

特发性肺纤维化合并肺动脉高压肺移植患者术后早期死亡危险因素分析

胡春兰¹ 刘民强² 于慧智¹ 王净¹ 李小杉³ 岳冰清³ 黄东晓¹ 胡春晓⁴ 陈静瑜³

¹南京医科大学附属无锡人民医院麻醉科,江苏无锡 214023; ²深圳市第三人民医院麻醉科,广东深圳 518112; ³南京医科大学附属无锡人民医院肺移植中心,江苏无锡 214023; ⁴南京医科大学附属无锡人民医院移植麻醉科,江苏无锡 214023

通信作者:胡春晓,Email:huchunxiao91211@163.com

【摘要】目的 探讨特发性肺纤维化(IPF)合并肺动脉高压(PAH)肺移植患者术后早期死亡的危险因素。**方法** 采用回顾性队列研究方法,收集2017年1月至2020年12月在南京医科大学附属无锡人民医院进行肺移植的134例IPF合并PAH患者的临床资料。收集供体的性别、年龄、机械通气时间、冷缺血时间,受体的性别、年龄、体质量指数(BMI)、是否吸烟、是否合并高血压或糖尿病及其术前是否使用激素、平均肺动脉压(mPAP)、心脏超声检查和心功能、血肌酐(SCr)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP),以及手术方式、是否进行体外膜肺氧合(ECMO)、手术时间、血浆与红细胞输注比例等。绘制Kaplan-Meier生存曲线,分析患者肺移植术后30、60、180 d累积生存率;采用单因素及多因素Cox比例风险回归模型分析供体、受体及手术因素对受体肺移植术后早期生存的影响。**结果** 供体中以男性居多(80.6%),年龄 ≥ 35 岁者占63.4%,机械通气时间 < 10 d者占80.6%,中位冷缺血时间465.00(369.25, 556.25)min;受体中主要为男性(83.6%),年龄 < 65 岁者占70.9%,大多数未合并高血压(75.4%)和糖尿病(67.9%),中位mPAP为36(30, 43)mmHg(1 mmHg \approx 0.133 kPa);单肺移植73例(54.5%)、双肺移植61例(45.5%)。134例IPF合并PAH肺移植患者术后30、60、180 d累积生存率分别为81.3%、76.9%、67.4%。单变量Cox比例风险回归分析显示,受体术前使用激素[风险比(HR)=2.079, 95%可信区间(95%CI)为1.048~4.128]、mPAP ≥ 35 mmHg(HR=2.136, 95%CI为1.129~4.044)、NT-proBNP ≥ 300 ng/L(HR=2.411, 95%CI为1.323~4.392)、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级III~IV级(HR=3.021, 95%CI为1.652~5.523)是IPF合并PAH肺移植患者术后早期死亡的主要危险因素(均 $P < 0.05$)。多变量Cox比例风险回归分析显示,受体术前使用激素(模型一:HR=2.072, 95%CI为1.044~4.114, $P=0.037$;模型二:HR=2.098, 95%CI为1.057~4.165, $P=0.034$)、NT-proBNP ≥ 300 ng/L(HR=2.246, 95%CI为1.225~4.116, $P=0.009$)及NYHA心功能分级III~IV级(HR=2.771, 95%CI为1.495~5.134, $P=0.001$)是IPF合并PAH肺移植患者术后早期死亡的独立危险因素。**结论** 受体术前使用激素、NT-proBNP ≥ 300 ng/L、NYHA心功能分级III~IV级是IPF合并PAH肺移植患者术后早期死亡的独立危险因素。对于这类人群应关注并优化其术前功能状态,术前减少受体激素使用量,改善心功能,可提高此类患者肺移植术后早期生存率。

【关键词】 特发性肺纤维化; 肺动脉高压; 肺移植; 生存率; 危险因素

基金项目: 国家自然科学基金(82070059); 江苏省科技计划重点研发项目(BE2022697); 江苏省无锡市“太湖人才计划”国际国内顶尖医学专家团队(2019-THRCTD-1)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220523-00506

Risk factors of early death after lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis complicated with pulmonary arterial hypertension

Hu Chunlan¹, Liu Minqiang², Yu Huizhi¹, Wang Jing¹, Li Xiaoshan³, Yue Bingqing³, Huang Dongxiao¹, Hu Chunxiao⁴, Chen Jingyu³

