

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.001

结缔组织病并发间质性肺疾病风险的列线图预测模型构建<sup>\*</sup>崔天晓,崔挺,叶·叶尔丁其木克,米扎尼也古丽·卡哈尔,周晓娟,龚翠婷,张继云<sup>△</sup>

新疆医科大学第二附属医院风湿免疫科,新疆乌鲁木齐 830029

**摘要:**目的 分析结缔组织病(CTD)并发间质性肺疾病(ILD)的风险,构建 CTD 患者并发 ILD 风险的预测模型,为此类患者的预防及早期干预提供依据。方法 选取 2018 年 1 月至 2024 年 1 月在该院住院的 208 例患者作为研究对象,根据是否并发 ILD 将患者分为 CTD 组(82 例)和 CTD-ILD 组(126 例)。收集所有患者的人口学信息、实验室检查结果及其他相关数据。根据多因素 Logistic 回归分析结果构建预测 CTD 患者并发 ILD 风险的列线图模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析列线图模型的预测效能。结果 CTD-ILD 组中性粒细胞计数、单核细胞计数、白细胞计数、白细胞介素-6 水平、纤维蛋白原水平、铁蛋白水平、D-二聚体水平、中性粒细胞计数/(淋巴细胞计数×血小板计数)、AISI(AISI 为中性粒细胞计数×血小板计数×单核细胞计数/淋巴细胞计数)、(白细胞计数-中性粒细胞计数)/淋巴细胞计数水平均高于 CTD 组,年龄大于 CTD 组,25 羟维生素 D、清蛋白水平及男性占比均低于 CTD 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、D-二聚体、铁蛋白、AISI 水平升高是 CTD 患者并发 ILD 的独立危险因素( $P<0.05$ )。基于多因素 Logistic 回归分析的 4 个危险因素构建 CTD 患者并发 ILD 风险预测线性模型,ROC 曲线下面积为 0.831(95%CI:0.777~0.886),灵敏度为 67.5%,特异度为 89.0%,预测模型判别良好。标定曲线与理想曲线重叠,临床决策曲线显示该模型具有一定的临床应用价值。结论 CTD 患者并发 ILD 的独立影响因素为年龄、D-二聚体、铁蛋白、AISI,并且上述指标是 CTD 患者并发 ILD 的预测因子,上述指标所构建的预测模型可为预测 CTD 患者并发 ILD 的危险概率提供一种新的、方便的、快速的方法,可指导临床早期干预。

**关键词:**结缔组织病; 间质性肺疾病; 影响因素; 列线图; 预测模型

中图法分类号:R593.2;R563.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)15-2145-06

Construction of a nomogram prediction model for the risk of connective tissue disease with interstitial lung disease<sup>\*</sup>CUI Tianxiao, CUI Ting, YE Erding Qimuke, MIZANIYAGLI Kahar, ZHOU Xiaojuan, GONG Cuiting, ZHANG Jiyun<sup>△</sup>

Department of Rheumatology and Immunology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830029, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the risk of connective tissue disease (CTD) complicated with interstitial lung disease (ILD), and construct a prediction model for the risk of ILD in CTD patients, so as to provide a basis for the prevention and early intervention of these patients. **Methods** A total of 208 patients hospitalized in this hospital from January 2018 to January 2024 were selected as the research objects. According to whether ILD occurred, the patients were divided into CTD group (82 cases) and CTD-ILD group (126 cases). Demographic information, laboratory test results and other relevant data of all patients were collected. According to the results of multivariate Logistic regression analysis, a nomogram model was constructed to predict the risk of ILD in CTD patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficiency of the nomogram model. **Results** CTD-ILD group of neutrophil count, mononuclear cell count, white blood cell count, level of interleukin-6, fibrinogen level, ferritin level, D-dimer level, neutrophil count/(lymphocyte count×platelet count), AISI (AISI was neutrophil count×platelet count×monocyte count/lymphocyte count) and (white blood cell count - neutrophil count)/lymphocyte count in the CTD group were higher than those in the CTD group, the age were older than CTD group, while the levels of 25-hydroxyvitamin D, albumin and the proportion of males in the CTD group were lower than those in the CTD group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(82360858)。作者简介:崔天晓,女,医师,主要从事结缔组织病方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:jiyunz@sina.com。

age, elevated levels of D-dimer, ferritin and AISI were independent risk factors for ILD in CTD patients ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve was 0.831 (95%CI: 0.777—0.886), the sensitivity was 67.5%, and the specificity was 89.0%. The prediction model showed good discrimination. The calibration curve overlapped with the ideal curve, and the clinical decision curve showed that the model had certain clinical application value. **Conclusion** The independent influencing factors of ILD in patients with CTD are age, D-dimer, ferritin and AISI, and the above indicators are the predictors of ILD in patients with CTD. The prediction model constructed by the above indicators can provide a new, convenient and rapid method for predicting the risk probability of ILD in patients with CTD, which can guide early clinical intervention.

