

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2023.02.008

引用格式: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.

结缔组织病合并间质性肺疾病风险预测模型的构建

李子锋 尹龙 侯晓强 常彩云 雷云宏

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]中医科,湖北宜昌 443003)

摘要:目的:探讨结缔组织病(CTD)合并间质性肺疾病(ILD)的危险因素并建立预测模型。方法:收集2021年1月—2021年6月宜昌市中心人民医院风湿免疫科收治的42名CTD-ILD患者与60名CTD患者的相关资料,比较两组的一般资料、临床症状与实验室指标,采用Logistic回归分析建立预测模型与列线图,并根据受试者工作特征曲线(ROC)验证模型拟合效果。结果:单因素分析结果显示,两组吸烟、病程、雷诺现象、类风湿因子与白介素-6(IL-6)比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素二元Logistic回归模型分析发现,吸烟、病程增加与IL-6升高是并发ILD的危险因素。预测模型为: $\text{logit}(p)=\ln(p/1-p)=-3.874+1.879\times\text{吸烟}+0.372\times\text{病程}+0.05\times\text{IL-6}$,ROC曲线分析该模型的曲线下面积为0.896。结论:吸烟、病程延长及IL-6升高是CTD并发ILD的危险因素,根据其构建的风险预测模型具有良好的预测效果。

关键词:结缔组织病; 间质性肺病; 危险因素; 预测模型

中图分类号: R563

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2023)02-0025-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Construction of a Risk Prediction Model for Connective Tissue Disease Complicated with Interstitial Lung Disease

Li Zifeng Yin Long Hou Xiaoqiang Chang Caiyun Lei Yunhong

(Department of Traditional Chinese Medicine, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract Objective: To explore the risk factors of connective tissue disease (CTD) complicated with interstitial lung disease (ILD), and establish the prediction model. **Methods:** There were 42 patients diagnosed with CTD-ILD and 60 patients diagnosed with CTD admitted to Yichang Central People's Hospital from January 2021 to June 2021 were retrospectively analyzed. The general data, clinical symptoms and laboratory indicators of the two groups were compared. The predictive model and nomogram were established on the basis of Logistic regression analysis. The model fitting effect was verified using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The results of univariate analysis suggested that there were statistically significant differences in smoking, disease duration, reynolds phenomenon, rheumatoid factor and interleukin-6 (IL-6) between the two groups (all $P<0.05$). Multivariate binary Logistic regression analysis indicated that smoking, increased course of disease and elevated IL-6 were risk factors for ILD. The prediction model was as follows: $\text{logit}(p)=\ln(p/1-p)=-3.874+1.879\times\text{smoking}+0.372\times\text{disease duration}+0.05\times\text{IL-6}$, with the area under the ROC curve of 0.896. **Conclusion:** Smoking, increased course

基金项目:湖北省卫生健康委中医药科研项目(No: ZY2019F040)

作者简介:李子锋,男,护师,主要从事循证护理研究。E-mail:1002581008@qq.com

通信作者:侯晓强,男,硕士,主任医师,主要从事风湿免疫疾病中西医结合治疗研究。E-mail:hxqjz@163.com

of disease and elevated IL-6 were risk factors of CTD complicated with ILD, and the risk prediction model showed good prediction effect.

Keywords connective tissue disease; interstitial lung disease; risk factors; predictive model

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一系列因自身免疫异常所导致的慢性、非特异性或炎性疾病,包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、多发性肌炎/皮炎(polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、干燥综合征(primary sjogren syndrome, pSS)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)与混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)等,可累及全身各系统与器官^[1]。间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是一系列异质性弥漫性肺间质疾病,主要累及肺泡腔与肺间质,可导致肺泡-毛细血管功能丧失^[2]。因肺中含有丰富的血管等结缔组织,所以ILD易继发于CTD,其发生概率高达15%^[3]。据文献报道,RA、MCTD、PM/DM并发ILD的概率约为4%~68%、20%~85%、15%~70%^[4]。CTD-ILD因其发病机制复杂且缺乏特异性表现,早期很难诊断。患者往往因出现以低氧血症为主的呼吸衰竭症状后才确诊,通常已是疾病终末阶段,因此CTD-ILD患者远期预后较差、病死率较高^[5]。本研究拟通过分析CTD患者并发ILD的危险因素,并建立预测模型,为临床上CTD患者预防和早期发现ILD提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2021年1月—2021年6月宜昌市中心人民医院风湿免疫科收治的102名CTD患者的临床资料。RA、SLE、SSc患者符合美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟(American College of Rheumatology, ACR/European League Against Rheumatism, EULAR)诊断标准^[6-8];PM/DM患者符合Maddi诊断标准^[9];pSS患者符合干燥综合征国际(分类)诊断标准^[10];MCTD符合中华医学会风湿病学分会诊断标准^[11]。ILD的诊断标准为高分辨率CT(high resolution CT, HRCT)结合临床症状与肺功能进行判断^[12]。排除标准:①合并严重脏器功能损害者;②合并其他疾病,如高血压、糖尿病与肺部肿瘤等;③不耐受糖皮质激素,或正在使用其他免疫抑制剂治疗者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤患有精神疾病患者;⑥病例资料不完整者。本研究已获得医院伦理

