF 患者一般临床资料参数特征 本研究一共入选 48 例特发性肺纤维化患者,平均年龄 68.08 岁,男女比例为 30:18,吸烟者 29 例(60.42%),发现杵状指者 28 例(58.33%),体力工作者 16 例(33.33%),接受中药治疗者 30 例(62.50%)。

2.2 IPF 患者生存及预后情况 本研究的 48 例 IPF 患者随访时间为 2 ~ 60 个月,平均随访 37 个月,随访结束时 48 例 IPF 患者的死亡 30 例,存活 18 例,生存率为 37.5%,平均生存时间为 37.35 个月(95% CI 为 31.34 ~ 43.37),48 例入选 IPF 患者总生存曲线如下(图 1)。

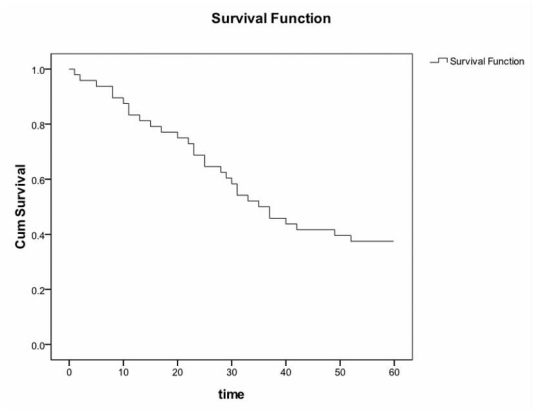


图 1 48 例入选 IPF 患者的生存曲线

注:横坐标表示 IPF 患者生存时间(月),纵坐标表示 IPF 患者累计生存率(%)。

2.3 IPF 患者各参数单因素 Cox 比例回归分析情况 见表 1。

表 1 48 例 IPF 患者单因素 Cox 比例回归分析情况

参数	HR	95% CI	Wald 值	P 值
性别	1.278	0.598 ~ 2.732	0.402	0.526
杵状指	2.691	1.193 ~ 6.071	5.687	0.017
中药	1.184	0.563 ~ 2.488	0.198	0.657
吸烟	1.486	0.695 ~ 3.177	1.045	0.307
工作性质	1.086	0.508 ~ 2.321	0.045	0.832
年龄(岁)	1.003	0.949 ~ 1.060	0.011	0.917
BMI(kg/m ²)	0.744	0.634 ~ 0.873	13.106	0.001
中医证候积分	1.081	1.031 ~ 1.133	10.503	0.001
圣乔治评分	1.074	1.035 ~ 1.116	13.954	0.0001
6 分钟步行试验(m)	0.995	0.992 ~ 0.997	15.452	0.0001
FVC%	0.970	0.950 ~ 0.992	7.360	0.007
TLC%	0.948	0.910 ~ 0.987	6.756	0.009
FEV ₁ %	0.980	0.958 ~ 1.002	3.045	0.081
DLCO%	0.921	0.871 ~ 0.975	8.121	0.004
pH	0.018	0.012 ~ 0.021	0.360	0.548
PO ₂ (mmHg)	0.943	0.902 ~ 0.985	6.912	0.009
PCO ₂ (mmHg)	1.050	0.964 ~ 1.144	1.251	0.263
血沉(mm/h)	1.040	1.004 ~ 1.078	4.725	0.030

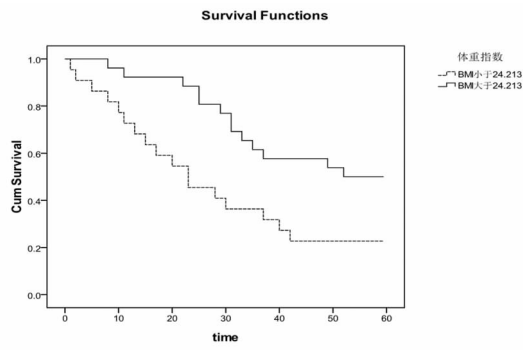


图2 BMI对IPF患者生存率的影响

注: BMI < 24.213 与 > 24.213 组间比较, logrank 检验有差异 ($P=0.011$), 横轴为生存时间(月), 纵轴为累计生存率(%)。