¹Department of Anesthesiology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China; ²Department of Anesthesiology, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, Guangdong, China; ³Wuxi Lung Transplant Center, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China; ⁴Department of Transplantation Anesthesiology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China

Corresponding author: Hu Chunxiao, Email: huchunxiao91211@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of early death after lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) complicated with pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** A retrospective cohort study was conducted. The clinical data of 134 patients with IPF and PAH who underwent lung transplantation at Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2017 to December 2020 were collected. The donor's gender, age, duration of mechanical ventilation, and cold ischemia time, the recipient's gender, age, body mass index (BMI), smoking, history of hypertension and diabetes, preoperative usage of hormones, mean pulmonary arterial pressure (mPAP), cardiac echocardiography and cardiac function, serum creatinine (SCr),

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as well as surgical type, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) treatment, duration of operation, and plasma and red blood cell infusion ratio were collected. The cumulative survival rates of patients at 30, 60, and 180 days after lung transplantation were calculated by Kaplan-Meier method. The univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models were used to analyze the effects of donor, recipient, and surgical factors on early survival in donors after lung transplantation. **Results** The majority of donors were male (80.6%). There was 63.4% of the donors older than 35 years old, 80.6% of the donors had mechanical ventilation duration less than 10 days, and the median cold ischemia time was 465.00 (369.25, 556.25) minutes. The recipients were mainly males (83.6%). Most of the patients were younger than 65 years old (70.9%). Most of them had no hypertension (75.4%) or diabetes (67.9%). The median mPAP of recipients was 36 (30, 43) mmHg (1 mmHg \approx 0.133 kPa). There were 73 patients with single lung transplantation (54.5%), and 61 with double lung transplantation (45.5%). The survival rates of 134 IPF patients with PAH at 30, 60, 180 days after lung transplantation were 81.3%, 76.9%, and 67.4%, respectively. Univariate Cox proportional risk regression analysis showed that recipient preoperative use of hormone [hazard ratio (HR) = 2.079, 95% confidence interval (95%CI) was 1.048–4.128], mPAP \geq 35 mmHg (HR = 2.136, 95%CI was 1.129–4.044), NT-proBNP \geq 300 ng/L (HR = 2.411, 95%CI was 1.323–4.392), New York Heart Association (NYHA) cardiac function classification III–IV (HR = 3.021, 95%CI was 1.652–5.523) were the risk factors of early postoperative death in patients with IPF complicated with PAH (all $P < 0.05$). In the multivariable Cox proportional risk regression analysis, recipient preoperative hormone usage (model 1: HR = 2.072, 95%CI was 1.044–4.114, $P = 0.037$; model 2: HR = 2.098, 95%CI was 1.057–4.165, $P = 0.034$), NT-proBNP \geq 300 ng/L (HR = 2.246, 95%CI was 1.225–4.116, $P = 0.009$) and NYHA cardiac function classification III–IV (HR = 2.771, 95%CI was 1.495–5.134, $P = 0.001$) were independent risk factors of early postoperative death in patients with IPF. **Conclusions** Preoperative hormone usage, NT-proBNP \geq 300 ng/L, NYHA cardiac function classification III–IV are independent risk factors for early death in patients with IPF and PAH after lung transplantation. For these patients, attention should be paid to optimize their functional status before operation. Preoperative reduction of receptor hormone usage and improvement of cardiac function can improve the early survival rate of such patients after lung transplantation.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis; Pulmonary arterial hypertension; Lung transplantation; Survival rate; Risk factor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070059); Jiangsu Provincial Science and Technology Planning Major Research and Development Project (BE2022697); Wuxi "Taihu Talent Plan" International and Domestic Top Medical Experts Team of Jiangsu Province (2019-THRCTD-1)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20220523-00506