委员会批准(No:2023-071-01)。

1.2 观察指标

观察指标包括:①一般临床资料:病程、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、性别、吸烟史、饮酒史及病种;②临床症状:发热、关节痛、皮疹、口腔溃疡、口干或眼干及雷诺现象;③实验室指标:白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IgG、IgA、IgM、C3、C4、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、抗SSA抗体、抗SSB抗体、抗SM/RNP抗体。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析,计量资料符合正态分布使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,若不符合则采用中位数和四分位间距 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 进行描述,计数资料采用例数与百分比进行描述。计量资料符合正态分布,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布采用非参数检验;计数资料组间比较采用卡方检验。二元Logistic回归分析CTD合并ILD的危险因素,并使用R 4.02软件生成列线图;采用ROC曲线验证Logistic回归模型的拟合效果。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的单因素Logistic回归分析

本次研究共纳入102名患者,包括42例CTD-ILD患者与60例CTD患者。CTD-ILD组包含女性28例,男性14例,平均年龄 59.05 ± 10.11 岁,病程中位数及四分位间距为5(2~6)年;CTD组包含女性47例,男性13例,平均年龄 58.62 ± 6.89 岁,病程中位数及四分位间距为2(0.75~4.5)年。比较患者一般资料发现,两组患者的病程与吸烟有统计学差异(均 $P < 0.05$),年龄、性别、BMI与饮酒史均无统计学差异(均 $P > 0.05$),见表1。

在疾病类型方面,CTD-ILD组中有SLE 4例、RA 14例、SSc 2例、pSS 2例、PM/DM 10例、MCTD 10例;CTD组中SLE 6例、RA 30例、SSc 2例、pSS 2例、PM/DM 12例、MCTD 8例,两组疾病构成差异

无统计学意义(Fisher 精确概率法, $P=0.587$)。

两组患者临床症状、实验室指标比较,雷诺现象、RF 与 IL-6 差异有统计学意义(均 $P<0.05$),发热、关节痛、皮疹、口腔溃疡、口干或眼干、WBC、HGB、

PLT、ESR、CRP、IgG、IgA、IgM、C3、C4、抗 SSA 抗体阳性、抗 SSB 抗体阳性与抗 SM/RNP 抗体阳性比较,两组差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),详见表 1。

表 1 CTD-ILD 与 CTD 患者单因素 Logistic 回归分析 $[(\bar{x}\pm s),M(P_{25}\sim P_{75}),n(\%)]$

