

• 论著 •

间质性肺疾病相关肺动脉高压患者肺动脉收缩压与肺功能 指标的相关性研究

孙佳1,赵薇2,周晓燕1

【摘要】 背景 肺动脉高压(PH)是一种以肺动脉压升高为主要表现的病理生理状态,可由间质性肺疾病(ILD)引起。目前国内对间质性肺疾病相关肺动脉高压(ILD-PH) 患者 PH 与肺功能相关性的研究很少。目的 分析 ILD-PH 患者肺动脉收缩压(PASP)与肺功能指标的相关性。方法 回顾性选取 2017 年 7 月—2020 年 7 月在南京医科大学附属无锡人民医院就诊的 ILD 患者 202 例为研究对象。根据患者是否发生 PH,将其分为 ILD-PH 组(71 例)和非 ILD-PH 组(131 例)。收集并比较两组患者一般资料、PASP、肺功能指标,分析 ILD-PH 患者 PASP 与肺功能指标的相关性。结果 ILD-PH 组病程长于非 ILD-PH 组,尿酸(UA)、D-二聚体(D-D)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、脑钠肽(BNP)、PASP 高于非 ILD-PH 组,血小板计数(PLT)、肺活量百分比(VC%)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)低于非 ILD-PH 组(P < 0.05)。ILD-PH 患者 PASP 与最大通气量(MVV)、VC%、用力肺活量占预计值百分比(FVC%)、FEV₁/FVC、残气量占肺总量百分比(RV/TLC%)、一氧化碳弥散量(DLCO)呈负相关(P 值均 < 0.05)。结论 ILD-PH 患者 PASP 可能与肺功能指标(MVV、VC%、FVC%、FEV₁/FVC、RV/TLC%、DLCO)呈负相关。

【关键词】 肺疾病,间质性;高血压,肺性;血压;肺功能

【中图分类号】 R 563.13 R 544 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.064

孙佳,赵薇,周晓燕. 间质性肺疾病相关肺动脉高压患者肺动脉收缩压与肺功能指标的相关性研究 [J]. 实用心脑肺血管病杂志,2021,29(5):55-58. [www.syxnf.net]

SUN J, ZHAO W, ZHOU X Y. Correlation between pulmonary artery systolic pressure and pulmonary function indexes in patients with interstitial lung disease associated pulmonary hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (5): 55–58.

Correlation between Pulmonary Artery Systolic Pressure and Pulmonary Function Indexes in Patients with Interstitial Lung Disease Associated Pulmonary Hypertension SUN Jia¹, ZHAO Wei², ZHOU Xiaoyan¹

1.Department of Respiratory and Critical Care, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

2.Department of Respiratory and Critical Care, Wuxi No.5 People's Hospital, Wuxi 214000, China Corresponding author: SUN Jia, E-mail: zzbb266@163.com

[Abstract] Background Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological state characterized by increased pulmonary artery pressure, which can be caused by interstitial lung disease (ILD). At present, there are few studies on the relationship between PH and pulmonary function in patients with interstitial lung disease associated pulmonary hypertension (ILD-PH). Objective To analyze the correlation between pulmonary artery systolic pressure (PASP) and pulmonary function indexes in patients with ILD-PH.Methods A total of 202 patients with ILD who were treated in Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from July 2017 to July 2020 were retrospectively selected as the research objects. According to whether the patients had PH, they were divided into ILD-PH group (71 cases) and non-ILD-PH group (131 cases). The general data, PASP and pulmonary function indexes of the two groups were collected and compared, and the correlation between PASP and pulmonary function indexes in ILD-PH patients was analyzed. Results The disease course of ILD-PH group was longer than that of non-ILD-PH group, uric acid (UA), D-dimer (D-D), alanine aminotransferase (ALT), brain natriuretic peptide (BNP), and PASP were higher than those of non-ILD-PH group, platelet count (PLT), vital capacity percentage (VC%), and the percentage of forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV₁).

/FVC) were lower than those in the non-ILD-PH group (P < 0.05). In patients with ILD-PH, PASP was negatively correlated with maximum ventilation (MVV), VC%, forced vital capacity as a percentage of predicted value (FVC%), FEV₁/FVC, residual volume as a percentage of total lung volume (RV/TLC%), carbon monoxide diffusion (DLCO) (P values were all < 0.05). Conclusion PASP in ILD-PH patients may be negatively correlated with pulmonary function indexes (MVV, VC%, FVC%, FEV₁/FVC, RV/TLC%, and DLCO).