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种慢性进行性间质性肺疾病,其特征为肺部进行性纤维化,最终继发呼吸衰竭^[1]。IPF 预后不良,诊断后中位生存期为 2~3 年,5 年病死率为 60%~80%^[2]。研究显示,抗纤维化药物吡非尼酮和尼替达尼可减缓 IPF 疾病进展,并可能提高 IPF 患者的生存率^[3-5],但目前尚无有效治疗方法,肺移植仍然是终末期 IPF 患者的唯一选择。肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是 IPF 晚期常见并发症,我国 IPF 合并 PAH 发病率为 23.5%^[6];在国外肺移植的等待名单上,IPF 合并 PAH 患者达到 85%^[7]。IPF 合并 PAH 患者容易发生心肺功能不全,肺移植术后早期生存状态及死亡危险因素尚未明确。本研究拟通过筛选 IPF 合并 PAH 患者肺移植期间供体、受体及手术相关指标,探讨此类患者术后早期死亡的危险因素,为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 伦理学: 本研究为回顾性队列研究,所有数据均从病例资料或麻醉系统获得,符合医学伦理学标准,并通过南京医科大学附属无锡人民医院临床新技术与科研伦理委员会审批 (审批号:KS202069),所有治疗及检测均获得过患者家属的知情同意。

1.2 研究对象: 收集 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在南京医科大学附属无锡人民医院进行肺移植的 IPF 患者的临床资料。

1.2.1 纳入标准: 终末期 IPF 且在本院接受肺移植;术前合并 PAH,平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) \geq 25 mmHg (1 mmHg \approx 0.133 kPa);年龄 \geq 18 岁。

1.2.2 排除标准: 术前未记录 mPAP;术前使用体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO);病例资料严重缺失。

1.3 数据收集: 根据文献报道,收集肺移植患者术后早期死亡的可疑危险因素^[8-9],包括:① 供体信息:性别、年龄、机械通气时间、冷缺血时间;② 受体信息:性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、是否吸烟、是否合并高血压或糖尿病,以及术前是否使用激素、mPAP、右心功能、三尖瓣反流情况、左心功能、左房前后径、左室舒张期末内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级;③ 手术信息:手术方式、是否进行 ECMO、

手术时间和输血情况(血浆与红细胞输注比例)。

1.4 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,缺失数据采用 SPSS 回归估计法处理。连续性变量不符合正态分布,以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]描述;分类变量以例数和百分比描述。采用单因素 Cox 比例风险回归分析所有协变量与 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后早期死亡的关联,将 $P < 0.05$ 的参数纳入多因素 Cox 比例风险回归分析,计算风险比(hazard rate, HR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Log-Rank 检验对术后 180 d 累积生存率进行亚组分析。采用双侧检验,检验水准 α 为 0.05, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受体和供体的基本特征及手术信息:共 251 例接受肺移植的 IPF 患者入选,最终 134 例纳入最终分析(图 1)。

表 1 显示,134 例 IPF 合并 PAH 接受肺移植患者的供体年龄大多在 35 岁或以上,中位冷缺血时间为 465.00(369.25, 556.25)min。受体主要为男性,年

龄大多在 65 岁或以上, BMI $< 28 \text{ kg/m}^2$ 者占 93.3%, 中位 mPAP 为 36(30, 43)mmHg;术前吸烟、合并高血压或糖尿病的患者较少;大多数患者术前使用激素。单肺移植 73 例,双肺移植 61 例;使用静脉-静脉 ECMO(veno-venous ECMO, VV-ECMO)70 例,静脉-动脉 ECMO(veno-arterial ECMO, VA-ECMO)46 例,18 例未使用 ECMO;中位手术时间为 329.00(240.00, 407.75)min。

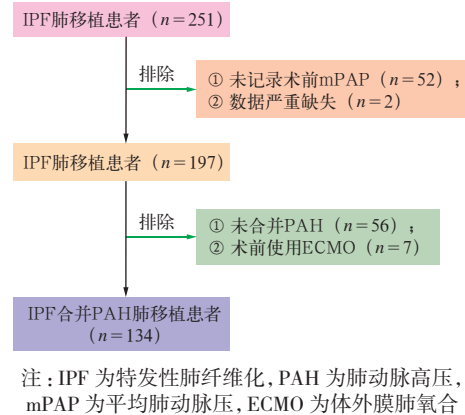


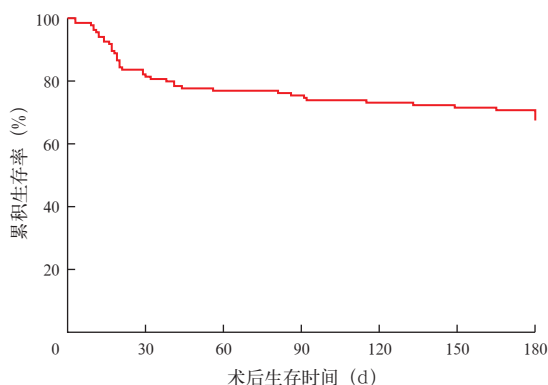
图 1 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后早期死亡危险因素分析研究对象纳入流程

