

网络出版时间: 2020-12-9 16:33 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20201208.0843.031.html>

放射学特征定量分析对 IPF 患者预后评估的临床研究

郭璐¹, 钟振东², 蒋才玉¹, 杨阳¹, 杨雁¹, 张静¹, 蒲红³, 李为民⁴

摘要 目的 研究临床生理指标与特发性肺纤维化(IPF)严重度和预后的相关性,并分析CAD系统的定量分析法对IPF预后的指导价值。方法 回顾性收集医院收治的IPF患者126例,根据随访过程中是否死亡分为生存组与非生存组。分析各自的基线临床特征及CAD系统测量参数,比较两组疾病进展情况,并用Cox回归法分析临床特征及CAD系统测量参数与全因死亡的相关性。结果 生存组肺功能相关指标FVC、DLCO和TLC高于非生存组,且差异有统计学意义($P < 0.05$);生存组CAD系统测量参数网格状病变容积、蜂窝病变容积及总体ILD病变容积均低于非生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元Cox回归模型结果显示,FVC、TLC、DLCO、网格状病变容积、蜂窝病变容积、总体ILD病变容积和6月内病情加重可增加死亡风险。结论 基线值的肺功能参数可作为预后的重要临床预测指标,CAD系统定量分析是一种准确、灵敏、客观、可重复评价IPF疾病程度的技术。

关键词 特发性肺间质纤维化;放射学特征;生物标志物;预后

中图分类号 R 563.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)01-0161-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.01.032

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种不可逆转的且进行性的致死性肺部疾病,其发病机制尚不完全清楚^[1-2]。确定预后因素以指导疾病管理、改善患者生存是目前临床治疗IPF的一个方向。计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)能通过加强影像学探测和评估复杂的成像特征提高疾病探测能力和制定治疗决策^[3]。该研究将探究临床生理指标与IPF严重程度和预后的相关性,评估CAD系统的定量分析方法对IPF预后的指导价值,探索一种新的临床评估IPF预后方

法。

1 材料与方法

1.1 临床资料与分组 回顾性分析四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)在2012年1月1日—2017年12月31日期间收治的IPF患者126例,其中男性95例,女性31例,年龄(71.4 ± 19.8)岁。IPF患者诊断标准参照2011年ATS/ERS/JRS/ALAT提出的临床诊断标准^[4]。对纳入的IPF患者定期进行随访,随访时间为2012年1月1日—2017年12月31日,共5年。根据随访过程中是否死亡分为生存组与非生存组,非生存组死因排除与恶性肿瘤、心血管等疾病相关。该研究经四川省医学科学院·四川省人民医院医学伦理委员会批准,编号:伦审(研)2017-171。所有纳入研究患者均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 人口学资料 仔细收集患者首诊时的各项临床指标,包括年龄、性别、吸烟史。非吸烟者是指一生中吸烟少于100支的患者。

1.3 肺功能测定 应用肺功能仪(美国SensorMedics公司)对IPF患者肺功能进行测定,分别记录肺总量(total lung capacity, TLC)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼吸容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)和一氧化碳弥散功能(carbon monoxide diffusing capacity, DLCO)。患者每随访6个月做1次评估。①疾病改善: FVC的绝对值增加大于等于FVC基线值的10%,即“FVC增加 $\geq 10\%$ FVC基线值”;②疾病稳定: FVC的绝对值变化小于FVC基线值10%,即“FVC变化 $< 10\%$ FVC基线值”;③疾病恶化: FVC的绝对值减少大于等于FVC基线值的10%,即“FVC减少 $\geq 10\%$ FVC基线值”。

1.4 计算机CAD系统对肺组织的数据处理 用CAD系统对高分辨CT(high-resolution computed tomography, HRCT, 德国西门子公司)获得的患者肺组织的数据进行处理,分别计算患者肺气肿容积(emphysema volume, EV)、磨玻璃病变(ground-glass opacity, GGO)容积、蜂窝(honeycombing, HC)病变容

2020-08-18 接收

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会项目基金(编号: 17PJ029)

作者单位: 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)¹ 呼吸与危重症医学科、² 动物实验中心、³ 放射科, 成都 610072