[Key words] Lung diseases, interstitial; Hypertension, pulmonary; Blood pressure; Pulmonary function

间质性肺疾病(interstitial lung disease,ILD)即为弥漫性实质性肺疾病,是一种累及肺泡腔和肺间质进而导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病^[1],其临床分类为已知原因的 ILD、肉芽肿性 ILD、特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia,IIP)、其他罕见 ILD,其特征是免疫细胞早期浸润肺部后发生肺纤维化,形成致密的斑块状纤维化伴蜂窝状组织^[2]。相关研究表明,ILD 患者就诊时的疾病严重程度及进行性肺一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusion capacity,DLCO)降低与预后密切相关^[3]。肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)是多种原因引起的肺动脉压升高的病理生理状态,可见于各种结缔组织病(connectivetissue disease,CTD),尤其是 ILD 的常见并发症;其病情发展缓慢,临床表现缺乏特异性^[4]。

目前国内外对间质性肺疾病相关肺动脉高压(interstitial lung disease associated pulmonary hypertension, ILD-PH)的临床研究进展缓慢,患者的生活质量和预后尚未得到明显改善^[5]。且 ILD-PH 发病机制复杂,国外对 ILD-PH 发病率及相关因素分析多集中在等待肺移植患者中,而国内有关 ILD-PH 的研究较少,部分相关研究集中在 CTD 相关 PH 上,对ILD-PH 患者 PH 与肺功能相关性的研究很少,且治疗方法无统一规范,患者预后不良^[6]。本研究旨在分析 ILD-PH 患者肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure,PASP)与肺功能指标的相关性,为今后开展前瞻性研究提供依据。

1 对象与方法

- 1.1 研究对象 回顾性选取 2017年7月—2020年7月 在南京医科大学附属无锡人民医院就诊的 ILD 患者 202 例为研究对象。本研究经南京医科大学附属无锡人民医 院伦理委员会批准,患者及家属均知情同意并签署相关 文书。
- 1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1)经高分辨率 计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)检查证实为 ILD; (2)经超声心动图完成肺动 脉压估测。排除标准: (1)有急/慢性血栓栓塞症、肺癌、 肺结核等合并症患者; (2)存在遗传性或获得性出血 及血栓倾向患者; (3)有特殊药物应用史或传染病病 史患者; (4)有慢性肺部疾病病史,如慢性阻塞性肺

疾病、支气管扩张、矽肺、支气管哮喘等患者。

- 1.3 ILD 诊断标准^[7] ILD 诊断标准为: (1) 临床表现有胸闷、干咳、进行性呼吸困难、肺部 Velcro 音; (2) 胸部 CT 提示间质性肺炎改变; (3) 肺功能检查提示以限制性通气功能障碍为主; (4) 肺组织活检病理结果证实为 ILD。符合上述前两条及第 3 条或第 4 条即可诊断为 ILD。
- 1.4 PH 诊断标准 本研究中,根据世界卫生组织的推荐,超声心动图检查估测 PASP ≥ 40 mm Hg(1 mm Hg =0.133 kPa)即可诊断为 PH,并将 PASP ≥ 60 mm Hg 视为重度 PH $^{[8]}$ 。根据患者是否发生 PH,将其分为 ILD-PH 组(71 例)和非 ILD-PH 组(131 例)。
- 1.5 方法
- 1.5.1 一般资料收集 收集患者一般资料,包括性别、年龄、病程、实验室检查指标〔包括尿酸(uric acid, UA)、血 小 板 计 数(platelet count, PLT)、D- 二聚体(D-Dimer, D-D)、白 蛋 白(albumin, Alb)、球蛋白(globulin, GLO)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 脑 钠 肽(brain natriuretic peptide, BNP)〕。
- 1.5.2 PASP 检测方法 利用脉冲波多普勒超声心动 图测定患者肺动脉和体动脉压力比值,以定量测定 PASP。
- 1.5.3 肺功能指标检测方法 统一采用 SprioScout 便携式肺功能测量仪进行肺功能检查,具体方法为:患者吸入气雾剂沙丁胺醇 400 μ g,休息 20 min 后接受检查;患者保持用嘴呼吸,尽可能含紧连接传感器的呼吸过滤器口嘴,保证测试过程不漏气,后令患者平静呼吸 3~5 次,尽最大努力深吸气后以最快速度呼出,并至少坚持 4~6 s 以上,记录每分钟最大通气量(maximum ventilation volume per minute,MVV)、肺活量百分比(vital capacity,VC%)、用力肺活量占预计值百分比(forced vital capacity,FVC%)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(forced expiratory volume in the first second forced vital capacity,FEV₁/FVC)、残气量占肺总量百分比(residual volume/total lung capacity,RV/TLC%)、DLCO。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对研究数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 M(QR) 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;两变量间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 202 例 ILD 患者中, 男 113 例 (55.9%), 女 89 例 (44.1%); 年龄 36~72 岁, 平均 (49.7±6.1) 岁; 病程 3~24 年, 平均 (12.0±2.2) 年; PASP 15.9~139.3 mm Hg, 平均 (56.1±7.9) mm Hg; 重度 ILD-PH 16 例 (7.9%)。

