DOI:10.16016/j.1000-5404.201507117

277 例弥漫性实质性肺疾病住院患者死亡危险因素分析

张明周[1],吴学玲[1],王长征[1],唐 婷[2] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所[1];400021 重庆,重庆市三博江陵医院内二科[2])

[摘要] **目的** 探讨 277 例弥漫性实质性肺疾病住院患者死亡的影响因素。**方法** 本院呼吸内科弥漫性实质性肺疾病(DPLD)的病例依据病因分为结缔组织疾病相关 DPLD 组(CTD-IP)、其他已知病因 DPLD 组和特发性间质性肺炎(IIPS)组,每组按预后情况分又为非死亡组和死亡组两个亚组,采用病例对照的研究方法进行风险因素回顾性分析。**结果** IIPS 组死亡亚组年龄平均、基础疾病患病率及 CRP、ALT、AST 指标高于非死亡组,CTD-IP 组死亡亚组的 CRP、WBC、AST 指标高于非死亡组,其他病因组两亚组的病因构成提示有统计学差异,其死亡亚组 CRP、PT、APTT、ALT、AST 高于非死亡组。将上述各组指标进行曲线分析,AUC 大于 0.7 指标作为死亡风险预测指标,并计算出其截断点作为最佳诊断阈值纳入多因素 logistics 回归分析。结果显示 IIPS 组中 CRP > 40(mg/L)和年龄 > 70(岁)、CTD-IP 中 CRP > 40(mg/L)、其他组中 CRP > 50(mg/L) 为独立死亡危险因素。**结论** CRP 升高、高龄及药物继发性 DPLD 是弥漫性实质性肺疾病患者住院死亡的危险因素,其中前者是 DPLD 患者的共同危险因素,而后两者分别是 IIPS 组和其他病因组的独立危险因素。上述因素在用于预测不同类型 DPLD 患者死亡风险中需区别分析。

[关键词] 弥漫性实质性肺疾病;危险因素;死亡
[中图法分类号] R195.4;R563.13 [文献标志码] A

Death risk factors of hospitalized patients with diffuse parenchymal lung disease: a retrospective case control study

Zhang Mingzhou[1], Wu Xueling[1], Wang Changzheng[1], Tang Ting[2] ([1]Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [2]Second Department of Internal Medicine, Sanbojiangling Hospital, Chongqing, 400021, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the death risk factors of 277 cases of diffuse parenchymal lung disease (DPLD) in the hospital. **Methods** According to the etiology, the patients with interstitial lung disease were divided into 4 groups: connective tissue disease associated DPLD group (CTD-IP group), idiopathic interstitial pneumonia (IIPS) group and other known cause associated DPLD group. And each group was further divided into non-death subgroup and death subgroup. All cases were analyzed retrospectively with a case-control study method. **Results** In the IIPS group, the average age, basic disease prevalence rate, C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) in the death subgroup were higher than those in the non-death subgroup. In the CTD-IP group, the CRP, white blood cell (WBC) and AST in the death subgroup were higher than those in the non-death subgroup. In the other known cause associated DPLD group, the CRP, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), ALT and AST in the death subgroup were higher than those in the non-death subgroup, and the difference of etiologies between two subgroups was significant. The above indexes with AUC higher than 0.7 in curve analysis were taken as death risk forecast indexes, and the calculated cutoff points were taken as the best

[基金项目] 国家自然科学基金(81270130)
[通信作者] 唐 婷,E-mail: mingzhou06@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160119.1704.002.html(2016-01-19)

diagnostic thresholds. Multiple logistic regression analysis showed that independent risk factors were CRP >40 mg/L and age >70 years old in the IIPS group, CRP >40 mg/L in the CTD-IP group, and CRP >50 mg/L in the other known cause associated DPLD group. **Conclusion** Elevated CRP, advanced age and drug-induced DPLD are death risk factors of DPLD patients in the hospital. The elevated CRP is common death risk factor for DPLD patients, and the advanced age and drug-induced DPLD are independent risk factors for the IIPS group and the other known cause-associated DPLD group, respectively. When the factors are used to predict the death risk of the patients with DPLD, the difference of various types of DPLD needs to be considered.