**Key words:** connective tissue disease; interstitial lung disease; influencing factor; nomogram; prediction model

结缔组织病(CTD)被定义为以自身免疫介导的器官损伤和循环自身抗体为特征的慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>。间质性肺疾病(ILD)可由不同病因引起,具体病理过程不明确,但其最终过程可归因于肺的进行性纤维化<sup>[2]</sup>。CTD-ILD 占 ILD 总人数的 67%,其中 ILD 发病率在系统性硬化症患者中最高,其次为皮肌炎、干燥综合征和类风湿关节炎(RA),具有较高的发病率和病死率<sup>[3]</sup>,死亡患者占 CTD 总死亡人数的 40%,CTD-ILD 较单纯 CTD 生存期缩短 2 年<sup>[4]</sup>。ILD 范围增加 10%或以上的患者疾病进展风险明显增加<sup>[5]</sup>,其患病症状均可表现为肺功能下降、呼吸系统症状恶化,但是其发病机制复杂,临床预后差,给患者日常生活、诊断和治疗过程及经济支出带来极大挑战,美国胸科协会、欧洲呼吸协会、日本呼吸协会、拉丁美洲胸科协会建议对新发现的无明显原因的 CTD 进行血清学检测以识别或排除 ILD 患者<sup>[6]</sup>。目前国内对 CTD-ILD 相关因素和预测模型的研究较少。如果能在疾病早期就筛查出容易并发 ILD 的 CTD 高危患者,并针对此类患者进行早期预防及诊断和治疗,对改善临床预后及降低死亡风险有临床意义。目前有研究发现,年龄、血清铁蛋白、25 羟维生素 D 水平异常等可能是 CTD-ILD 发生的独立危险因素<sup>[7-9]</sup>,国内外有研究也强调了炎症反应过程在 ILD 病理改变中的重要价值<sup>[10-11]</sup>,而其他反映凝血功能的指标在 CTD-ILD 中的研究较少。因此,本研究分析 CTD 患者的临床资料,探讨其并发 ILD 的独立影响因素,构建预测 CTD 患者并发 ILD 风险的列线图模型并验证模型的预测效果,以期临床早期预防和降低 CTD 患者并发 ILD 提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 1 月至 2024 年 1 月本院门诊及病房收治的 208 例患者作为研究对象,将 82 例 CTD 患者作为 CTD 组,126 例 CTD-ILD 患者作为 CTD-ILD 组。纳入标准:(1)纳入的 CTD 患者符合相关分类及诊断标准;(2)ILD 根据高分辨率 CT 表现进行分期。排除标准:合并因肿瘤、严重感染、妊娠期女性、药物、慢性阻塞性肺疾病等引起的继发性肺疾病。所有患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2022A081)。

**1.2 研究方法** 收集所有患者入院后即刻一般资料及中性粒细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、血红蛋白、白细胞计数、红细胞计数、清蛋白、白细胞介素(IL)-6、D-二聚体、铁蛋白、纤维蛋白原、25 羟维生素 D 等结果。根据血常规结果计算纤维蛋白原/清蛋白(FAR)、中性粒细胞计数/(淋巴细胞计数×血小板计数)(NLPR)、AISI(AISI 为中性粒细胞计数×血小板计数×单核细胞计数/淋巴细胞计数)、(白细胞计数—中性粒细胞计数)/淋巴细胞计数(dNLR)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析 CTD 患者并发 ILD 的危险因素。采用全局法进行变量筛选。使用 R4.2.2 绘制列线图对模型进行可视化展示,采用校准曲线、受试者工作特征(ROC)曲线、决策曲线对模型进行评价。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料比较** 本研究共纳入 208 例患者,其中 CTD 组 82 例(39.42%),平均年龄( $54.46 \pm 13.84$ )岁;CTD-ILD 组 126 例(60.58%),平均年龄( $63.01 \pm 14.51$ )岁。与 CTD 组比较,CTD-ILD 组淋巴细胞计数、血小板计数、红细胞计数、血红蛋白水平、体质量指数(BMI)比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。CTD-ILD 组中性粒细胞计数、单核细胞计数、白细胞计数、D-二聚体水平、IL-6 水平、纤维蛋白原水平、铁蛋白水平、NLPR、AISI、dNLR、FAR 均高于 CTD 组,年龄大于 CTD 组,25 羟维生素 D、清蛋白水平及男性占比均低于 CTD 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 CTD 患者并发 ILD 的危险因素分析** 采用逐步回归分析法将表 1 中差异有统计学意义的变量进行筛选,选出独立危险因素。以 CTD 患者并发 ILD (发生=1,未发生=0)作为因变量,以年龄(原值输