项目	CTD-ILD($n=42$)	CTD($n=60$)	$F/\chi^2/z$	P
病程(年)	5.00(2.00~6.00)	2(0.75~4.5)	3.61	<0.01
年龄(年)	59.05±10.11	58.62±6.89	0.26	0.79
BMI	23.41±3.03	22.09±3.52	1.97	0.05
女性	28(66.67)	47(78.33)	1.73	0.19
吸烟史	16(38.10)	5(8.33)	13.39	<0.01
饮酒史	4(9.52)	2(3.33)	1.71	0.23 ^a
疾病类型				
SLE	4(9.52)	6(10.00)		
RA	14(33.34)	30(50.00)		
SSc	2(4.76)	2(3.33)		0.59 ^a
pSS	2(4.76)	2(3.33)		
PM/DM	10(23.81)	12(20.00)		
MCTD	10(23.81)	8(13.34)		
发热	12(28.57)	15(25.00)	0.16	0.69
关节痛	20(47.62)	22(36.67)	1.22	0.27
皮疹	10(23.81)	17(28.33)	0.26	0.61
口腔溃疡	17(40.48)	29(48.33)	0.62	0.43
口干或眼干	16(38.10)	14(23.33)	2.59	0.11
雷诺现象	13(30.95)	7(11.67)	5.83	0.02
WBC($\times 10^9/L$)	6.71±2.32	6.59±2.56	0.24	0.81
HGB(g/L)	111.21±14.68	107.77±15.65	1.12	0.27
PLT($\times 10^9/L$)	183(167~216)	173.5(131~244)	1.02	0.31
ESR(mm/h)	43.5(24~63)	41.5(24~90)	1.06	0.29
CRP(mg/L)	11.5(4.33~32.19)	24.33(6.56~45.13)	1.69	0.09
IgG(g/L)	11.75(10.1~15.4)	13.85(11.27~16.55)	1.42	0.16
IgA(g/L)	2.02(1.57~2.56)	2.42(1.61~3.03)	1.66	0.10
IgM(g/L)	1.13(0.85~1.33)	1.01(0.83~1.42)	0.11	0.92
C3(g/L)	1.05±0.27	1.05±0.29	0.55	0.96
C4(g/L)	0.28(0.23~0.35)	0.25(0.19~0.34)	1.66	0.10
RF(IU/mL)	48.24(19.63~79.99)	24.69(16.38~53.93)	2.06	0.04
IL-6(pg/mL)	55.22(35.59~76.87)	12.24(8.01~23.02)	5.88	<0.01
抗 SSA 抗体阳性	11(26.19)	23(38.33)	1.64	0.20
抗 SSB 抗体阳性	6(14.29)	8(13.33)	0.02	0.89
抗 SM/RNP 抗体阳性	5(11.90)	9(15.00)	0.20	0.66

注: BMI: 身体质量指数; SLE: 系统性红斑狼疮; RA: 类风湿关节炎; SSc: 系统性硬化症; pSS: 干燥综合征; PM/DM: 多发性肌炎/皮肌炎; MCTD: 混合性结缔组织病; WBC: 白细胞; HGB: 血红蛋白; PLT: 血小板; ESR: 红细胞沉降率; CRP: C 反应蛋白; RF: 类风湿因子; IL-6: 白细胞介素 6; ^aFisher 精确概率法

2.2 CTD 并发 ILD 的多因素 Logistic 回归分析

以是否合并 ILD 作为因变量,将上述单因素分析有统计学差异的变量纳入 Logistic 回归方程,以向

前法(条件参数估计似然比检验)作为自变量筛选方法。Logistic 回归发现,吸烟、病程延长与 IL-6 升高是 CTD 合并 ILD 的主要危险因素,拟合出 CTD 并

发ILD的Logistic回归模型函数表达式为: $\text{logit}(p) = \ln(p/1-p) = -3.874 + 1.879 \times \text{吸烟} + 0.372 \times \text{病程} + 0.05 \times \text{IL-6}$,见表2与表3。并根据Logistic回归中有意义的变量建立预测CTD合并ILD的列线图

图,可在图中相应轴上识别CTD患者每个变量所对应的得分点,将每个变量的分数相加得到该CTD患者的总得分,最后根据总得分读取该CTD患者合并ILD的预测概率,见图1。

表2 Logistic回归分析变量赋值说明

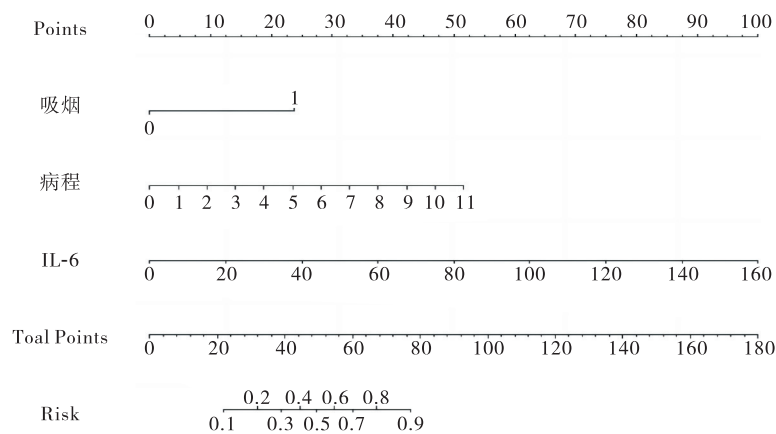
项目	赋值说明
因变量	发生ILD为“1”,未发生ILD为“0”
自变量	
吸烟(X1)	吸烟为“1”,不吸烟为“0”
病程(X2)	以原始数值纳入
雷诺现象(X3)	发生雷诺现象为“1”,未发生雷诺现象为“0”
RF(X4)	以原始数值纳入
IL-6(X5)	以原始数值纳入