2.2 ILD-PH 组与非 ILD-PH 组一般资料、PASP、肺功能指标比较 两组性别、年龄、Alb、GLO、AST、LDH、MVV、FVC%、RV/TLC%、DLCO 比较,差异无统计学意义(P > 0.05);ILD-PH 组病程长于非 ILD-PH 组,UA、D-D、ALT、BNP、PASP 高于非 ILD-PH 组,PLT、VC%、FEV₁/FVC 低于非 ILD-PH 组,差异有统计学意义(P < 0.05),见表 1。

2.3 ILD-PH 患者 PASP 与肺功能指标的相关性 ILD-PH 患 者 PASP 与 MVV、VC%、FVC%、FEV₁/FVC、RV/TLC%、DLCO 均呈负相关(r值分别为-0.313、-0.289、-0.330、-0.388、-0.270、-0.276, P值分别为0.008、0.015、0.005、0.001、0.023、0.020)。

3 讨论

ILD-PH 的发病机制尚无明确定论,有研究指出,其发病因素与进行性加重的不可逆转的肺间质纤维化、低氧血症、缺血性肺血管收缩等有关^[9]。ILD-PH 患者肺功能异常^[10],故探讨 ILD-PH 患者 PASP 与肺功能指标的相关性对于选择 ILD-PH 的有效治疗方案具有重要意义。

本研究结果显示,ILD-PH 组病程长于非 ILD-PH 组,UA、D-D、ALT、BNP、PASP 高于非 ILD-PH 组,PLT、VC%、FEV₁/FVC 低于非 ILD-PH 组,与既往研究结果^[11]相符。日本一项纳入了 246 例 ILD 患者的研究显示,ILD 患者 PH(其 PH 定义为多普勒超声心动图评估 PASP \geq 40 mm Hg)发生率为 5.7%^[12];另一项回顾性研究分析了从超声肺移植登记处注册的患者中获得的数据,结果显示,等待肺移植的特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)患者中有 46.1%患有 PH^[13]。而本研究结果显示,ILD 患者 ILD-PH 发生率为 35.1%(71/202),而重度 ILD-PH 相对较少见,发生率为 7.9%(16/202),与上述研究结果略有不同,可能与 ILD 的类型、ILD 的严重程度、PH 的诊断方法、研究人群的生理条件不同等因素有关^[14],且

表 1 ILD-PH 组与非 ILD-PH 组一般资料、PASP、肺功能指标比较 Table 1 Comparison of general data, PASP and pulmonary function indexes between ILD-PH group and non-ILD-PH group