[**Key words**] diffuse parenchymal lung disease; risk factors

Supported by the National Nature Science foundation (81270130). Corresponding author: Tang Ting, E-mail: mingzhou06@163.com

弥漫性肺实质疾病(diffuse parenchymal lung disease, DPLD)或间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是以弥漫性肺泡单位非肿瘤、非感染性的非特异性肺泡炎症和纤维化为主要病理特征的一组疾病[1]。由于全球环境因素等影响,发病率也逐渐升高[2-3]。目前临床对本病的诊治有显著的进步,但致死率仍居高不下,尚缺乏评估这类疾病的住院死亡风险的指标。以往有研究提示血常规、肝功和凝血功能等部分指标与肺部疾病相关,我们设想 DPLD 患者除临床特点外,实验室检查结果也可能预估其住院期间死亡风险。本研究希望通过对 DPLD 患者的上述指标及预后结果的分析,能为临床评估本病住院死亡的风险提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有患者为本院呼吸内科 2010 年 7 月至 2014 年 8 月收治的诊断为间质性肺疾病的 277 例患者。依据病因分为以下 3 个组:特发性间质性肺炎(IIPS)组、结缔组织疾病相关 DPLD 组(CTD-IP)、其他病因 DPLD 组,其中 IIPS 组诊断依据 2002 年 7 月中华医学会呼吸病学分会发布的"特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)"[1],每组按预后分又为非死亡组和死亡组两个亚组。

1.2 研究及统计学方法

1.2.1 研究方法 收集入组患者临床资料包括:一般资料、病因、基础疾病、血液指标、转归等进行回顾性分析;其中血液指标包括:C 反应蛋白(CRP)、血沉、红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FBG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)。

1.2.2 统计学方法 数据通过 SPSS 19.0 软件进行录入和处理,其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较用成组 t 检验;计数资料比较用卡方检验,对相关影响因素进行 ROC 曲线分析和多因素非条件 logistics 回归分析。

2 结果

2.1 人口学资料

纳入研究 DPLD 病例共 277 例,中位年龄 61 岁,男 154 例,女 125 例,其中结缔组织疾病相关 DPLD 组 88 例、其他病因 DPLD 组 68 例、特发性间质性肺炎(IIPS)组 121 例。结果显示 IIPS 组死亡组年龄平均年龄 83 岁,高于非死亡组 65 岁($P<0.01$),其余各亚组的年龄、性别构成比及各组的缓解率无统计学差异(表 1)。

表 1 病例人口学资料

组别	亚组	n	性别		年龄	死亡率
			男	女		
IIPS 组		121			64.9±12.7	8.2%
	非死亡组	111	70	41	65.0±12.4	
	死亡组	10	8	2	83.0±9.0	
CTD-IP 组		88			59.5±12	9.1%
	非死亡组	80	56	24	59.1±1.3	
	死亡组	8	4	4	58.6±4.6[a]	
其他病因组		68			58.9±14.2	11.8%
	非死亡组	60	42	18	59.4±1.9	
	死亡组	8	5	3	55.6±4.9[a]	

a: $P<0.05$, 与 IIPS 组死亡亚组比较

2.2 临床资料

依据各组的基础疾病、年龄构成差异,对各组进行分类危险因素分析:IIPS 组将合并症纳入研究,包括心血管疾病、糖尿病及两种以上共患病情况;CTD-IP 将 CTD 基础病因纳入研究,包括类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、硬皮病、皮肌炎、其他未分化结缔组织病;其他病因组依据致病原因纳入研究,分为药物因素、非药物因素(包括矽肺及其他职业暴露吸入等环境因素相关患者)。结果显示 IIPS 组死亡组合并症罹患率高于非死亡组($P<0.05$),其他病因组两

亚组的病因构成提示药物因素组患者死亡率高于非药物因素有统计学差异($P=0.02$),提示其可能是死亡风险因素,而 CTD-IP 两亚组间 CTD 种类差异无统计学意义(表 2~4)。

表 2 IIPS 组病例合并症资料(例)

亚组	n	高血压	冠心病	糖尿病	两种以上共患
非死亡组	111	7	8	33	14
死亡组	10	2	1	0	6

表 3 CTD-IP 组病例 CTD 类别资料(例)

亚组	n	RA	SLE	硬皮病	皮肌炎	其他
非死亡组	80	33	9	7	11	20
死亡组	8	3	0	0	3	2

表 4 其他病因组病例病因构成资料(例)