注:RF:类风湿因子;IL-6:白细胞介素6;ILD:间质性肺病

表3 CTD合并ILD的多因素Logistic回归分析

项目	回归系数	Wald	P	OR	95%CI	
					下限	上限
常数项	-3.87	24.78	<0.01	0.02	—	—
吸烟	1.88	6.50	0.01	6.54	1.54	27.75
病程	0.37	10.40	0.01	1.45	1.16	1.82
IL-6	0.05	19.82	<0.01	1.05	1.03	1.07

注:IL-6:白细胞介素6



注:IL-6:白细胞介素6;Points为每个变量所对应的得分点,Total Points为所有变量相加的总分,Risk为总分所对应的发病概率

图1 CTD患者合并ILD风险概率列线图

2.3 CTD合并ILD多因素Logistic回归模型效果判断

由ROC曲线分析可知,吸烟、病程与IL-6单独作为预测变量均有统计学意义,曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.65、0.71、0.84,上述3个

指标联合预测(Logistic回归模型的预测概率)也有统计学意义,AUC为0.90,大于各指标单独预测的AUC,说明该Logistic回归模型的拟合度较好,见表4与图2。

表4 单因素与多因素联合的ROC曲线效果表

项目	AUC	标准误	P	灵敏度	特异度	约登指数	最佳界值
吸烟	0.65	0.06	0.01	0.38	0.92	0.30	—
病程(年)	0.71	0.05	0.00	0.67	0.68	0.35	3.25
IL-6(pg/mL)	0.84	0.04	0.00	0.88	0.77	0.65	23.33
联合预测	0.90	0.03	0.00	0.95	0.72	0.67	0.26

注:IL-6:白细胞介素6

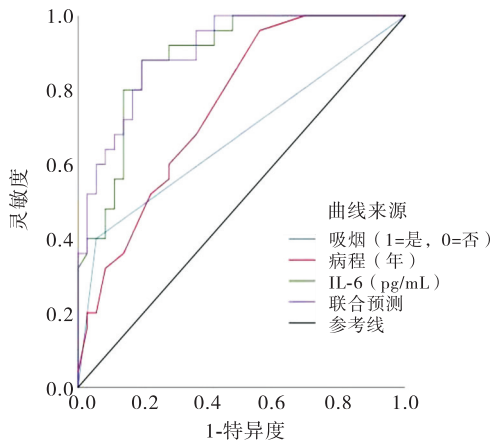


图2 单因素与多因素联合的ROC曲线图

3 讨论

尽管一些CTD患者没有临床症状并且没有经历疾病的进展,ILD仍然是导致结缔组织病死亡率增加的重要因素。预防和早期发现CTD并发ILD患者,对改善CTD-ILD患者预后和降低死亡率起到关键作用^[13]。本研究回顾性分析了宜昌市中心人民医院CTD患者的临床资料,应用多因素二元Logistic回归模型分析CTD患者并发ILD的相关危险因素,并构建了预测模型。研究结果发现,CTD患者并发ILD与多种因素有关,其中吸烟、病程的延长与IL-6升高是CTD患者并发ILD的主要危险因素。

CTD的发病机制与遗传、表观遗传及环境等因素有关,但是CTD-ILD的发生机制暂不明确^[14]。CTD-ILD患者因结缔组织所累的程度不同,其累及肺间质的致病机制也不尽相同,相同的结缔组织病在疾病进展过程中的发病机制也存在差异^[15]。最新的一项Meta分析表明,吸烟可导致RA-ILD患者死亡率增加^[16]。目前吸烟对于CTD-ILD生物学发展的影响暂不明确,但烟草中的尼古丁、碳氢化合物和一氧化碳可以触发免疫反应,产生针对肺中多种瓜氨酸蛋白的血清自身抗体,进而诱导炎症和上皮细胞损伤,最终导致ILD^[17-18]。蒋旭^[19]与Wong等^[20]的研究发现,发病年龄是并发ILD的危险因素,与本研究结果相似。研究表明肺泡细胞老化在特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者的发病过程中具有重要作用^[21]。CTD-ILD与IPF患者均合并肺间质病变,在疾病危险因素、组织类型等方面存在相似性^[22]。随着病程的延长,机体的防御系统及自我修复能力下降,病程因素可能与肺泡细胞老化相关的机制有关^[23]。