入)、D-二聚体(原值输入)、铁蛋白(原值输入)、NLPR(原值输入)、AISI(原值输入)、dNLR(原值输入)、纤维蛋白原(原值输入)作为自变量进行多因素 Logistic

回归分析,结果显示,年龄、D-二聚体、铁蛋白、AISI 水平升高为 CTD 患者并发 ILD 的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较[ $\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$  或  $M(P_{25},P_{75})$ ]

| 组别                             | <i>n</i> | 年龄<br>(岁)         | 男性        | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 中性粒细胞计数<br>( $\times 10^9$ /L) | 单核细胞计数<br>( $\times 10^9$ /L) |
|--------------------------------|----------|-------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| CTD 组                          | 82       | 54.46 $\pm$ 13.84 | 50(60.98) | 22.03 $\pm$ 2.95            | 3.18 $\pm$ 1.32                | 0.42 $\pm$ 0.18               |
| CTD-ILD 组                      | 126      | 63.01 $\pm$ 14.51 | 35(27.78) | 22.11 $\pm$ 3.00            | 6.15 $\pm$ 3.33                | 0.58 $\pm$ 0.40               |
| <i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i> |          | −4.167            | 24.633    | −0.137                      | −8.748                         | −3.831                        |
| <i>P</i>                       |          | <0.001            | <0.001    | 0.892                       | <0.001                         | <0.001                        |

| 组别                             | <i>n</i> | 淋巴细胞计数<br>( $\times 10^9$ /L) | 血小板计数<br>( $\times 10^9$ /L) | 血红蛋白<br>(g/L)      | 白细胞计数<br>( $\times 10^9$ /L) | 红细胞计数<br>( $\times 10^{12}$ /L) |
|--------------------------------|----------|-------------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------|
| CTD 组                          | 82       | 1.47 $\pm$ 0.60               | 215.14 $\pm$ 68.54           | 124.19 $\pm$ 17.73 | 5.23 $\pm$ 1.55              | 4.17 $\pm$ 0.60                 |
| CTD-ILD 组                      | 126      | 1.63 $\pm$ 0.93               | 233.10 $\pm$ 82.60           | 126.64 $\pm$ 20.34 | 8.39 $\pm$ 3.78              | 4.21 $\pm$ 0.72                 |
| <i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i> |          | −1.454                        | −1.681                       | −0.907             | −8.190                       | −0.423                          |
| <i>P</i>                       |          | 0.148                         | 0.094                        | 0.365              | <0.001                       | 0.672                           |

| 组别                             | <i>n</i> | 清蛋白(g/L)         | IL-6(ng/L)        | 纤维蛋白原(g/L)      | D-二聚体(mg/L)     | 铁蛋白(ng/mL)            |
|--------------------------------|----------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| CTD 组                          | 82       | 40.12 $\pm$ 3.95 | 5.12(2.30,11.20)  | 2.82(2.23,3.66) | 0.32(0.20,0.65) | 99.65(41.25,196.50)   |
| CTD-ILD 组                      | 126      | 36.29 $\pm$ 6.72 | 15.47(7.22,33.33) | 3.46(2.79,4.74) | 0.99(0.45,2.59) | 216.00(118.00,369.40) |
| <i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i> |          | 5.083            | −5.146            | −4.076          | −5.815          | −5.557                |
| <i>P</i>                       |          | <0.001           | <0.001            | <0.001          | <0.001          | <0.001                |