亚组	n	药物因素	矽肺	装修吸入	其他因素
非死亡组	60	26	17	5	12
死亡组	8	7*	0	1	0

*:其中抗肿瘤药物治疗患者 6 例,1 例使用来氟米特,肿瘤进展或其他并发症致死病例未纳入

2.3 血液指标

血液指标统计结果显示各亚组之间的有统计学差异的指标包括:IIPS 组的 CRP、ALT、AST,CTD-IP 的 CRP、WBC、AST,其他病因组的 CRP、PT、APTT、ALT、AST(表 5)。

2.4 危险因素分析

我们将各表中有统计学差异的计量资料进行 ROC 曲线分析,结果如表 6 所示。

将曲线分析中 AUC 大于 0.7 指标作为死亡风险预测指标,并计算出其截断点(cut off)作为最佳诊断阈值纳入多因素 logistics 回归分析。结果显示 IIPS 组中 CRP>40(mg/L)和年龄>70(岁)、CTD-IP 中 CRP>40(mg/L)、其他组中 CRP>50(mg/L)及药物导致的间质性肺炎为独立死亡危险因素(如表 7 所示)。

表 5 弥漫性实质性肺疾病患者血液指标统计结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP (mg/L)	血沉 (mm/h)	RBC (10^9/L)	WBC (10^9/L)	PLT (10^{12}/L)	PT (s)	APTT (s)	FBG (g/L)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)
IIPS 组											
非死亡组	111	32.9±5	36.8±3.3	4.3±0.1	8.9±0.5	190.1±8.3	13.4±1.1	30.5±1	3.4±0.1	34.1±4.5	31.9±3.9
死亡组	10	92.2±28.2	51.7±12.5	3.89±0.4	11.1±1.7	197.1±17.7	13.8±1.3	34.9±2.5	4.3±0.4	16.1±2.2	16.6±2.6
P 值		<0.01	0.28	0.37	0.24	0.73	0.79	0.14	0.13	<0.01	<0.01
CTD-IP 组											
非死亡组	80	36.9±5.79	54.6±3.9	3.8±0.1	8.3±0.5	217.5±10.4	12.2±0.4	28.4±0.9	3.6±0.1	27.9±3.2	38.7±6.1
死亡组	8	93.6±6.6	42.9±10.9	4.4±0.2	11.6±2.2	197.2±29.8	11.2±0.4	25.5±2.3	3.8±0.5	36.6±8.2	90.6±58.8
P 值		0.01	0.44	0.06	0.02	0.45	0.09	0.33	0.6	0.46	0.04
其他病因组		68									
非死亡组	60	25.9±8.7	40.7±7.1	3.8±0.2	6.6±0.7	172.2±17.6	12.2±0.3	30.4±1.7	3.3±0.2	29±3.4	27.8±2.8
死亡组	8	239.3±10.4	46±15.9	3.5±0.4	7.8±1.9	112.9±32.5	15.1±1.3	40.3±6.7	3.7±0.6	93.5±6.1	98±5.1
P 值		<0.01	0.48	0.53	0.57	0.14	<0.01	0.025	0.58	0.01	<0.01

表 6 弥漫性实质性肺疾病患者 ROC 曲线分析

	IIPS(n=121)			CTD-IP(n=88)			其他病因组(n=68)		
AUC*	95% CI	P 值	AUC	95% CL	P 值	AUC	95% CI	P 值	
CRP(mg/L)	0.79	0.66-0.93	<0.01	0.76	0.63-0.91	0.03	0.92	0.77-1.06	0.03
WBC(109/L)	-	-	-	0.77	0.47-0.86	0.04	-	-	-
PT(s)	-	-	-	-	-	-	0.97	0.89-1.05	0.04
APTT(s)	-	-	-	-	-	-	0.86	0.61-1.11	0.06
ALT(IU/L)	0.31	0.15-0.44	0.07	-	-	-	0.81	0.56-1.04	0.01
AST(IU/L)	0.29	0.07-0.51	0.06	0.71	0.51-0.84	0.07	0.76	0.36-1.15	0.02
各组年龄(岁)	0.83	0.6-0.9	<0.01	-	-	-	-	-	-

*计算预测患者死亡的受试者工作特征曲线下面积(AUC)