表 1 134 例 IPF 合并 PAH 肺移植患者供体和受体的基本特征及手术信息

指标	数值	指标	数值	指标	数值
供体信息		高血压 [例(%)]		术前 SCr [μmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	59.5 (50.5, 68.5)
性别 [例(%)]		无	101 (75.4)	术前 NT-proBNP ≥ 300 ng/L [例(%)]	
男性	108 (80.6)	有	33 (24.6)	否	86 (64.2)
女性	26 (19.4)	糖尿病 [例(%)]		是	48 (35.8)
年龄 ≥ 35 岁 [例(%)]		无	91 (67.9)	术前 NYHA 心功能分级 [例(%)]	
否	49 (36.6)	有	43 (32.1)	I ~ II 级	88 (65.7)
是	85 (63.4)	术前是否使用激素 ^a [例(%)]		III ~ IV 级	46 (34.3)
机械通气时间 ≥ 10 d [例(%)]		未使用	52 (39.1)	手术信息	
否	108 (80.6)	使用	81 (60.9)	手术方式 [例(%)]	
是	26 (19.4)	术前 mPAP [mmHg, $M(Q_L, Q_U)$]	36 (30, 43)	单肺移植	73 (54.5)
冷缺血时间 [min, $M(Q_L, Q_U)$]	465.00 (369.25, 556.25)	术前右心功能 ^a [例(%)]		双肺移植	61 (45.5)
受体信息		正常	94 (72.9)	ECMO 方式 [例(%)]	
性别 [例(%)]		异常	35 (27.1)	未使用	18 (13.4)
男性	112 (83.6)	术前三尖瓣反流 ^a [例(%)]		VV-ECMO	70 (52.3)
女性	22 (16.4)	无	49 (37.7)	VA-ECMO	46 (34.3)
年龄 ≥ 65 岁 [例(%)]		轻中度	78 (60.0)	手术时间 [min, $M(Q_L, Q_U)$]	329.00 (240.00, 407.75)
否	95 (70.9)	重度	3 (2.3)	输血 [例(%)]	
是	39 (29.1)	术前左心功能 ^a [例(%)]		血浆: 红细胞 $< 1:2$	26 (19.4)
BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ [例(%)]		正常	103 (79.2)	血浆: 红细胞 $\geq 1:2$	81 (60.5)
否	125 (93.3)	异常	27 (20.8)	未输血	27 (20.1)
是	9 (6.7)	术前左房前后径 [mm, $M(Q_L, Q_U)$]	33.0 (30.0, 37.0)		
吸烟 [例(%)]		术前 LVEDD [mm, $M(Q_L, Q_U)$]	42.5 (40.0, 46.0)		
无	83 (61.9)				
有	51 (38.1)				

注: IPF 为特发性肺纤维化, PAH 为肺动脉高压, BMI 为体质指数, mPAP 为平均肺动脉压, LVEDD 为左室舒张期末内径, SCr 为血肌酐, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, NYHA 为纽约心脏病协会, ECMO 为体外膜肺氧合, VV-ECMO 为静脉-静脉 ECMO, VA-ECMO 为静脉-动脉 ECMO; 1 mmHg ≈ 0.133 kPa; a 代表部分数据有缺失, 采用 SPSS 回归评估法处理

2.2 术后早期累积生存情况分析(图 2):134 例 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后 180 d 累积死亡事件为 43, 根据 Kaplan-Meier 生存曲线评估术后 30、60、180 d 累积生存率分别为 81.3%、76.9%、67.4%。



注: IPF 为特发性肺纤维化, PAH 为肺动脉高压

图 2 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后 180 d Kaplan-Meier 生存曲线

2.3 单因素 Cox 比例风险回归分析(表 2):分析所有协变量与术后早期死亡的关系,结果显示,受体术前使用激素、mPAP ≥ 35 mmHg、NT-proBNP ≥ 300 ng/L、NYHA 心功能分级 III~IV 级是 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后早期死亡的主要危险因素(均 $P < 0.05$)。