| 组别                             | <i>n</i> | 25 羟维生素 D(ng/mL) | FAR             | NLPR            | AISI                  | dNLR            |
|--------------------------------|----------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| CTD 组                          | 82       | 19.12 $\pm$ 6.99 | 0.07(0.05,0.08) | 0.01(0.01,0.02) | 151.10(97.00,289.76)  | 1.36(1.25,1.55) |
| CTD-ILD 组                      | 126      | 15.53 $\pm$ 5.43 | 0.10(0.07,0.14) | 0.02(0.01,0.03) | 400.75(201.44,878.04) | 1.47(1.29,1.69) |
| <i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i> |          | 4.047            | −5.173          | −4.179          | −6.084                | −1.776          |
| <i>P</i>                       |          | <0.001           | <0.001          | <0.001          | <0.001                | <0.001          |

| 表 2 CTD 患者并发 ILD 的多因素 Logistic 回归分析 |         |           |                      |          |                            |
|-------------------------------------|---------|-----------|----------------------|----------|----------------------------|
| 项目                                  | $\beta$ | <i>SE</i> | <i>Wald</i> $\chi^2$ | <i>P</i> | <i>OR</i> (95% <i>CI</i> ) |
| 常数                                  | −4.259  | 1.010     | 17.786               | <0.001   | —                          |
| 年龄                                  | 0.031   | 0.014     | 4.675                | 0.031    | 1.031(1.003~1.061)         |
| D-二聚体                               | 0.720   | 0.214     | 11.282               | 0.001    | 2.054(1.350~3.127)         |
| 铁蛋白                                 | 0.003   | 0.001     | 9.013                | 0.003    | 1.003(1.001~1.005)         |
| NLPR                                | 0.210   | 0.037     | 2.355                | 0.125    | 1.234(0.944~1.612)         |
| AISI                                | 0.003   | 0.001     | 17.817               | <0.001   | 1.003(1.002~1.005)         |
| dNLR                                | −0.194  | 0.174     | 1.236                | 0.266    | 0.824(0.585~1.159)         |
| 纤维蛋白原                               | 0.041   | 0.087     | 0.226                | 0.635    | 1.042(0.879~1.235)         |

注：—表示无数据。

**2.3 Nomogram 预测模型构建与绩效评价** 根据多因素 Logistic 回归分析结果,以 CTD-ILD 患者作为阳性样本,以 CTD 患者作为阴性样本,采用 R4.2.2 绘制 CTD 患者并发 ILD 风险的列线模型,该模型综合了多项预测指标,并通过刻度线将数据可视化呈现,从而可以预测 CTD 患者并发 ILD 的概率。通过将不同变量进行相加得到总分,并通过总分线在列线

图底部的预测线上得到相应的预测风险值(图 1)。分别计算年龄、D-二聚体、铁蛋白、AISI 4 项指标的各自得分,然后将上述指标求和,最后对比总分数线。在图 1 中若该患者总分越高,对应 CTD 患者并发 ILD 的风险值越高。同时绘制 ROC 曲线,模型的曲线下面积(AUC)为 0.831(95%*CI*:0.777~0.886),利用约登指数计算其灵敏度及特异度,结果显示,该模型的灵敏度为 67.5%,特异度为 89.0%,通过 Bootstrap 重抽样法进行 1 000 次内部重抽样,绘制校准曲线并计算均方误差(MSE)值,以评估模型的校准度。横坐标是预测模型对 CTD 患者并发 ILD 的可能性,纵坐标是 CTD 患者实际并发 ILD 的发生率。结果显示,校准曲线和理想曲线未见明显分离,MSE 为 0.033,该列线图的模型校准度良好,见图 2。决策曲线结果显示,如果患者的阈值概率>20%,则使用此列线图预测 CTD 患者并发 ILD 的发病风险是有益的。与年龄、D-二聚体、铁蛋白、AISI 单项指标比较,列线图模型预测 CTD 患者并发 ILD 的风险具有更好的临床净获益,见图 3。