表 7 预后危险因素多因素分析

危险因素/截断点	Wald	*OR*	95% CL	*P* 值
IIPS 组				
CRP > 40(mg/L)	8.2	23.7	2.7 – 20.6	< 0.01
年龄 > 70(岁)	3.9	5.7	1.2 – 32	< 0.05
合并症(有/无)	2.2	5.4	0.5 – 50	0.13
CTD-IP				
CRP > 40(mg/L)	7.9	21.6	2.5 – 182.7	0.013
白细胞 > 10(10^9/L)	0.58	2.2	0.28 – 17	0.44
AST > 40(IU/L)	1.46	0.24	0.24 – 2.24	0.23
其他组				
CRP > 50(mg/L)	4.8	18.2	1.7 – 14.7	0.028
APTT > 30(s)	0.166	0.421	0.07 – 20.1	0.42
PT > 15(s)	0.735	6.074	0.098 – 5.4	0.39
ALT > 28(IU/L)	1.145	8.111	0.17 – 4.9	0.28
AST > 20(IU/L)	0.919	0.1	0.01 – 10.3	0.34
病因构成	4.05	9.15	1.06 – 7.9	0.04

3 讨论

从我院的 DPLD 患者人口学资料来看,我院 DPLD 住院患者总死亡率为 9.38%。各组死亡率、性别构成比差别无统计学意义,提示 DPLD 的类型、性别不是其住院死亡危险因素。现有资料及指南共识认为,IIPS 发病率随年龄增长而增加[2-4],研究结果也显示 IIPS 组平均年龄高于其他两组,ROC 曲线分析及多因素回归分析证实年龄 > 70 岁是 IIPS 组患者死亡独立危险因素,提示高龄增加不仅增加 IIPS 患病风险,也增加该组疾病患者的死亡风险。研究在 CTD-IP 及其他病因组未发现高龄因素导致死亡风险增加。

由于各组的基础疾病、年龄构成的差异,因此我们将合并症、CTD 类别及病因构成分别作为各组临床危险因素纳入研究:IIPS 组由于平均年龄高,合并心血管疾病、糖尿病及两种以上共患疾病情况较为普遍,因此在这类合并症分析发现两亚组间有显著差异,但在其后的多因素回归分析结果提示非独立危险因素,尚不能认为此类合并症会增加住院患者的死亡风险。CTD-IP 是结缔组织病(CTD)或称胶原血管病这类自身免疫性疾病累及肺部的一组疾病的统称。我们对导致 CTD 相关性间质性肺炎的结缔组织基础疾病分析发现,CTD 种类在两亚组间的差别无统计学意义,提示其与死亡风险无关。值得一提的是目前研究认为由于 CTD-IP 较 IIPS 患者的成纤维细胞灶少,因此前者的预后更好[5],而我们的研究却未发现类似结果,究其原因可能是研究截取住院期间治疗而无长期随访结果的缘故。

既往研究统计靶向药物导致间质性肺炎目前报道病死率高达 30% ~40%[6-8],我们将其他病因组合并为药物导致和非药物导致两组,并排除由于肿瘤进展或其并发症导致死亡病例,通过分析提示药物因素可能是本组患者死亡的独立危险因素。统计结果显示:死亡药物组患者中有 6 例接受靶向药物或化疗抗肿瘤治疗,是占该组死亡患者的 85.7%,结合已有的报道结果我们认为抗肿瘤药物导致间质性肺炎可能增加 DPLD 患者住院期间死亡风险。

C-反应蛋白是一种在急性炎症病人血清中出现蛋白质,其能够激活补体、促进粒细胞和巨噬细胞吞噬等作用,是临床上评估感染等急性时相反应的常用指标。以往研究证实 CRP 的升高可能预估部分继发性 DPLD 的预后[9],尚无研究证实作为评估特发性间质性肺炎预后评估指标,但有研究认为 CRP 可能是 IIPS 患者肺癌术后急性加重的风险因素(postoperative acute exacerbation PAE)[10],而后者是 IIPS 患者致死的并发症之一[11-13]。本研究提示 CRP 可能是各组 DPLD 患者的独立死亡危险因素,与上述结果吻合,同时也提示各组截断点值有不同。由于 CRP > 40 mg/L 通常认为有活动性炎症或细菌感染[14],因此不排除感染导致患者的死亡增加伴随 CRP 升高的可能,而研究中白细胞计数各个亚组无明显差异,提示可能 CRP 升高与 DPLD 急性加重有关而非感染所致。血沉是重要炎症指标,其临床意义与 CRP 存在一定相似性,但本研究中未能证实其与预后存在相关性,可能是因为 CRP 在急性时相中较血沉更加敏感及精准的缘故[15]。