2.4 多因素 Cox 比例风险回归分析(表 3):根据单因素 Cox 比例风险回归分析结果,将 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Cox 比例风险回归分析。因 NT-proBNP 与 NYHA 心功能分级均为心功能指标,故首先选择 NT-proBNP 进入多因素模型,如结果提示有统计学意义,则再用 NYHA 心功能分级替换 NT-proBNP 进入多因素模型,进行结果验证。结果显示,受体术前使用激素、NT-proBNP ≥ 300 ng/L、NYHA 心功能分级 III~IV 级可能是 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后早期死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

表 2 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后早期死亡危险因素的单因素 Cox 比例风险回归分析

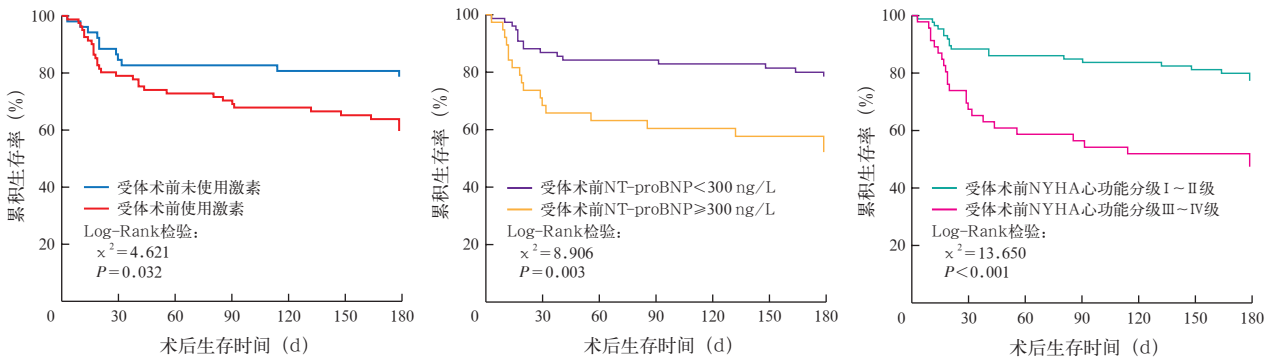
变量	HR (95%CI)	P 值	变量	HR (95%CI)	P 值
供体信息			术前左心功能: 异常比正常		
性别: 女性比男性	0.525 (0.206 ~ 1.333)	0.175	术前左房前后径	1.051 (0.970 ~ 1.139)	0.227
年龄: ≥ 35 岁比 < 35 岁	1.342 (0.709 ~ 2.541)	0.366	术前 LVEDD	1.034 (0.942 ~ 1.134)	0.482
机械通气时间: ≥ 10 d 比 < 10 d	1.132 (0.543 ~ 2.360)	0.741	术前 SCr	0.996 (0.978 ~ 1.013)	0.638
冷缺血时间	1.000 (0.998 ~ 1.001)	0.603	术前 NT-proBNP ≥ 300 ng/L 比 < 300 ng/L	2.411 (1.323 ~ 4.392)	0.004
受体信息			术前 NYHA 心功能分级 III ~ IV 级比 I ~ II 级		
性别: 男性比女性	2.225 (0.795 ~ 6.228)	0.128	手术方式: 双肺移植比单肺移植	0.848 (0.463 ~ 1.554)	0.593
年龄: ≥ 65 岁比 < 65 岁	0.867 (0.437 ~ 1.721)	0.684	ECMO 方式		0.051
BMI: ≥ 28 kg/m ² 比 < 28 kg/m ²	2.417 (0.948 ~ 6.161)	0.064	VV-ECMO 比未使用	0.691 (0.270 ~ 1.767)	0.440
吸烟: 有比无	1.024 (0.549 ~ 1.909)	0.940	VA-ECMO 比未使用	1.551 (0.625 ~ 3.847)	0.344
高血压: 有比无	0.945 (0.466 ~ 1.918)	0.876	手术时间	1.001 (0.999 ~ 1.004)	0.300
糖尿病: 有比无	0.947 (0.494 ~ 1.815)	0.869	输血比例		0.939
术前是否使用激素: 使用比未使用	2.079 (1.048 ~ 4.128)	0.036	血浆: 红细胞 $\geq 1:2$ 比 $< 1:2$	0.933 (0.437 ~ 1.992)	0.858
术前 mPAP: ≥ 35 mmHg 比 < 35 mmHg	2.136 (1.129 ~ 4.044)	0.020	未输血比血浆: 红细胞 $< 1:2$	0.842 (0.325 ~ 2.183)	0.724
术前右心功能: 异常比正常	1.754 (0.941 ~ 3.270)	0.077			
术前三尖瓣反流		0.516			
轻中度比无	1.450 (0.751 ~ 2.800)	0.269			
重度比无	1.779 (0.323 ~ 13.616)	0.579			