IL-6是一种小尺寸糖蛋白,可由巨噬细胞、树突

细胞等多种细胞产生,也可以通过原代肺上皮细胞响应多种不同刺激产生^[24-25]。代炼等^[26]研究结果发现,CTD-ILD组患者IL-6水平明显高于CTD组,IL-6可能是并发ILD的危险因素,与本研究结果一致。Gono等^[27]研究表明,SSc-ILD患者IL-6在血清中高表达,且与一氧化氮弥散功能呈负相关,提示在肺泡早期炎症阶段及后期肺纤维化阶段中,IL-6都发挥着重要作用。

临床预测模型的好坏取决于合适的指标,本研究采用Logistic回归模型分析了CTD患者并发ILD的危险因素,并构建了预测模型,模型的AUC为0.90,说明预测效果较好;灵敏度与特异度分别为0.95与0.72,说明预测准确度较高。表明本模型对CTD患者并发ILD具有一定预测价值,能够评估CTD患者并发ILD的风险,有助于早期识别CTD-ILD。本研究也存在一定局限性:由于研究样本较少与研究地点的单一,导致本次建模的结果可能出现偏倚,后期可开展更大样本与多中心的联合研究进一步证实。

综上所述,CTD患者并发ILD与吸烟、病程及IL-6等因素有关,临床可根据相应危险因素早期识别与治疗。

参考文献:

- [1] 宋国婧,王永福,刘媛. 结缔组织病系统受累与自身抗体之间的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(19): 2430-2433.
- [2] 王璐,曹友德. 血清KL-6在结缔组织病相关间质性肺病诊断中的应用[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(3): 127-130.
- [3] Sharp C, Dodds N, Mayers L, et al. The role of biologics in treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. QJM, 2015, 108(9): 683-688.
- [4] Xu L, Yan D R, Zhu S L, et al. KL-6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(22): 3073-3077.
- [5] Marie I, Hatron P Y, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(11): 3439-3447.
- [6] Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. Eur Respir J, 2002, 19(5): 794-796.
- [7] 李常虹,刘湘源. 2019欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病

学会系统性红斑狼疮分类标准发布[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(12): 862-864.

[8] Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases (CTD-ILD)—report from OMERACT CTD-ILD working group[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(11): 2168-2171.

[9] 王倩倩, 高聪聪, 梁文芳, 等. 2017年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会特发性炎性肌病的分类标准对中国皮肌炎患者的适用性[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(12): 836-839.

[10] 金月波, 何菁. 2016年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟原发性干燥综合征分类标准[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(3): 213.

[11] 中华医学会风湿病学分会. 混合性结缔组织病诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(1): 42-45.

[12] Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1988, 18(3): 203-216.

[13] Koo S M, Uh S T. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(4): 600-610.

[14] 李子锋, 付远芝, 周晓静, 等. DNA甲基转移酶1与SLE疾病活动指数的相关性: Meta分析[J]. 巴楚医学, 2021, 4(2): 99-106.

[15] 熊俊慧. 结缔组织病相关肺间质病患者血清SP-D及KL-6与临床特点分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.

[16] Qiu M, Jiang J, Nian X, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 264.

[17] Gochuico B R, Avila N A, Chow C K, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(2): 159-166.

[18] Albano S A, Santana-Sahagun E, Weisman M H. Ciga-

rette smoking and rheumatoid arthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2001, 31(3): 146-159.

[19] 蒋旭. 类风湿关节炎相关性间质性肺疾病危险因素及临床特征研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.

[20] Wong A W, Ryerson C J, Guler S A. Progression of fibrosing interstitial lung disease[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 32.

[21] Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(9): e003132.

[22] Zamora-Legoff J A, Krause M L, Crowson C S, et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(3): 542-549.

[23] Chanda D, Rehan M, Smith S R, et al. Mesenchymal stromal cell aging impairs the self-organizing capacity of lung alveolar epithelial stem cells[J]. *Elife*, 2021, 10: e68049.

[24] Naik S P, Mahesh P A, Jayaraj B S, et al. Evaluation of inflammatory markers interleukin-6 (IL-6) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in asthma [J]. *J Asthma*, 2017, 54(6): 584-593.

[25] Krick S, Helton E S, Easter M, et al. ST6GAL1 and α 2-6 sialylation regulates IL-6 expression and secretion in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 693149.

[26] 代炼, 王左, 张珂. CTD-ILD患者血清中SP-D、抗MDA5抗体、IL-6及TNF- α 的变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8): 999-1003.

[27] Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, et al. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(12): 2196-2203.

[收稿日期 2021-10-21]