有研究证实肝功中 AST/ALT 与药物及休克、脓毒血症等因素相关,凝血功能与 COPD 急性加重、肺炎、肺囊性纤维化等肺部疾病的进展相关[16-17]。因此我们假设这些指标可能与 DPLD 患者死亡风险相关,将该类指标纳入本研究。结果发现各组 t 检验有多个指标在死亡患者组中升高,并有统计学差异,但在其后的 ROC 曲线分析及多因素 logistics 回归分析结果中提示为混杂因素,不能作为住院患者死亡危险因素。

综上所述,C 反应蛋白升高、高龄及药物性间质性肺炎可能是研究中 277 例 DPLD 患者住院死亡的危险因素,其中 CRP 升高是 DPLD 患者的共同危险因素,但各组值有差别,高龄及药物相关性分别是 IIPS 组和其他病因组的独立危险因素,在预测各类型 DPLD 患者死亡风险中需关注上述差异。本研究为回顾性研究,同时仅关注患者住院期间的指标,故存在一

定局限性,尚需进一步研究完善。

参考文献:

[1] 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.

[2] King T E Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(3): 268-279. DOI:10.1164/rccm.200503-483OE

[3] Gribbin J, Hubbard R B, Le-Jeune I, *et al*. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK[J]. Thorax, 2006, 61(11): 980-985. DOI:10.1136/thx.2006.062836

[4] Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, *et al*. Incidence and prevalenee of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(7): 810-816.

[5] Bourke S C, Clague H. Review of cryptogenic fibrosing alveolitis, including current treatment guidelines[J]. Postgrad Med J, 2000, 76(900): 618-624.

[6] Enomoto N, Suda T, Kato M, *et al*. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia[J]. Chest, 2006, 130(1): 22-29. DOI:10.1378/chest.130.1.22

[7] Hotta K, Kiura K, Takigawa N, *et al*. Comparison of the incidence and pattern of interstitial lung disease during erlotinib and gefitinib treatment in Japanese Patients with non-small cell lung cancer: the Okayama Lung Cancer Study Group experience[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(2): 179-184. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181ca12e0

[8] Del-Castillo Y, Espinosa P, Bodi F, *et al*. Interstitial lung disease associated to erlotinib treatment: a case report[J]. Cases J, 2010, 3: 59. DOI:10.1186/1757-1626-3-59

[9] Lind J S, Smit E F, Grunberg K, *et al*. Fatal interstitial lung disease after erlotinib for non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(9): 1050-1053. DOI:10.1097/JTO.0b013e318183a9f5

[10] Liu X, Mayes M D, Pedroza C, *et al*. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis?[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(8): 1375-1380. DOI:10.1002/acr.21968

[11] Kanzaki M, Kikkawa T, Maeda H, *et al*. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias after surgical resection of lung cancer[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 13(1): 16-20. DOI:10.1093/jscr/rjt015

[12] Muraoka M, Tagawa T, Akamine S, *et al*. Acute interstitial pneumonia following surgery for primary lung cancer[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 30(4): 657-662.

[13] Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, *et al*. Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 78(3): 999-1002.

[14] Watanabe A, Higami T, Ohori S, *et al*. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis?[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 136(5): 1357-1363.

[15] Clyne B, Olshaker J S. The C-reactive protein[J]. J Emerg Med, 1999, 17(6): 1019-1025.

[16] Liu S, Ren J, Xia Q, *et al*. Preliminary case-control study to evaluate diagnostic values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differentiating active Crohn's disease from intestinal lymphoma, intestinal tuberculosis and Behcet's syndrome[J]. Am J Med Sci, 2013, 346(6): 467-472. DOI:10.1097/MAJ.0b013e3182959a18

[17] Abd-Elsalam H M., Mohamed M A, El-Gammal M S, *et al*. Hypercoagulability in different respiratory diseases[J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2013, 62(23): 331-341. DOI:10.1016/j.ejcdt.2013.06.002

(收稿:2015-07-21;修回:2015-10-04)

(编辑 邓强庭)