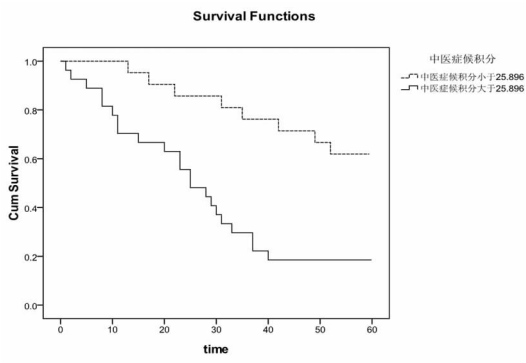


图3 中医证候积分对IPF患者生存率的影响

注: 中医证候积分 < 25.896 与 > 25.896 组间比较, logrank 检验有差异 ($P=0.001$)。

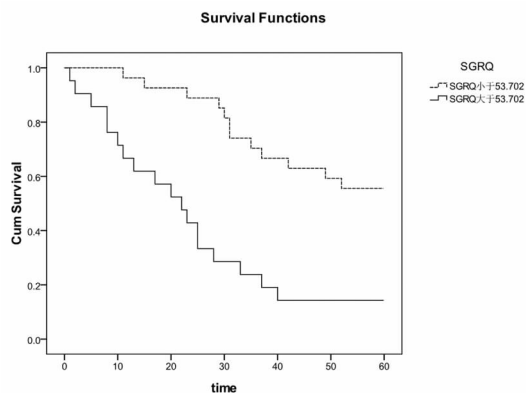


图4 圣乔治呼吸评分对IPF患者生存率的影响

注: 圣乔治呼吸评分 < 53.702 与 > 53.702 组间比较, logrank 检验有差异 ($P=0.001$)。

通过单因素 Cox 比例回归分析入选的 48 例 IPF 患者的各参数显示, 对 IPF 患者预后有影响 ($P < 0.05$ 具有统计学意义) 的因素有: 体重指数 BMI, 圣乔治呼吸评分, 6 分钟步行试验, 肺功能指标 FVC%, TLC%, DLCO%, 血气分析指标 PO_2 , 血沉, 杵状指。这些因素中体重指数 BMI、6 分钟步行实验、 PO_2 、FVC%、TLC%、DLCO% 的相对死亡风险度 HR 均小于 1, 故它们与 IPF 患者的预后影响呈正相关的作用, 而中医证候积分、圣乔治呼吸评分、血沉、杵状指的 HR 均大于