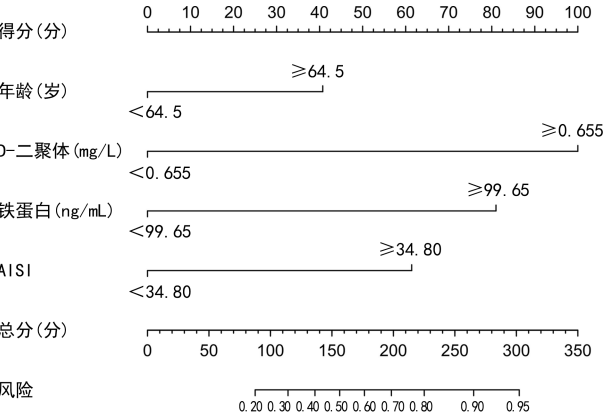


图 1 CTD 患者并发 ILD 的列线图预测模型

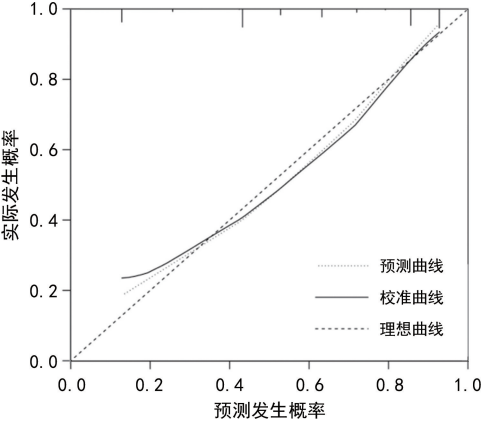


图 2 列线图模型的校准曲线

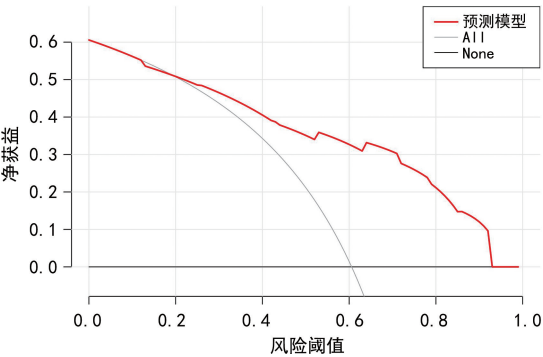


图 3 列线图模型预测决策曲线

3 讨 论

CTD-ILD 是由于自身免疫系统功能紊乱累及肺间质导致肺肺炎、肺组织结构破坏、肺纤维化为变化的异质性疾病<sup>[12]</sup>,但对其 ILD 的发病机制尚无明确说明,预后较差。一方面疾病进展初期多隐匿性发病,临床症状无明显特异性,而且没有早期预警相关标志物及指标,直至疾病晚期出现明显的呼吸系统症状才会引起重视,但是至今为止没有可逆转 ILD 的治疗手段,最终这些患者因呼吸衰竭而死亡,预后较差<sup>[13]</sup>,从而给全球卫生资源带来负担。因此,早期、快速、准确识别 CTD 患者并发 ILD 的相关危险因素,并及时对导致 CTD 患者并发 ILD 的危险因素进行有效干预,对改善 CTD 患者并发 ILD 的临床疗效及预后具有重要意义。作为一种新的生物标志物,近年来

NLPR、dNLPR、AISI 及铁蛋白被多个学科用来诊断、评估疾病活动性及预后等,在恶性肿瘤、心血管疾病、慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病有较好的临床应用价值<sup>[14-15]</sup>。本研究纳入外周血细胞及衍生参数在 CTD 并发 ILD 中进行研究,进一步筛选出有意义的临床指标,为 CTD 并发 ILD 的临床诊断和治疗过程提供理论依据,避免了更多 CTD 患者向肺部疾病进展甚至死亡。

持续肺间质损害导致肺泡Ⅱ型细胞功能障碍,激发许多下游促纤维化通路,包括炎症级联反应,可促进肺成纤维细胞增殖、激活,最终导致肺组织异常重构及修复<sup>[1-2]</sup>。在 CTD 并发 ILD 中,炎症调节通路失调是主要的罪魁祸首。肺间质细胞受损后可诱导粒细胞和单核细胞黏附,并释放如 IL-6、铁蛋白等促炎性细胞因子,进而诱导急性期蛋白质合成,与此同时抑制清蛋白合成<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,CTD-ILD 组患者 IL-6、铁蛋白水平平均高于 CTD 组,并且铁蛋白高水平 CTD 患者并发 ILD 的风险是较低水平患者的 1.003 倍,进而分析得出铁蛋白水平升高是 CTD 患者并发 ILD 的独立危险因素。赵婷等<sup>[8]</sup>研究发现 CTD-ILD 组患者铁蛋白水平明显高于无 ILD 组患者,铁蛋白 $\geq 303.25$  ng/mL 的 CTD 患者易向 ILD 进展。目前认为其机制可能是肺间质在受到炎症刺激后诱导巨噬细胞系统发生活化,通过释放细胞因子促进铁蛋白的合成,从而加快肺间质早期病变过程,使 CTD 患者的肺间质严重受损,ILD 发生风险增加<sup>[17]</sup>。李子锋等<sup>[18]</sup>报道 CTD 并发 ILD 患者 IL-6 水平在血清中呈高表达,这与本研究结果一致。MA 等<sup>[19]</sup>在研究中发现 IL-6 水平与动脉血氧分压/吸入氧浓度比值( $r = -0.463, P < 0.001$ )、预测用力肺活量百分比( $r = -0.362, P < 0.05$ )均呈负相关。另外有研究报道 IL-6 通过正反馈在肺间质的炎症和纤维化阶段均发挥重要作用<sup>[20]</sup>。