注: IPF 为特发性肺纤维化, PAH 为肺动脉高压, BMI 为体质量指数, mPAP 为平均肺动脉压, LVEDD 为左室舒张期末内径, SCr 为血肌酐, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, NYHA 为纽约心脏病协会, ECMO 为体外膜肺氧合, VV-ECMO 为静脉-静脉 ECMO, VA-ECMO 为静脉-动脉 ECMO, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间; 1 mmHg ≈ 0.133 kPa; 空白代表无此项

表 3 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后早期死亡危险因素的 Cox 比例风险回归分析

模型一		模型二	
变量	β 值 s_e χ^2 值 HR (95%CI) P 值	变量	β 值 s_e χ^2 值 HR (95%CI) P 值
受体术前是否使用激素: 使用比未使用	0.729 0.350 4.337 (1.044 ~ 4.114) 0.037	受体术前是否使用激素: 使用比未使用	0.741 0.350 4.485 (1.057 ~ 4.165) 0.034
受体术前 mPAP: ≥ 35 mmHg 比 < 35 mmHg	0.617 0.329 3.527 (0.937 ~ 3.532) 0.060	受体术前 mPAP: ≥ 35 mmHg 比 < 35 mmHg	0.520 0.333 2.442 (0.876 ~ 3.230) 0.118
受体术前 NT-proBNP: ≥ 300 ng/L 比 < 300 ng/L	0.809 0.309 6.849 (1.225 ~ 4.116) 0.009	受体术前 NYHA 心功能分级: III ~ IV 级比 I ~ II 级	1.019 0.315 10.485 (1.495 ~ 5.134) 0.001

注: IPF 为特发性肺纤维化, PAH 为肺动脉高压, mPAP 为平均肺动脉压, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, NYHA 为纽约心脏病协会, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间; 1 mmHg ≈ 0.133 kPa



注: IPF 为特发性肺纤维化, PAH 为肺动脉高压, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, NYHA 为纽约心脏病协会

图 3 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后 180 d Kaplan-Meier 生存曲线亚组分析

2.5 术后生存情况亚组分析(图 3;表 4):根据受体术前是否使用激素、NT-proBNP 及 NYHA 心功能分级分别绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。结果显示,术前使用激素的患者术后 180 d 累积生存率明显低于未使用激素者($P < 0.05$);术前 NT-proBNP $\geq 300\text{ ng/L}$ 的患者术后 180 d 累积生存率明显低于 $< 300\text{ ng/L}$ 的患者($P < 0.01$);术前 NYHA 心功能分级 III ~ IV 级的患者术后 180 d 累积生存率显著低于 I ~ II 级的患者($P < 0.01$)。

表 4 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后 180 d 累积生存率亚组分析

变量	分类	180 d 累积生存率 (%)	χ^2 值	P 值
受体术前是否使用激素	未使用	78.7	4.621	0.032
	使用	59.7		
受体术前 NT-proBNP	$< 300\text{ ng/L}$	76.3	8.906	0.003
	$\geq 300\text{ ng/L}$	51.7		
受体术前 NYHA 心功能分级	I ~ II 级	77.8	13.650	< 0.001
	III ~ IV 级	47.4		

注: IPF 为特发性肺纤维化, PAH 为肺动脉高压, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, NYHA 为纽约心脏病协会

