

• 诊治分析 •

间质性肺疾病患者肺纤维化指标的变化及与患者预后的关系

李献超, 黄约诺, 林雪娇

【关键词】 间质性肺疾病; 肺纤维化; 炎症指标; 预后

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.017

【中图分类号】 R563.1³ 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)05-0624-03

间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)为一组发病原因不明晰的异质性肺疾病,发病隐匿,其主要病理变化为肺间质内的纤维化或炎症,造成体内气体交换障碍,临床表现为呼吸衰竭或进行性呼吸困难^[1-2]。由于ILD患者临床特征不显著,且在血管炎、结节病和感染等疾病患者中也会出现和ILD患者一样的肉芽肿病变,导致其临床诊断难度大,影响患者预后。纤维化为机体对慢性损伤所产生的免疫反应,如果持续存在损害且纤维化过量会激活固有免疫、募集、增殖及活化成纤维细胞,加速细胞外基质的形成与交联,产生大量瘢痕组织而诱发器官功能衰竭^[3]。因此,本研究通过分析ILD患者肺纤维化、炎症指标变化及与预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2020年1月至2022年12月在温州市中医院接受治疗的90例ILD患者,男48例,女42例;年龄43~79岁,平均(67.1±9.2)岁;有吸烟史41例,冠心病7例,糖尿病13例,高血压19例;平均体质指数(23.25±3.17)kg/m²;病程1~5年,平均(1.83±0.51)年。本研究获得温州市中医院伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)依据英国胸科协会修订的ILD指南^[4]和《中国结缔组织病相关间质性肺病诊疗共识(2018年版)》^[5]确诊ILD;(2)病例资料完整。排除标准:(1)合并感染性疾病;(2)合并其

他肺部疾病,如肺栓塞、慢性阻塞性肺疾病、肺结核及支气管哮喘等;(3)合并休克、急性脑卒中、意识障碍、急性心肌梗死等;(4)合并免疫功能缺陷、血液系统疾病、恶性肿瘤和严重肝肾功能衰竭;(5)由于吸入有机物及尘肺等造成的ILD。

1.3 方法

1.3.1 研究分组 依据ILD患者疾病活动度将其分为稳定期组(51例)和急性加重期组(39例)。急性加重期诊断依据:(1)肺功能检测一氧化碳弥散量降低15%以上,或用力肺活量(FVC)数值相比预测值降低10%以上;(2)患者的呼吸困难症状愈发严重;(3)动脉血气分析氧分压降低10 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)以上;(4)通过高分辨率CT(HRCT)显示为磨玻璃影。不符合上述因素者归为稳定期组。

90例ILD患者均完成6个月的免疫抑制剂和激素治疗,依据其预后转归分为良好组(62例)和不良组(28例)。预后良好组诊断依据:根据患者影像学、肺功能指标和临床症状等综合判断,影像学检测显示肺部阴影吸收,同时第1秒用力呼气容积(FEV1)相比预测值升高10%以上,患者症状缓解。预后不良组诊断依据:患者肺部阴影有所增加,临床症状加重,FEV1相比预测值降低10%以上。

1.3.2 实验室指标检测 采集患者就诊时空腹静脉血,离心机离心后采用放射免疫法检测血清纤维化指标,包括III型前胶原肽(P1IIP)、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)和IV型胶原(IV-C)。记录患者血常规指标,包括单核细胞计数(MON)、中性粒细胞计数(NEUT)、血小板计数(PLT)、淋巴细胞计数(LYM),计算全身免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)和血小板/淋巴细胞比

基金项目: 温州市基础性科研项目(Y20211104)

作者单位: 325000 浙江省温州,温州市中医院

通信作者: 李献超, Email: jp229973259@163.com

值(PLR),其中 $SII=PLT \times NEUT / LYM$, $NLR=NEUT / LYM$, $MLR=MON / LYM$, $PLR=PLT / LYM$ 。

1.3.3 肺部 HRCT 评分 依据 Fleischner 学会所推荐的肺部 HRCT 术语记录蜂窝影、磨玻璃影、小叶间质增厚、小叶间隔增厚和网格影。把患者两肺野分成上中下,分别取两个层面,即右膈顶层面、肺尖层面、下肺静脉层面、主动脉弓层面、隆突层面、右肺动脉层面。依据各个层面中不同征象累及范围进行评分,高于 75%为 5 分,50%~75%为 4 分,25%~49%为 3 分,5%~24%为 2 分,不足 5%为 1 分,无此征象为 0 分。

1.4 统计方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差表示,采用 t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;预后影响因素采用二元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性加重期组和稳定期组血清纤维化指标比较 两组血清 PIIIP、LN、HA、IV-C 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 预后良好组和不良组血清炎症指标和肺部 HRCT 评分比较 两组 HRCT 评分、PLR、NLR、MLR 和 SII