⁴ 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科, 成都 610041

作者简介: 郭璐, 女, 博士, 主任医师, 硕士生导师, E-mail: guolu12345@126.com

积、网格状病变容积和总体肺病变容积。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 18.0 软件对实验数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率和构成比表示, 采用 χ^2 检验。通过 CAD 系统计算患者两次 HRCT 扫描正常肺、EV、GGO、HC 和网格状异常等所占肺总量的百分比, 以及总间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD) 容积百分比。单变量和多变量 Cox 回归模型分析临床特征及 CAD 系统测量参数与生存率的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线临床特征分析 在纳入的 126 例 IPF 患者中, 随访期内死亡的有 69 例, 占总人群 54.8%; 生存的有 57 例, 占总人群 45.2%。比较生存组和非生存组两组患者性别、吸烟史、吸烟指数, 采用 t 检验, 差异无统计学意义(P 分别为 0.836、0.299 和 0.056)。两组患者平均年龄的差异有统计学意义($t = 2.116$, $P = 0.036$)。非生存组的平均高于生存组。两组患者肺功能相关指标(FVC、DLCO 和 TLC) 比较, 差异有统计学意义(t 分别为 4.304、2.874 和 2.874, P 分别为 0.001、0.001 和 0.005), 生存组均高于非生存组。采用 CAD 系统分析 IPF 患者影像学病变的容积比例, 两组患者网格状病变容积、HC 病变容积及总体 ILD 病变容积比较, 差异有统计学意义(t 值分别为 2.654、3.215 和 2.483, P

值分别为 0.009、0.001 和 0.029), 非生存组均高于生存组。见表 1。研究人群中有 8 例予以抗纤维化药物(吡非尼酮) 治疗, 占总人数的 6.3%, 两组比较无统计学意义($P = 0.466$)。

2.2 生存组与非生存组疾病进展情况比较 将 FVC 在 6 个月内下降 10% 作为病情恶化的指标, 126 例患者中, 病情稳定者共 40 例, 占总人群 31.7%, 均分布在生存组中; 病情恶化者共 86 名, 占总人群 68.3%, 其中多分布于非生存组, 两组经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($P < 0.001$, $\chi^2 = 70.942$)。生存组和非生存组患者网格状病变、HC 病变和总体 ILD 病变容积比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义(t 分别为 2.654、2.174 和 3.215, P 分别为 0.009、0.028 和 0.003), 非生存组均高于生存组。见表 2。

2.3 临床指标和 CAD 参数与死亡风险的相关性分析 Cox 多元回归模型分析显示, 在调整了年龄、吸烟指数、性别等因素后, 患者 FVC [风险比(hazard rate, HR): 0.65, $P = 0.004$], TLC (HR: 0.70, $P = 0.003$)、DLCO (HR: 0.67, $P = 0.002$)、网格状病变容积 (HR: 1.93, $P = 0.001$)、HC 容积 (HR: 3.02, $P = 0.01$)、总体 ILD 病变容积 (HR: 2.54, $P = 0.03$) 和 6 个月内病情加重 (HR: 2.22, $P = 0.03$) , 差异均具有统计学意义, 以上提示与死亡风险相关。其中, 临床指标中的 FVC、TLC 和 DLCO, 以及 CAD 参数中的网格状病变容积、HC 容积和总体 ILD 病变容积均是 IPF 患者死亡的独立预测因子, 见表 3。

表 1 研究对象的基线临床特征分析($\bar{x} \pm s$)

参数	总体人群	生存组	非生存组	t/χ^2 值	P 值
人口学资料					
人数[n (%)]	126(100)	57(45.2)	69(54.8)	—	—
年龄(岁)	71.4 ± 19.8	61.9 ± 17.4	78.5 ± 18.7	2.116	0.036
男性[n (%)]	95(75.4)	42(73.7)	53(76.8)	0.165	0.836
有吸烟史[n (%)]	95(75.4)	40(70.2)	55(79.7)	1.530	0.299
吸烟指数(包/年)	35.5 ± 29.3	30.6 ± 28.9	38.1 ± 27.9	1.957	0.059
抗纤维化治疗(n)	8	5	3	1.027	0.466
肺功能(%)					
FVC	70.1 ± 17.0	76.2 ± 15.3	65.6 ± 18.2	4.304	0.001
FEV ₁	70.6 ± 18.3	72.0 ± 17.2	69.2 ± 15.3	2.485	0.213
DLCO	50.5 ± 12.6	55.2 ± 18.8	48.9 ± 16.7	2.874	0.001
TLC	69.2 ± 10.1	74.7 ± 13.9	66.7 ± 11.9	2.874	0.005
CAD 系统测量参数(%)					
肺气肿容积	1.5 ± 0.9	1.7 ± 0.6	1.8 ± 0.7	0.958	0.918
GGO 容积	8.7 ± 9.9	7.8 ± 6.2	9.2 ± 9.2	2.005	0.581
网格状病变容积	16.1 ± 10.7	12.1 ± 8.0	17.9 ± 7.2	2.654	0.009
HC 病变容积	14.3 ± 7.8	10.1 ± 8.0	17.9 ± 7.2	3.215	0.001
总体 ILD 病变容积	41.6 ± 8.2	36.1 ± 7.9	45.5 ± 7.4	2.483	0.029