3 讨论

IPF 为慢性进行性间质性肺病,是慢性肺病死亡的三大原因之一。PAH 是指右心导管测得的 mPAP 升高超过 25 mmHg 的血流动力学和病理生理状态, PAH 可以是独立的疾病,也可以是其他疾病的并发症^[10-11]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将并发于慢性肺病的 PAH 归为 III 组 PAH,即 PAH 与影响肺实质和低氧血症的慢性肺病有关^[12]。肺纤维化患者大多合并 PAH^[13],而大多数 IPF 合并 PAH 患者一般情况差,原因是肺脉管系统压力负荷增加,右心室代偿导致重塑、肥大、功能障碍,并最终导致右心衰竭和死亡^[14],肺移植可改善此类患者的临床转归。据文献报道, IPF 是肺移植手术的

二大适应证^[15]。许红阳等^[16]的研究显示, IPF 发病患者数占原发病总数的 60.5%,但目前有关 IPF 合并 PAH 肺移植患者的术后早期生存情况及相关危险因素尚不明确。

本研究对 134 例 IPF 合并 PAH 肺移植患者的围手术期相关资料进行了术后早期死亡危险因素分析,结果显示,患者术后半年累积生存率为 67.4%。另一项研究分析报道了 IPF 肺移植患者术后 1 年生存率为 68% ~ 80%^[17],表明 PAH 对 IPF 肺移植患者术后生存有一定影响。上述研究结果与 Amor 等^[9]的研究结果一致,而该研究结果显示, mPAP 每增加 1 mmHg , IPF 患者术后病死率增加 2.6 倍(95%CI 为 1.000 ~ 1.053)。本课题组前期研究结果也表明,术前 PAH 可影响 IPF 患者术后早期生存^[18-19]。此外,本研究 Cox 回归分析结果显示, IPF 合并 PAH 肺移植患者术前使用激素、生化指标 NT-proBNP $\geq 300\text{ ng/L}$ 及 NYHA 心功能分级 III ~ IV 级均为术后早期死亡的独立危险因素。

糖皮质激素是临床治疗 IPF 的常用药物,可有效控制局部的炎症反应,避免病情加重,但长期使用易引起耐药,导致全身多器官系统功能紊乱^[20-21],增加疾病治疗难度。在本研究中观察到,肺移植术前使用激素治疗的 IPF 合并 PAH 患者术后早期死亡风险明显增高,与 Arango Tomás 等^[22]报道的结果一致。上述结果提醒临床医师对于拟行肺移植的 IPF 患者应严格把握激素治疗指征,尽可能减少激素治疗,以提高患者术后早期生存率。

NT-proBNP 是重要的心脏功能标志物,常用于心力衰竭患者的筛查、疗效检测及预后评估^[23]。研究表明,血浆 NT-proBNP 水平与心力衰竭严重程度成正比,目前常以 NT-proBNP 是否超过 300 ng/L 作为判断患者是否发生心力衰竭的重要参考依据^[24]。

本研究显示, IPF 合并 PAH 患者如接受肺移植术前 NT-proBNP ≥ 300 ng/L, 术后早期生存率则下降。研究表明, NT-proBNP 可作为肺部疾病和左室功能正常的肺移植患者发生 PAH 的预测因子^[25]; 当 IPF 患者合并严重的 PAH 时, NT-proBNP 会升高^[26], 提示患者预后不佳。这表明 NT-proBNP 可作为预测此类患者肺移植术后早期死亡的指标之一。NYHA 心功能分级是心力衰竭风险分层的基础工具^[27]。术前 NYHA 心功能分级达到 III 级或以上表明患者处于相对危急状态。本研究 Cox 回归分析显示, 术前 NYHA 心功能分级 III ~ IV 级的 IPF 合并 PAH 肺移植患者术后早期死亡风险是 I ~ II 级患者的 3 倍。