差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 预后良好组和不良组血清血清纤维化指标比较 两组血清 PIIIP、LN、HA、IV-C 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 预后不良组血清纤维化指标与炎症指标、HRCT 评分的相关性 预后不良组患者 PIIIP 与 HRCT 评分、NLR、HA 与 NLR、MLR、SII、LN 与 PLR、NLR、MLR、SII、IV-C 与 HRCT 评分、PLR、NLR 及 SII 均呈正相关(均 $P < 0.05$),见表 4。

2.5 影响 ILD 患者不良预后的多因素 Logistic 回归分析 HA、IV-C、NLR、PLR 水平为影响 ILD 患者不良预后的危险因素(均 $P < 0.05$),见表 5。

3 讨论

目前,关于 ILD 的发病机制尚未完全明确,其临床治疗的难度较高,患者预后不理想。有研究显示 ILD 为多因素诱发,而结缔组织病(CTD)则为 ILD 的主要原因之一^[6]。有研究报道 ILD 的发生和细胞外基质联系密切,而细胞外基质通常由 PIIIP、HA、LN 和 IV-V 等组成。ILD 患者血清 HA、IV-C 表达水平与体内炎症因子高度相关,而 ILD 患者的病情程

表 1 急性加重期组和稳定期组血清纤维化指标比较

组别	III型前胶原肽	透明质酸	层黏连蛋白	IV型胶原
急性加重期组($n=39$)	86.10±11.37	86.19±16.08	75.83±10.60	16.97±2.60
稳定期组($n=51$)	80.20±12.92	66.74±12.05	71.13±11.04	14.56±2.28
t 值	2.26	6.56	2.04	4.67
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 2 预后良好组和不良组血清炎症指标和肺部 HRCT 评分比较

组别	HRCT 评分(分)	血小板/淋巴细胞比值	中性粒细胞/淋巴细胞比值	单核细胞/淋巴细胞比值	全身免疫炎症指数
预后良好组($n=62$)	6.27±2.91	126.35±35.17	2.16±0.81	0.30±0.12	368.24±126.07
预后不良组($n=28$)	13.16±4.23	183.26±50.62	4.05±1.64	0.41±0.16	712.56±281.67
t 值	8.98	6.16	7.34	3.62	8.04
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:HRCT 为高分辨率 CT

表 3 预后良好组和不良组血清纤维化指标比较

组别	III型前胶原肽	透明质酸	层黏连蛋白	IV型胶原
预后良好组($n=62$)	65.27±15.60	51.39±10.37	62.85±13.30	12.55±3.60
预后不良组($n=28$)	92.34±23.40	79.52±16.33	83.94±18.65	17.49±4.81
t 值	6.48	9.88	6.12	5.41
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 4 预后不良组血清纤维化指标与炎症指标、HRCT 评分的相关性(r 值)

指标	HRCT 评分	血小板/淋巴细胞比值	中性粒细胞/淋巴细胞比值	单核细胞/淋巴细胞比值	全身免疫炎症指数
III型前胶原肽	0.401 ^a	0.168	0.416 ^a	0.106	0.403 ^a
透明质酸	0.098	0.153	0.529 ^a	0.353 ^a	0.317 ^a
层黏连蛋白	0.116	0.339 ^a	0.289 ^a	0.297 ^a	0.308 ^a
IV型胶原	0.513 ^a	0.406 ^a	0.361 ^a	0.183	0.330 ^a

注:a 为 $P < 0.05$,HRCT 为高分辨率 CT

表5 影响ILD患者不良预后的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
透明质酸	1.368	0.518	12.365	< 0.05	3.654	1.862 ~ 7.960
IV型胶原	1.558	0.628	14.658	< 0.05	4.693	2.021 ~ 8.146
中性粒细胞/淋巴细胞比值	1.436	0.553	12.892	< 0.05	4.251	1.933 ~ 7.990
血小板/淋巴细胞比值	1.165	0.463	8.265	< 0.05	2.891	1.246 ~ 5.354

度与体内炎症反应有关^[7]。本研究结果显示ILD患者血清IV-C、HA可能加剧体内炎症反应,从而提高病情活动度,造成患者不良预后。PIIIP反映了ILD患者肺部的胶原代谢状况,有研究报道ILD患者肺部纤维化进展可导致细胞外基质的沉积以及成纤维细胞增殖,血清PIIIP水平可伴随患者肺纤维化程度的上升而升高^[8]。LN是反映机体肺纤维化程度的主要指标之一,相关动物研究表明,小鼠肺部的纤维化程度和LN的表达水平高度相关,提高小鼠血清LN水平可加速肺部纤维化的进展^[9]。本研究结果显示急性加重期组血清PIIIP、LN水平高于稳定期组,预后不良组血清PIIIP、LN水平平均高于预后良好组。