indexes between 1225 111 group and non-1225 111 group				
指标	ILD-PH组(n=71)	非 ILD-PH 组 (n=131)	检验统计量值	P值
性别(男/女)	40/31	73/58	0.007 ^a	0.933
年龄 $(\bar{x} \pm s, \mathcal{B})$	49.3 ± 6.5	48.3 ± 8.0	0.888	0.376
病程 (x ± s, 年)	15.4 ± 8.0	10.2 ± 6.1	5.116	< 0.001
$\mathrm{UA}\ (\overline{x}\pm s,\ \mu\mathrm{mol/L})$	368.4 ± 147.3	289.3 ± 88.2	4.766	< 0.001
PLT $(\bar{x} \pm s, \times 10^9/L)$	167.3 ± 75.2	218.5 ± 81.0	4.399	< 0.001
D–D $(\bar{x} \pm s, \text{ mg/L})$	3.0 ± 1.5	1.3 ± 1.2	9.079	< 0.001
Alb $(\overline{x} \pm s, g/L)$	37.2 ± 5.1	38.3 ± 5.2	1.445	0.150
$\mathrm{GLO}\ (\overline{x}\pm s,\ g\!/\!\mathrm{L})$	34.7 ± 9.7	33.7 ± 8.4	0.810	0.419
ALT [M (QR) , U/L]	66.8 (98.3)	59.0 (88.2)	0.652^{b}	0.014
${\rm AST} \; (\overline{\chi} \pm s, \; {\rm U/L})$	98.3 ± 84.2	93.2 ± 81.3	0.421	0.674
LDH $(\bar{x} \pm s, U/L)$	545.3 ± 53.9	536.5 ± 59.5	1.037	0.301
BNP $(\bar{x} \pm s, \text{ ng/L})$	1 319.3 ± 573.3	578.6 ± 316.4	11.843	< 0.001
PASP $(\bar{x} \pm s, \text{ mm Hg})$	49.5 ± 6.1	30.2 ± 8.3	17.244	< 0.001
MVV ($\bar{x} \pm s$, L/min)	77.4 ± 28.1	78.4 ± 25.7	0.248	0.805
VC% ($\overline{x} \pm s$, %)	54.1 ± 10.2	71.6 ± 20.5	6.749	< 0.001
FVC% ($\overline{x} \pm s$, %)	66.3 ± 11.2	67.3 ± 19.6	0.396	0.693
${\rm FEV_1/FVC}~(~\overline{x}~\pm s,~\%~)$	88.0 ± 10.3	102.4 ± 17.3	6.411	< 0.001
RV/TLC% ($\bar{x} \pm s$, %)	38.4 ± 13.3	39.9 ± 12.7	0.794	0.428
DLCO $(\bar{x} \pm s, \%)$	46.7 ± 12.8	50.9 ± 22.6	1.444	0.150

注:"为 χ^2 值, ^b为 u值, 余检验统计量值为 t值; ILD-PH=间质性肺疾病相关肺动脉高压, UA= 尿酸, PLT= 血小板计数, D-D=D-二聚体, Alb= 白蛋白, GLO= 球蛋白, ALT= 丙氨酸氨基转移酶, AST= 天冬氨酸氨基转移酶, LDH= 乳酸脱氢酶, BNP= 脑钠肽, PASP= 肺动脉收缩压, MVV= 最大通气量, VC%= 肺活量百分比, FVC%= 用力肺活量占预计值百分比, FEV₁/FVC= 第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值, RV/TLC%= 残气量占肺总量百分比, DLCO = 一氧化碳弥散量

本研究对象包括住院患者,而这些患者可能存在严重的临床并发症,进而影响本研究结果。相关研究指出,MVV 能够衡量肺组织的弹性、气道阻力,肺部疾病患者的 MVV 明显下降; VC%、FVC% 联合 DLCO 能够相对准确地反映肺功能状态; VC%、FVC%、FEV₁/FVC、RV/TLC%与ILD-PH患者肺功能密切相关; DLCO 降低与ILD-PH患者的预后密切相关^[15-16]。本研究结果显示,ILD-PH患者 PASP与 MVV、VC%、FVC%、FEV₁/FVC、RV/TLC%、DLCO 呈负相关。

ILD-PH 目前尚无特效疗法,氧疗是较常用的治疗措施,肺移植虽然能够提高其生存率,但受到 PH 的影响,可能引起预后不良^[17-18]。肺血管扩张剂治疗 ILD-PH 的益处尚未得到证实。

本研究仍存在一定局限性,本研究并未分析 PASP、MVV、VC%、FVC%、FEV₁/FVC、RV/TLC% 联合 DLCO 是否能够反映 ILD-PH 患者病情、预测预 后,另外,本研究选取的患者例数有限,应扩大样本量进行多中心、大样本量研究,以深入探索 ILD-PH 患者 PASP 与肺功能指标相关的具体机制。鉴于 ILD-PH 的流行情况,ILD-PH 患者 PASP 与 MVV、VC%、FVC%、FEV₁/FVC、RV/TLC%、DLCO 之间的相关性及 ILD-PH 的治疗选择有限,有必要针对控制 ILD 患者 PASP 的药物进行临床试验。

综上所述,ILD-PH 患者 PASP 与肺功能指标(MVV、VC%、FVC%、FEV₁/FVC、RV/TLC%、DLCO) 呈负相关,临床应密切监测患者上述肺功能指标,以寻求更加有效的 ILD-PH 治疗方案。