综上所述, IPF 合并 PAH 肺移植患者术前使用激素、生化指标 NT-proBNP ≥ 300 ng/L 及 NYHA 心功能分级 III ~ IV 级是术后早期死亡的独立危险因素; 术前减少激素使用、改善心功能, 可提高此类患者术后早期生存率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Raghu G, Rochberg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (2): e3-19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- [2] King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (6): 1025-1032. DOI: 10.1164/ajrccm.164.6.2001056.
- [3] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (22): 2071-2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
- [4] King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (22): 2083-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
- [5] Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials [J]. *Respir Med*, 2016, 113: 74-79. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.
- [6] Yan W, Peng LY, Ban CJ, et al. Incidence and clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (7): 896-901. DOI: 10.4103/0366-6999.154284.
- [7] Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respiration*, 2008, 76 (3): 288-294. DOI: 10.1159/000114246.
- [8] Mosher CL, Weber JM, Frankel CW, et al. Risk factors for mortality in lung transplant recipients aged ≥ 65 years: a retrospective cohort study of 5,815 patients in the scientific registry of transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40 (1): 42-55. DOI: 10.1016/j.healun.2020.10.009.
- [9] Amor MS, Rosengarten D, Shitenberg D, et al. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: risk factors and outcome [J]. *Isr Med Assoc J*, 2020, 22 (12): 741-746.
- [10] Faure M, Valentin S, Zysman M, et al. Exercise hemodynamics in the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Respiration*, 2020, 99 (8): 678-685. DOI: 10.1159/000509144.
- [11] 吴金波, 刘民强, 黄东晓, 等. 体外膜氧合在双肺移植术中的应用 [J]. *中华器官移植杂志*, 2020, 41 (6): 337-340. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20190916-00353.
- [12] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (1 Suppl): S43-S54. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.012.
- [13] 张锋, 许红阳, 姜淑云, 等. 术前肺动脉舒张压对特发性肺纤维化患者双肺移植术后原发性移植物失功的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (5): 442-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.011.
- [14] Poor HD, Gergis R, Studer SM. World Health Organization group III pulmonary hypertension [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2012, 55 (2): 119-127. DOI: 10.1016/j.pcad.2012.08.003.
- [15] Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report: 2019; focus theme: donor and recipient size match [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38 (10): 1056-1066. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
- [16] 许红阳, 王大鹏, 姜淑云, 等. 肺移植治疗良性终末期肺病受者术后 1 年内生存的危险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (7): 832-837. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200729-00550.
- [17] Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, et al. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 139. DOI: 10.1186/1471-2466-14-139.
- [18] 朱艳红, 陈静瑜, 周敏, 等. 术前肺动脉高压对肺纤维化患者肺移植术后早期存活率的影响 [J]. *中华器官移植杂志*, 2009, 30 (12): 737-739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2009.12.008.
- [19] 李慧星, 谢于峰, 陈静瑜, 等. 影响特发性肺间质纤维化患者肺移植术后早期存活率的因素分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2014, 35 (11): 658-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.11.005.
- [20] Newton CA, Zhang D, Oldham JM, et al. Telomere length and use of immunosuppressive medications in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200 (3): 336-347. DOI: 10.1164/rccm.201809-16460C.
- [21] Majewski S, Lewandowska K, Martusewicz-Boros MM, et al. Diagnostic and treatment standards in idiopathic pulmonary fibrosis in the era of antifibrotic drugs in Poland: a real-world practice survey [J]. *Adv Respir Med*, 2019, 87 (6): 221-230. DOI: 10.5603/ARM.2019.0060.
- [22] Arango Tomás EA, Algar Algar FJ, Cerezo Madueño F, et al. Evolution and risk factors for early mortality after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: an experience of 20 years [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47 (9): 2656-2658. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.09.048.
- [23] Li JQ, Wang LK, Liu HQ, et al. Analysis of the value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and other parameters related to right heart function in detecting acute radiation-induced right heart injury [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (6): 6455-6466. DOI: 10.21037/apm-21-1014.
- [24] Cao ZP, Jia YQ, Zhu BL. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (8): 1820. DOI: 10.3390/ijms20081820.
- [25] Nowak J, Hudzik B, Niedziela J, et al. Role of pro-brain natriuretic peptide serum concentration in the detection of pulmonary hypertension in patients with end-stage lung diseases referred for lung transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50 (7): 2044-2047. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.02.149.
- [26] Zhu SJ, Zhou M, Wei D, et al. Risk analysis of perioperative death in lung transplant patients with severe idiopathic pulmonary hypertension [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51 (3): 875-879. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.024.
- [27] Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical implications of the New York Heart Association classification [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (23): e014240. DOI: 10.1161/JAHA.119.014240.

(收稿日期: 2022-05-23)

关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批的相关规定, 按照广告厂家的要求, 本刊刊登的新活素及血必净广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出, 故广告内容中“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”, “其它”未修改为“其他”, “成份”未修改为“成分”, 时间单位仍用汉字表示, 剂量单位“ml”未修改为“mL”。特此声明!