不同ILD患者的发病机制差异明显,但机体内炎症反应为ILD患者的共同特征之一。ILD患者首先是炎症细胞在肺内积聚,而后进行性沉积细胞外基质,伴随机体内受损肺间隙,炎症损伤及反复修复过程中逐步诱导产生肺纤维化^[10]。此外,患者体内存在的炎症反应还会造成LYM水平下降和NEUT水平上升,且部分细胞伴随增加的血小板而形成趋化影响,炎症部分聚集更多的炎症因子而诱导更为强烈的炎症级联反应^[11]。而PLR、NLR、MLR和SII是通过血细胞间比值计算的指标,即使患者白细胞各分型绝对值受物理、病理和生理等因素影响,其依然能够维持较高的稳定性。Sahin等^[12]报道肺癌患者较健康者其血清NLR比值更高。时光等^[13]报道NLR作为非特异性炎症指标可以对支气管哮喘急性发作期患者进行有效诊断,还可反映患者急性发作期间的严重程度。

本研究结果显示血清PLR、NLR、MLR和SII可作为患者预后的预测指标之一,这些指标和患者的肺功能受限程度有关,其数值升高预示患者体内存在强烈炎症反应。当机体处于炎症状态时,血清炎症介质(白介素-6等)可刺激血小板生成素上升,促进巨核细胞生成。同时,在机体炎症反应中也有血小板参与,其可发挥一定的促进作用,PLT可以敏感反映机体的感染与炎症状态。在机体免疫功能中,淋巴细胞为主要的构成部分之一,可起到抗炎作用。本研究结果显示,预后不良组血清纤维化指标和炎症指

标呈正相关,且HA、IV-C、NLR、PLR水平是ILD患者不良预后的危险因素,这说明ILD患者高纤维化和高炎症反应均为ILD患者的不良预后因素。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] WIJSENBECK M, SUZUKI A, MAHER T M. Interstitial lung diseases[J]. Lancet, 2022, 400(10354):769-786.

[2] 黄卫东,虞丽诗,张春宏. 结缔组织病相关间质性肺病患者肌炎自身抗体阳性的临床特征及其与特发性炎性肌病的关系研究 [J]. 现代实用医学, 2022,34(11):1421-1423.

[3] TIRUNAVALLI S K, KUNCHA M, SISTLA R, et al. Targeting TGF- β /periostin signaling by sesamol ameliorates pulmonary fibrosis and improves lung function and survival[J]. J Nutr Biochem, 2023, 116:109294.

[4] BRADLEY B, BRANLEY H M, EGAN J J, et al. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society[J]. Thorax, 2008, 63(Suppl 5):v1-58.

[5] 中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病学组,国家风湿病数据中心. 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018,57(8):558-565.

[6] JEE A S, CORTE T J. Current and emerging drug therapies for connective tissue disease-interstitial lung disease(CTD-ILD)[J]. Drugs, 2019, 79(14):1511-1528.

[7] 刘晓敏,孙慧莹,王永福,等. HA、ColIV、LN和PIIIP-P在结缔组织病合并间质性肺病病情评估中的意义[J]. 天津医药, 2021,49(6): 617-621.

[8] 顾红艳,葛娟,何鲜,等. 联合检测III型前胶原、层粘连蛋白、IV型胶原及透明质酸在间质性肺疾病诊断中的临床意义 [J]. 东南大学学报(医学版), 2017,36(6):938-941.

[9] 郑小利,黄招兰,胡姗姗,等. 归肾经方对慢性肾纤维化大鼠 β -Catenin、Col1、LN 表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019,21(5):994-1001.

[10] NING J, PEI Z J, WANG M R, et al. Site-specific Atg13 methylation-mediated autophagy regulates epithelial inflammation in PM_{2.5}-induced pulmonary fibrosis[J]. J Hazard Mater, 2023, 457:131791.

[11] MARTIN H L, OHARA K, KIBERU A, et al. Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer[J]. Intern Med J, 2014, 44(7):676-682.

[12] SAHIN F, ASLAN A F. Relationship between inflammatory and biological markers and lung cancer[J]. J Clin Med, 2018, 7(7):E160.

[13] 时光,赵俊伟,明亮. 哮喘患者外周血血小板-淋巴细胞比值和中性粒细胞-淋巴细胞比值的临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2017,37(1):84-88.

收稿日期:2024-01-18
(本文编辑:陈志翔)