作者贡献: 孙佳进行文章的构思与设计、可行性分析、质量控制与审校,同时撰写论文,对文章整体负责、 监督管理;赵薇进行论文、英文的修订;周晓燕进行文 献、资料的收集与整理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 贾新华,李慧,张阳.间质性肺疾病与肿瘤标志物关系的研究进展[J].山东医药,2016,56(38):100-103.DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2016.38.037.
- [2] 王睿, 张慧, 丁毅, 等. 间质性肺疾病高分辨率 CT 常见征象的 超声特点 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(7): 564-570.DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200319-00366.
- [3] 郑健, 竺红.干燥综合征相关性间质性肺疾病 41 例临床特点及预后分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41 (7): 938-941. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.07.035.
- [4] 禹雪,柳志红.肺动脉高压患者的异常氧代谢研究进展[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2020,28(7):16-19,28.DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.004.
 - YU X, LIU Z H.Research progress on the abnormal oxygen metabolism in pulmonary hypertension [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (7): 16–19, 28.DOI: 10.3969/j.issn.1008–5971.2020.07.004.
- [5] 廖娟. 幼年皮肌炎相关间质性肺病研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(10): 708-712.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408. 2020.10.008.
 - LIAO J.Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis [J].International Journal of Pediatrics, 2020, 47 (10): 708-712.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2020.10.008.
- [6] HANDA T, NAGAI S, MIKI S, et al.Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis [J].Chest, 2006, 129 (5): 1246-1252.DOI: 10.1378/ chest.129.5.1246.
- [7] FUJISAWA T, SUDA T, NAKAMURA Y, et al.Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis [J].J Rheumatol, 2005, 32(1): 58-64
- [8] LETTIERI C J, NATHAN S D, BARNETT S D, et al. Prevalence

- and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis [J].Chest, 2006, 129 (3): 746–752.DOI: 10.1378/chest.129.3.746.
- [9] LV H, LIU J F, PAN Q Q, et al. Clinical retrospective analysis of interstitial lung disease patients associated with pulmonary hypertension [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7763-7769.DOI: 10.12659/msm.916585.
- [10] SINGH I, MA K C, BERLIN D A.Pathophysiology of pulmonary hypertension in chronic parenchymal lung disease [J] .Am J Med, 2016, 129 (4): 366–371.DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.026.
- [11] KLINGER J R.Group III pulmonary hypertension: pulmonary hypertension associated with lung disease: epidemiology, pathophysiology, and treatments [J].Cardiol Clin, 2016, 34 (3): 413-433.DOI: 10.1016/j.ccl.2016.04.003.
- [12] SHORR A F, WAINRIGHT J L, CORS C S, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant [J] .Eur Respir J, 2007, 30 (4): 715-721.DOI: 10.1183/09031936.00107206.
- [13] CAMINATI A, CASSANDRO R, HARARI S.Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung diseases [J]. Eur Respir Rev, 2013, 22 (129): 292-301.DOI: 10.1183/09059180.00002713.
- [14] 和雪改,谢万木,万钧,等.右心声学造影检测肺动脉高压患者右向左分流的价值[J].中华医学杂志,2020,100(22):1715-1719.DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191220-02781.
 HE X G, XIE W M, WAN J, et al.Detection of right-to-left shunt with transthoracic contrast echocardiography in patients with pulmonary hypertension [J].National Medical Journal of China, 2020, 100(22): 1715-1719.DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191220-02781.
- [15] ELIA D, CAMINATI A, ZOMPATORI M, et al. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed ? [J] .Eur Respir Rev, 2019, 28 (153): 190065.DOI: 10.1183/16000617.0065-2019.
- [16] DONATO L, GIOVANNA ELISIANA C, GIUSEPPE G, et al. Utility of FVC/DLCO ratio to stratify the risk of mortality in unselected subjects with pulmonary hypertension [J] .Intern Emerg Med, 2017, 12 (3): 319-326.DOI: 10.1007/s11739-016-1573-9.
- [17] YOUNG A, VUMMIDI D, VISOVATTI S, et al.Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis [J] .Arthritis Rheumatol, 2019, 71 (8): 1339-1349.DOI: 10.1002/art.40862.
- [18] 唐攀, 吕程娜, 吴挺挺, 等. 具有自身免疫特征的间质性肺炎 25 例临床分析 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(3): 380-383.DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001252.

(收稿日期: 2020-12-21; 修回日期: 2021-02-08) (本文编辑: 崔丽红)