有证据表明,除促炎性细胞因子外,促凝血信号也有助于肺部炎症和纤维化形成,在纤维增殖性肺病患者的肺中存在凝血级联激活,凝血酶水平可超过其生理水平的 100 倍<sup>[21]</sup>。CTD-ILD 组患者 D-二聚体水平明显高于 CTD 组患者,本研究验证了上述研究结果,并且在排除其他影响因素后,D-二聚体水平升高仍然是 CTD 患者并发 ILD 的独立危险因素,而且 D-二聚体水平与 ILD 的发生风险呈正相关,其 OR 值为 2.054(95%CI:1.350~3.127)。因此本研究推测 D-二聚体水平升高可能是 CTD 相关 ILD 患者疾病的潜在危险因素。

曾飘琪等<sup>[14]</sup>对 110 例 RA 患者进行分析发现,不同严重程度的 RA 患者 AISI 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),并且其与 RA 患者疾病活动度评分呈正相关( $P < 0.05$ )。目前还少有研究报道 CTD-ILD 与 AISI 的关系。本研究检测了 CTD-ILD 患者 NL-

PR、dNLR 及 AISI 等指标,单因素分析结果显示,CTD-ILD 组 AISI 水平高于 CTD 组。最后通过多因素 Logistic 回归分析,最终筛选出 AISI 水平升高为 CTD-ILD 发生的独立危险因素,相对于其他单因素血常规指标,AISI 整合了中性粒细胞计数、血小板计数、单核细胞计数及淋巴细胞计数 4 项指标,更能反映全身炎症反应,其或许可作为 CTD 并发 ILD 新的血清学生物标志物。

目前有研究认为,随着年龄增长,可降低肺的再生能力,会增加老年人对肺部相关疾病发生和进展的易感性,肺组织也会发生生理改变,肺组织的再生能力下降,导致肺功能恶化<sup>[22]</sup>。老年是 CTD 的一项重要危险因素,国外研究学者 LAI 等<sup>[23]</sup>研究发现,CTD-ILD 患者平均年龄大于无 ILD 的 CTD 患者,提示 CTD-ILD 与高龄有关。本研究同样发现,CTD-ILD 组患者年龄明显大于 CTD 组,并且年龄增长为 CTD 患者并发 ILD 的独立危险因素。维生素 D 水平随着年龄增长而下降,每 10 年其水平下降 13% 左右<sup>[24]</sup>。随着维生素 D 水平降低,机体抗炎能力减弱,进而导致免疫系统过度激活,免疫细胞可攻击正常肺组织,最后导致成纤维细胞形成。林烨<sup>[9]</sup>通过对 80 例 CTD 患者进行研究发现,CTD-ILD 患者血清 25 羟维生素 D 水平明显低于无 ILD 的 CTD 患者。本研究结果显示,CTD 组和 CTD-ILD 组 25 羟维生素 D 水平均低于正常水平,且 CTD-ILD 组 25 羟维生素 D 水平较 CTD 组明显缺乏。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、D-二聚体、铁蛋白、AISI 水平升高是 CTD 患者并发 ILD 的独立危险因素。将上述独立危险因素用 R4. 2. 2 绘制列线图后,将数据可视化呈现,可以直观分析出每项危险因素在不同水平对于 CTD 患者并发 ILD 的风险。本研究进一步通过区分度、校准度来评估列线图模型的性能,区分度评估通过绘制 ROC 曲线并计算 AUC,结果显示,该模型具有良好的区分度( $AUC=0.831,95\%CI:0.777\sim0.886$ )。通过 Bootstrap 重抽样法进行 1 000 次内部重抽样,预测模型具有良好的区分能力,结果显示,校准曲线和理想曲线未见明显分离,MSE 为 0.033,提示模型的预测能力及拟合能力较强。该模型提示,对于年龄较大、凝血功能异常、铁蛋白及 AISI 水平较高的 CTD 患者尽早采取措施,能降低并发 ILD 的风险。