1, 故与 IPF 患者的预后影响呈负相关。

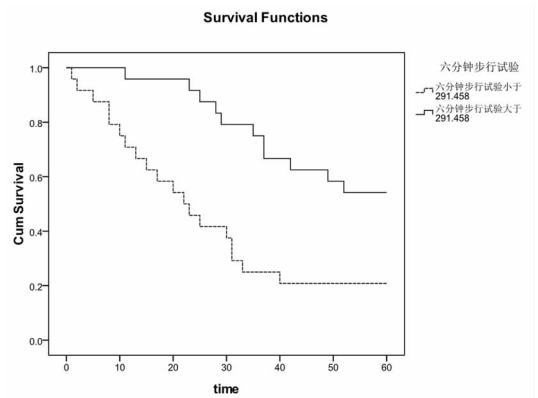


图5 6分钟步行试验对IPF患者生存率的影响

注: 6 分钟步行试验 < 291.458 与 > 291.458 组间比较, logrank 检验有差异 ($P=0.002$)。

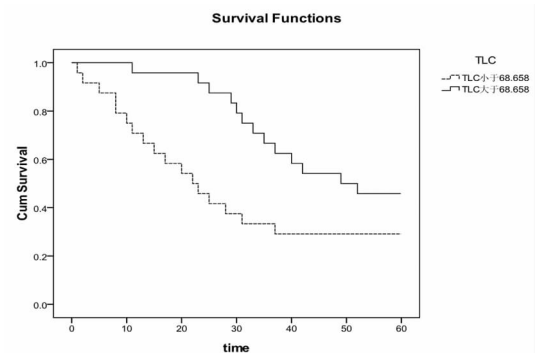


图6 TLC%对IPF患者生存率的影响

注: TLC% < 68.658 与 > 68.658 组间比较, logrank 检验有差异 ($P=0.028$)。

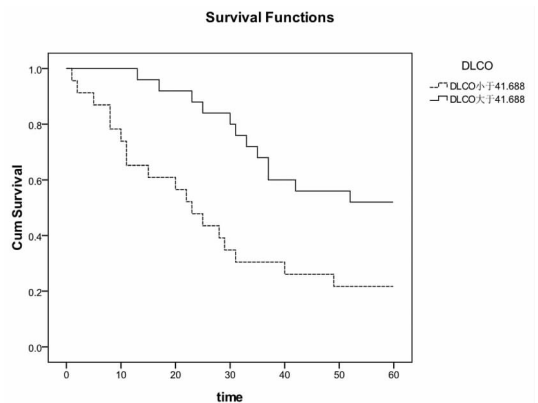


图7 DLCO%对IPF患者生存率的影响

注: DLCO% < 41.688 与 > 41.688 组间比较, logrank 检验有差异 ($P=0.004$)。

2.4 IPF 患者各因素组间 Kaplan - Meier 检验生存率比较情况 对 48 例入选的 IPF 患者的各临床因素组间进行 Kaplan - Meier 检验显示: BMI ($P=0.011$, 截点值 = 24.213, logrank = 6.454)、中医证候积分 ($P=0.001$, 截点值 = 25.896, logrank = 12.191)、圣乔治呼吸评分 ($P=0.001$, 截点值 = 53.702, logrank = 15.968)、6 分钟步行试验 ($P=0.002$, 截点值 =

291.458, logrank = 10.433), TLC% ($P = 0.028$, 截点值 = 68.658, logrank = 4.816), DLCO% ($P = 0.004$, 截点值 = 41.668, logrank = 8.474), PO_2 ($P = 0.033$, 截点值 = 75.054, logrank = 4.530)、血沉 ($P = 0.005$, 截点值 = 22.271, logrank = 7.715)、杵状指 ($P = 0.013$, logrank = 6.229, 图 2-10) 这些因素组间的生存率有差异, 说明它们是 IPF 患者预后的影响因素。

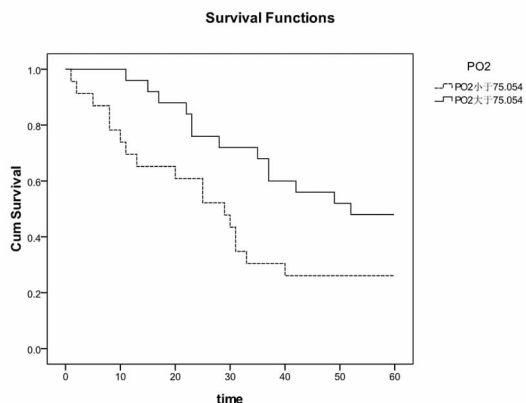


图 8 PO_2 对 IPF 患者生存率的影响

注: $PO_2 < 75.054$ 与 > 75.054 组间比较, logrank 检验有差异 ($P = 0.033$)。

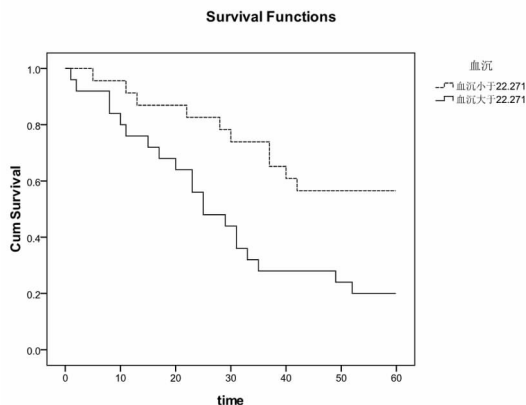


图 9 血沉对 IPF 患者生存率的影响

注: 血沉 < 22.271 与 > 22.271 组间比较, logrank 检验有差异 ($P = 0.033$)。

2.5 IPF 患者多因素 Cox 比例回归分析情况 对入选的 48 例 IPF 患者单因素 Cox 比例回归分析有统计意义的参数进行多因素 Cox 比例回归分析表明: 体重指标 ($P = 0.005$, HR = 0.779, Wald = 7.882)、6 分钟步行实验 ($P = 0.021$, HR = 0.996, Wald = 5.337)、血沉 ($P = 0.016$, HR = 1.061, Wald = 5.807) 是影响 IPF 患者预后的主要因素, 其中体重指数和 6 分钟步行实验的 HR 小于 1, 呈正相关; 血沉的 HR 大于 1, 与 IPF 患者预后呈负相关。