表2 生存组与非生存组患者疾病进展情况对比($\bar{x} \pm s$)

疾病进展	总体人群	生存组	非生存组	t/χ^2 值	P 值
疾病进展情况			70.942	<0.001	
稳定[n(%)]	40(31.7)	40	0		
恶化[n(%)]	86(68.3)	17	69		
CAD 系统测量病变容积比例变化(%)					
肺气肿容积	0.1 ± 0.9	0.1 ± 0.6	0.1 ± 1.1	-1.874	0.377
GGO 容积	1.2 ± 9.2	1.1 ± 7.8	1.3 ± 10.3	0.985	0.283
网格状病变容积	2.8 ± 9.6	2.3 ± 6.8	5.1 ± 10.9	2.654	0.009
HC 病变容积	1.9 ± 7.3	1.7 ± 6.6	2.5 ± 8.0	2.173	0.028
总体 ILD 病变容积	6.5 ± 8.8	5.3 ± 5.6	10.1 ± 7.7	3.215	0.003

表3 患者放射学特征定量分析和临床指标与死亡风险的相关性分析

变量	单变量			校正后		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
FVC(%)	0.61	0.49 ~ 0.75	0.001	0.65	0.52 ~ 0.83	0.004
TLC(%)	0.63	0.52 ~ 0.76	0.002	0.70	0.56 ~ 0.87	0.003
DLCO(%)	0.62	0.50 ~ 0.78	0.001	0.67	0.52 ~ 0.85	0.002
网格状病变容积(%)	1.38	1.03 ~ 1.84	0.030	1.93	1.30 ~ 2.89	0.001
HC 病变容积(%)	3.70	1.94 ~ 8.26	0.010	3.02	1.80 ~ 5.10	0.010
总体 ILD 病变容积(%)	2.68	1.26 ~ 5.73	0.020	2.54	1.25 ~ 5.88	0.030
6 个月内病情加重	2.19	1.09 ~ 4.04	0.030	2.22	1.08 ~ 4.56	0.030

3 讨论

特发性肺纤维化是以肺泡炎症和间质纤维化为基本病变的异质性非肿瘤和非感染性肺部疾病的总称,肺功能不可逆的进行性损害是其基本特征。IPF 病因复杂多样,预后差。有研究指出寻常性间质性肺炎(usual interstitial pneumonia,UIP)的组织病理学模式是判断预后最重要的基线因素^[5-6]。然而近年来以循证医学为证据的临床指南中已经提出,即使具有相同的 UIP 组织病理学特点,IPF 患者个体之间生存期的差异仍然很大^[4]。有学者建立了性别-年龄-生理(gender-age-physiology,GAP)模型来预测 IPF 的病死率。根据患者性别、年龄和生理(FVC、DLCO)指标将 IPF 分为 3 期,并分别统计了 1、2 和 3 年的病死率,其中 GAP 3 期患者的预后最差^[7]。尽管 GAP 分期可以粗略估计患者预后情况,但了解个体生理变化与基线特征和影像学特征的相关性,有助于 IPF 患者的临床治疗。因此,本研究通过分析基线特征、短期内生理学和影像学特征等复合型指标的动态改变来获得 IPF 患者的预后信息。

IPF 主要发生于中老年人,诊断 IPF 的中位数年龄是 63 岁。但年龄、性别和有无吸烟史是否影响 IPF 患者的预后尚有争议。一项研究^[8]表明 IPF 患者中位生存时间,在低于 50 岁的人群中是 116.4 个月;50~60 岁的人群中是 62.8 个月;60~70 岁的人群中是 27.2 个月;高于 70 岁的人群中是 14.6 个

月。然而,Koo et al^[9]研究表明 70 岁以上与 60 岁以下的 IPF 患者之间的预后并无差异,提出年龄并不影响 IPF 患者的生存。本研究表明非生存组患者的平均年龄高于生存组,而性别和有无吸烟史不能增加 IPF 患者死亡风险。