本研究存在一定的局限性,纳入样本量有限,并且为单中心研究。此外,本研究期间血液学指标是变化的,但是本研究没有动态比较研究指标。因此,在未来研究中可以在扩大样本量的基础上进一步探讨年龄、D-二聚体、铁蛋白、AISI 水平与 CTD-ILD 之间的关系,同时反复交叉验证,可以进一步完善风险预测模型,为临床诊断和治疗提供更准确的临床数据。

综上所述,本研究通过对 CTD 患者进行研究发现,年龄、D-二聚体、铁蛋白、AISI 水平升高是 CTD 患者并发 ILD 的危险因素,并且与年龄、D-二聚体、铁蛋白、AISI 水平紧密相关的预测模型具有较高的预测能力,可以评估 CTD 患者罹患 ILD 的风险,有助于识别并阻止并发症进展。

## 参考文献

- [1] TENGAN F M, ABDALA E, NASCIMENTO M, et al. Prevalence of hepatitis B in people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 587.
- [2] JEGANATHAN N, SATHANANTHAN M. Connective tissue disease-related interstitial lung disease: prevalence, patterns, predictors, prognosis, and treatment[J]. Lung, 2020, 198(5): 735-759.
- [3] LEE C T, STREK M E. The other connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: sjogren's syndrome, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus[J]. Curr Opin Pulm Med, 2021, 27(5): 388-395.
- [4] JU C, LIAN Q, CHEN A, et al. Outcomes after lung transplantation among Chinese patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a retrospective cohort study[J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(9): 1666-1673.
- [5] KANG M, MARTS L, KEMPKER J A, et al. Minimal clinically important difference in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Breathe (Sheff), 2021, 17(2): 200345.
- [6] YOO H, HINO T, HWANG J, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): evolving concept of CT findings, pathology and management[J]. Eur J Radiol Open, 2021, 9: 100419.
- [7] MATHAI S C, DANOFF S K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. BMJ, 2016, 352: 6819.
- [8] 赵婷, 王玉舜, 张少军, 等. 结缔组织病相关间质性肺病发生疾病进展的危险因素及血清铁蛋白对其预测价值[J]. 中外医学研究, 2022, 20(14): 8-12.
- [9] 林烨. 血清 25-羟维生素 D 水平变化在结缔组织病合并肺间质病变患者中的临床意义[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(26): 139-140.
- [10] 王一茜, 张少康, 赵德安. 中性粒细胞胞外陷阱在风湿免疫性疾病中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(7): 696-700.
- [11] FOUSERT E, TOES R A, DESAI J. Neutrophil extracellular traps (NETs) take the central stage in driving autoimmune responses[J]. Cells, 2020, 9(4): 915.
- [12] JIWRAJKA N, LOIZIDIS G, PATTERSON K C, et al. Identification and prognosis of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features[J]. J Clin Rheumatol, 2022, 28(5): 257-264.

者严重程度的相关性研究[J]. 当代医学, 2021, 27(21): 89-91.

[4] 李胜胜, 刘雪娇, 张德云, 等. 胶质瘤患者 NLR、PLR、纤维蛋白原、PDW 与临床病理分级的相关性研究[J]. 局解手术学杂志, 2019, 28(5): 383-386.

[5] 胡晓兰, 蒋廷旺, 殷彝. 心肌损伤标志物阳性患者中心肌标志物、白细胞计数与血小板分布宽度联合检测的诊断价值研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(1): 16-19.

[6] 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 272-284.

[7] 胡亚娟, 杜艳华, 罗运春. 血小板/淋巴细胞比值对急性心肌梗死合并 2 型糖尿病患者住院期间的死亡预测价值[J]. 河北医药, 2019, 41(7): 994-997.

[8] 朱悦, 孙耕耘. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及血小板相关指标与 OSAS 患者严重程度的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2019, 19(3): 347-350.

[9] 范广慈. 血清松驰素在急性心肌梗死的发病和预后中的诊断价值[D]. 济南: 山东大学, 2015.