3 讨论

特发性肺纤维化是弥漫性间质性肺病中的特殊类

型, 目前在临床治疗上无特效的药物。根据国外报道发现, 其病死率较高, 中位生存期为 2.8 年, 男性发病率高于女性, 比例大约为 1.6:1。对于本研究来说, 共纳入患者 48 例, 平均年龄 68.08 岁, 男女比例 30:18, 中位生存期为 37.35 个月, 5 年生存率为 37.5%, 与国外文献报道的结果大体相似, 可见特发性肺纤维化患者的预后较差, 病死率较高, 对其影响预后的相关因素研究很重要^[6]。

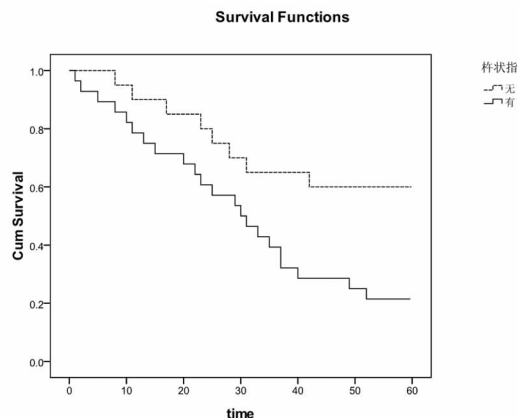


图 10 杵状指对 IPF 患者生存率的影响

注: 有杵状指 (28 例) 与无杵状指 (20 例) 组间比较, logrank 检验有差异 ($P = 0.013$)。

体重指数 (BMI) 是评价患者营养状况的重要指标, 可用于多种疾病的预后评价之中。根据既往的研究表明, 在 COPD 和慢性的呼吸功能衰竭患者中体重指数越高预后越好^[7]。相对于 IPF 患者来说, 有报道体重指数对预后也有一定的影响, Alakhras^[8] 等回顾性分析 197 名 IPF 患者, 根据体重指数将所有患者进行了分组, BMI < 25 的患者中位生存期为 3.6 年, 3 年生存率是 54%; BMI > 25 而 < 30 的患者中位生存期为 3.8 年, 其 3 年生存率是 58%; BMI > 30 的患者中位生存期为 5.8 年, 其 3 年生存率是 69%。通用 Cox 比例风险回归模型对其进行预后分析表明, IPF 患者的生存率与 BMI 的关系密切相关, 其中 IPF 患者的 BMI 越高生存优势越明显。本研究证明 BMI 是 IPF 患者的预后因素, 与相关文献报道的结果相似。分析其原因是高 BMI 是一种慢性的炎症反应状态, 脂肪细胞可以通过不同的脂肪组织细胞分泌大量细胞因子, 这些细胞因子参与了人体很多重要的生理活动的调节^[9]。另外, BMI 越高生存优势越明显可能也与营养状况的改善有关, 当低 BMI 时多有营养不良, 患者常常出现胸腺萎缩而使 T 细胞的功能下降, 进而会增加感染发生的几率, 并且当发生营养不良时, 机体对炎症反应损伤的易感性会受到损伤, 炎症反应被证明是可以使生存期缩短的潜在反应^[10]。

在收集纳入 IPF 患者的过程中,我们发现除了杵状指等体征以外,患者常常出现咳嗽、咳痰、气短、vel-cros 啰音等临床症状,我们根据这些症状量化为中医证候积分。通过积分的高低评价 IPF 患者临床症状的严重程度,积分越高表明临床症状较重,反之则表示较轻。中医证候积分作为中医独特的症状量化分级方法常用于临床研究之中,用来评价临床治疗效果、患者病情的缓解程度。中医证候积分是将患者的临床症状、体征等量化以后的数据,可以大致反映患者病情的轻重,对患者的预后有一定的预测,可以作为临床监测指标评价患者的预后。