IPF 患者的预后差,近一半的患者在诊断后 3~5 年内将出现病情进展而死于呼吸衰竭^[10],而肺功能测试的结果通常用作 IPF 患者预测生存的重要因素^[11]。He et al^[12]研究显示在 IPF 患者中 CT 的总体疾病发展程度与肺功能参数有良好的相关性,间质单核细胞浸润或成纤维细胞灶增殖可导致 FVC 或 DLCO 在 6 个月内的下降,FVC 的下降是 IPF 患者死亡风险的一个强有力的预测指标。本次研究结果同样显示,肺功能的基线水平可预测死亡风险。与生存期长、预后相对较好的 IPF 患者相比,低生存期的 IPF 人群中半年内 FVC 下降幅度大于 10% 的患者比例更高。在多元回归分析中,6 个月内病情有加重的 IPF 患者,其死亡风险增加 2.22 倍,提示这一指标将有助于及时预警疾病变化,有利于对患者长期生存期的预测。

胸部 HRCT 已成为评估 IPF 的放射学标准,可对肺实质异常(包括网格状病变容积、HC 病变容积和总体 ILD 病变容积等)进行评估和量化,从而为 IPF 患者提供重要的诊断和预后信息^[13]。既往的研究^[14]提到影像学对 IPF 的评分体系大都是采用有经验的放射科医师对特征性病变肉眼识别的评分方

法来评估疾病进展,例如 HRCT 肺纤维化评分(HRCT fibrosis score)。但放射科医师对疾病诊断和定量评估与经验有密切关系,且肉眼识别过程较为繁琐,短期内细微变化也很难在人工比较上重复。如果在临床随访中,对放射科医师透露随访时间顺序和临床指标,可能更会引起放射学家对疾病进展的警觉而增加判断上的偏倚。CALIPER 图像定量分析软件是一种新颖的 CAD 系统分析软件,可以通过直方图特征映射技术,准确地对胸部 HRCT 的实质特征进行探测和定量分析。本研究结果显示 CAD 参数中的网格状病变容积、HC 病变容积和总体 ILD 病变容积均是 IPF 患者死亡的独立预测因子。

本研究结果表明采用 CAD 系统和 CALIPER 技术软件分析,可应用于 IPF 患者 CT 图像的分割,实现对纤维化病变的量化,并预测其生存预后,增加可量化性及重复性。这种以计算机为基础的定量评估的可行性在 Jacob et al^[15] 研究中也得到证实。采用了新颖的计算机识别和量化技术,结合临床综合指标来精准预测疾病演变和预后,优于单纯依赖人工读片及肺功能检测,并能避免主观因素的影响,提高了特异性,尤其是在较短的时间间隔内便能监测疾病的细微进展,提供预测生存的数据资料,可用于评价标志物的临床价值及在临床药物试验中观察患者的治疗反应。

参考文献

- [1] Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(3): 795–806.
- [2] Takei R, Arita M, Tokioka F, et al. Cyclosporin a in idiopathic chronic fibrosing interstitial pneumonia without idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(12): 6695–701.
- [3] Jacob J, Bartholmai B J, Rajagopalan S, et al. Predicting outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis using automated computed tomographic analysis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(6): 767–76.
- [4] Raghu G, Collard H R, Egan J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Med*, 2011, 183(6): 788–824.
- [5] 中华医学会病理学分会胸部疾病学组. 中国特发性肺纤维化临床-影像-病理诊断规范[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(2): 81–6.
- [6] Pathak R R, Dave V. Integrating omics technologies to study pulmonary physiology and pathology at the systems level[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(5): 1239–60.
- [7] Salisbury M L, Xia M, Zhou Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: gender-age-physiology index stage for predicting future lung function decline[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 491–8.
- [8] Yoon J H, Nouraie M, Chen X, et al. Characteristics of lung cancer among patients with idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung disease – analysis of institutional and population data[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 195.
- [9] Koo S M, Uh S T, Kim D S, et al. Relationship between survival and age in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(11): 3255–64.
- [10] Kobayashi S, Matsumura Y, Karube Y, et al. Inflammation-based prognostic score predicts postoperative survival of patients with interstitial pneumonia after undergoing lung cancer resection[J]. *World J Surg*, 2018, 42(7): 1–10.
- [11] Johansson K A, Vittinghoff E, Morisset J, et al. Home monitoring improves endpoint efficiency in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1): 1602406.
- [12] He J O, Glaspole I, Moodley Y, et al. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: analysis from the Australian IPF registry[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(19): 1–8.
- [13] 曾洪武, 黄文献, 陈杰华, 等. 儿童坏死性肺炎的临床特点及胸部 HRCT 特征[J]. *放射学实践*, 2018, 33(7): 758–61.
- [14] 陈起航. 胸部高分辨率 CT 新分型对特发性肺纤维化早期诊断的影响[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(11): 35–8.
- [15] Jacob J, Bartholmai B J, Rajagopalan S, et al. Serial automated quantitative CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: functional correlations and comparison with changes in visual CT scores[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(3): 1318–27.