[10] 谭倩, 段雨函, 熊青峰. 外周血 GRK2 和 PLR 对患者急性心肌梗死后心力衰竭及预后的预警价值分析[J]. 岭南心血管病杂志, 2021, 27(6): 677-682.

[11] 郝增光, 韩兆帅, 葛慧敏. 血小板与淋巴细胞比值评估合并多支血管病变的急性心肌梗死患者预后的价值[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(2): 150-154.

[12] 兰雯, 倪承祉, 李鹏, 等. 血小板淋巴细胞比值(PLR)联合 PCT 对急性心肌梗死患者住院病死率的预测价值[J]. 中

国保健营养, 2019, 29(28): 276-277.

[13] KUMAR N, KUMAR H, KUMAR V, et al. A study of serum uric acid level as prognostic indicator in acute myocardial infarction[J]. J Assoc Physicians India, 2020, 68(2): 31-34.

[14] 高柳冰, 杨荣志, 高艳华, 等. PLT、LC、PDW、P-LCR 及 PLR 在不同严重程度类风湿关节炎患者中的表达及临床意义[J]. 中国医学创新, 2020, 17(34): 14-18.

[15] 李雪莉, 王燕姣, 严金川, 等. RDW 和 PLR 对急性心肌梗死病人住院期间发生心血管不良事件的预测价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(3): 524-528.

[16] 佟铁壁. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与青年冠心病患者冠状动脉病变严重程度的相关性研究[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2020, 27(3): 48-50.

[17] LUO T, MEMG X. Study on the correlation between the clinical-pathological classification of rheumatic mitral valve damage and surgical strategy in China[J]. Structural Heart, 2020, 4(1): 182-184.

[18] 李洋, 魏钟海, 康丽娜, 等. 血小板/淋巴细胞计数比与急性前壁心肌梗死患者心肌灌注及院内主要不良心脏事件的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(11): 1132-1137.

[19] 陈实, 李承红. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(15): 2239-2240.

(收稿日期: 2023-12-24 修回日期: 2024-03-21)

(上接第 2149 页)

[13] SHAO T, SHI X D, YANG S P, et al. Interstitial lung disease in connective tissue disease: a common lesion with heterogeneous mechanisms and treatment considerations [J]. Front Immunol, 2021, 12: 684699.

[14] 曾飘琪, 刘巧庆, 陶雨菊. 血细胞衍生参数与类风湿关节炎的相关性研究[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(1): 53-58.

[15] 赵华, 李龙. 外周血细胞参数在特发性肺纤维化预后预测中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(35): 109-112.

[16] 林进. 原发性干燥综合征相关肺间质病变的诊治进展[J]. 浙江医学, 2023, 45(22): 2353-2356.

[17] WANG X D, ZHANG C H, ZOU N, et al. Lipocalin-2 silencing suppresses inflammation and oxidative stress of acute respiratory distress syndrome by ferroptosis via inhibition of MAPK/ERK pathway in neonatal mice[J]. Bioengineered, 2022, 13(1): 508-520.

[18] 李子锋, 尹龙, 侯晓强, 等. 结缔组织病合并间质性肺疾病风险预测模型的构建[J]. 巴楚医学, 2023, 6(2): 25-30.

[19] MA C, MENG K, SHI S, et al. Clinical significance of interleukin-6, total bilirubin, CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells counts in the acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a cross-sectional study[J].

Eur J Med Res, 2023, 28(1): 393.

[20] SEVILLA J P, MEMON A, HINCHCLIFF M. Correction; learnings from clinical trials in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Arthritis Res Ther, 2023, 25(1): 132.

[21] LUDWICKA-BRADLEY A, SILVER R M, BOGATKEVICH G S. Coagulation and autoimmunity in scleroderma interstitial lung disease[J]. Semin Arthritis Rheum, 2011, 41(2): 212-222.

[22] KIM Y, YANG H I, KIM K S. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14509.

[23] LAI N L, JIA W, WANG X, et al. Risk factors and changes of peripheral NK and T cells in pulmonary interstitial fibrosis of patients with rheumatoid arthritis[J]. Can Respir J, 2019, 2019: 7262065.

[24] CHALCRAFT J R, CARDINAL L M, WECHSLER P J, et al. Vitamin D synthesis following a single bout of sun exposure in older and younger men and women[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2237.

(收稿日期: 2023-12-10 修回日期: 2024-05-10)