6 分钟步行试验在呼吸系统疾病的预后评价中经常用到,在 IPF 患者预后的评价方面比肺功能要更加的精确,可以预测 IPF 患者的死亡率。在没有其他干扰因素的情况下,当患者 6 分钟的步行距离 < 207 m 时的死亡率是步行距离 > 207 m 时的四倍,另外有研究还发现 6 分钟步行试验后血氧饱和度下降的程度与 IPF 患者预后的关系密切^[11]。在本研究中,单因素 Cox 比例风险回归分析显示 6 分钟步行试验与 IPF 患者的预后相关($P = 0.000\ 1$),选取 291.458 m 为截点值分组,Kaplan - Meier 检验组间生存率显示有差异($P = 0.000\ 2$),当 6 分钟步行试验大于 291.458 m 的 IPF 患者的生存时间较长,表明 6 分钟步行试验可以与氧饱和度相配合作为评价 IPF 患者预后的指标,可以反应患者活动耐力和肺功能的一般情况。

过去对 IPF 的病理机制研究认为慢性炎症反应参与了纤维化的过程,而血沉是反映机体炎症反应的指标之一,其可能是 IPF 患者预后的相关因素。国外有研究表明,炎症反应的相关指标血沉、CRP 等与 IPF 患者的预后关联性不强,认为这些指标对 IPF 患者的预后没有影响。本研究记录全部患者的血沉值,通过单因素 COX 比例风险回归模型进行预后分析后显示其与 IPF 患者的预后相关($P = 0.03$),选取 22.271 为截点值进行分组,进行 Kaplan - Meier 组间生存率检验,显示血沉大于 22.271 组与小于 22.271 组的生存率存在差异($P = 0.005$),本研究预后分析结果显示血沉是 IPF 患者的预后因素,当血沉越高时 IPF 患者的生存时间较血沉低的患者短。本研究的结果与相关文献报道的结果不同,分析原因是纳入的患者可能存在感染,晚期 IPF 患者肺部情况较差,清楚异物能力减弱,易发生感染,当机体发生感染时血沉升高,对预后分析产生影响。本研究纳入病人数较少,缺少大样本数据,并且未排除可能存在感染的患者,提示以后的研究需要多中

心大样本严格标准纳入患者,以减少误差得出较客观的结果。

目前对于 IPF 预后的研究已经进行了很多年,但是研究得出的结论却都不是很明确,造成这一结果存在很多原因,例如以前的 IPF 诊断标准不明确,纳入的患者不规范,很多的患者因没有病理诊断而没有纳入,使样本数量较少,缺少多中心大样本的数据等等^[12]。并且目前的预后研究都着眼于年龄、性别、肺功能等指标,没有将某些指标的动态变化进行分析,致使目前对一些可能有价值的指标因素没有达成共识。这些不足为我们今后的研究指明了方向,需要我們进行大规模、大样本量、多种指标动态变化等特点的回顾性研究,以期得出较为客观公认的结果。当我们获得了确切的能对 IPF 患者预后产生影响的因素指标后,在我们临床治疗 IPF 时提供参考,帮助我们制定更科学更有效的诊疗方案。

参考文献

- [1] 翁心植,王辰.呼吸内科专题讲座[M].郑州:郑州大学出版社,2005:178 - 181.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会.特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)[J].中华内科杂志,2002,41(7):498 - 500.
- [3] 朱元珏.呼吸病学[M].北京:人民卫生出版社,2003:1071 - 1012.
- [4] Erbes R, Schaberg T, Lodenkemper R. lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Are they helpful for Predicting outcome? [J]. Chest,1997,111(1):51 - 57.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会.特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(7):387 - 389.
- [6] 田辉,于建华,彭守春,等.特发性肺纤维化预后因素研究进展[J].中国全科医学,2008,11(1):73.
- [7] Canon M, Piehard C, Roth H, et al. creaective protein and body mass index prediet outcome in end stage respiratory failure [J]. Chest, 2004, 126(2):540 - 546.
- [8] Alakhras M, Deeker PA, Nadrous HF, et al. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2007, 131(5):1448 - 1453.
- [9] Tilg H, Mosehen AR. Adipoeytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(10):772 - 783.
- [10] Savino W. The thymus gland is a target in malnutrition [J]. Eur J Clin Nutr, 2002, 56(suppl):546 - 549.
- [11] Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, et al Walking distance on 6MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Med., 2009, 103(1):117 - 23.
- [12] 张舒难,疏欣杨.对特发性肺纤维化中医临床研究的思考[J].环球中医药,2009,2(3),196 - 198.

(2014 - 07 - 04 收稿 责任编辑:洪志强)