Clinical research of prognosis evaluation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis by quantitative imaging characteristics combined with clinical features

Guo Lu¹, Zhong Zhendong², Jiang Caiyu¹, et al

(¹Dept of Pulmonary and Critical Care Medicine, ²Institute for Laboratory Animal, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, The Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072)

Abstract Objective To investigate the correlation between clinical physiological with the severity as well as the

prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis , and to analyze the value of quantitative analysis of CAD system for the prognosis of IPF. **Methods** 126 IPF patients were divided into survival group and non-survival group retrospectively according to their outcome during the follow-up. Data of clinical features and quantitative analysis parameters of imaging measured by CAD system were recorded and analyzed simultaneously. Disease progress was compared between the two groups and Cox regression models were used to identify the association between clinical features , quantitative analysis parameters of CAD system and all-cause mortality. **Results** Indicators of lung function including FVC , DLCO and TLC significantly increased in survival group compared with non-survival group ($P < 0.05$) . Imaging changes analyzed with CAD system in the patients with IPF showed that volume ratio of reticulation honeycombing and total ILD lesions were significantly higher than the patients in survival group ($P < 0.05$) . The multivariate Cox regression model showed that FVC , TLC , DLCO , volume ratio of reticulation , volume ratio of HC , volume ratio of total ILD lesion and deterioration within 6 months could elevate mortality risk of the patients with IPF. **Conclusion** Baseline pulmonary function parameters can predict mortality risk. The quantitative analysis of CAD system is an accurate , sensitive , objective and repeatable evaluation for the degree of IPF disease.

Key words idiopathic pulmonary fibrosis; imaging characteristics; biomarker; prognosis

(上接第 129 页)

ment indexes of obesity in preschool children , and provide evidence for weight management of pregnant women. **Methods** 1 769 pregnant women who underwent prenatal examination in maternal and child health institutions were selected as the study subjects. “Maternal and Child Health record form during pregnancy and delivery period” and the hospital electronic medical system were used to collect information such as pre-pregnancy body mass index (BMI) and gestational weight gain (GWG) . The “Health and behavior record of Preschool Children” was used for childhood follow-up to collect information such as physical activity of feeding patterns of preschool children. Physical examination on collected physical measurement data such as upper arm circumference , upper arm skinfold thickness , abdominal wall skinfold thickness , height and weight , and described the distribution of related characteristics and the effects of pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy on the measurement index of obesity in preschool children. **Results** The number of pregnant women with excessive GWG are 770 , accounting for 50.7% . There were statistically significant differences in Pre-pregnancy BMI ($\chi^2 = 46.08$, $P < 0.01$) , annual family income ($\chi^2 = 15.07$) , number of pregnancies ($\chi^2 = 12.22$) and different pregnancy attitudes ($\chi^2 = 19.05$) among different GWG groups. After adjusted confounding factors such as education and education , pregnant women with excessive GWG was positively correlated with upper arm circumference of preschool children ($\beta = 0.091$, 95% CI: 0.118 to 0.505) , upper arm skin fold thickness ($\beta = 0.086$, 95% CI: 0.217 to 1.067) , abdominal wall skinfold thickness ($\beta = 0.059$, 95% CI: 0.014 to 0.938) and age-specific BMI ($\beta = 0.150$, 95% CI: 0.205 to 0.456) . The pre-pregnancy low BMI group and upper arm circumference of preschool children ($\beta = -0.182$, 95% CI: -0.896 to -0.522) , upper arm skinfold thickness ($\beta = -0.138$, 95% CI: -1.586 to -0.758) , abdominal wall skinfold thickness ($\beta = -0.118$, 95% CI: -1.563 to -0.638) , age-specific BMIZ score ($\beta = -0.182$, 95% CI: -0.588 to -0.342) were negatively correlated. **Conclusion** Excessive GWG is a risk factor for obesity in preschool children , and lower pre-pregnancy BMI is a protective factor for obesity in preschool children.

Key words pre-pregnancy body mass index; gestational weight gain; preschool children; obesity; skinfold thickness