

纤维化性间质性肺疾病进展预测模型构建研究

张丽丽^{1,3}, 张春阳³, 韩志海³, 李泳群³, 陈旭昕³, 孟激光⁴, 康奕欣^{2,5}, 丁毅伟³, 丁静², 崔俊昌^{1,2}
¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第八医学中心呼吸与危重症医学部, 北京 100091;
³解放军总医院第六医学中心呼吸科, 北京 100048; ⁴解放军总医院第四医学中心呼吸与危重症医学科,
北京 100142; ⁵南开大学医学院, 天津 300071

摘要:背景 纤维化性间质性肺疾病(progressive fibrosing interstitial lung diseases, FILD)病死率高且预后差, 目前关于 FILD 进展的相关因素尚无明确定论。目的 分析 FILD 进展的相关因素并构建对应的预测模型。方法 本研究为多中心回顾性研究。收集 2019 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日在解放军总医院第四医学中心、第六医学中心、第八医学中心呼吸与危重症医学科住院接受治疗的 FILD 患者临床资料。符合进行性纤维化性间质性肺疾病定义者纳入进展组, 其余纳入稳定组, 比较进展组与稳定组的基线临床资料。采用 Lasso 回归、多元全模 Logistic 回归、多元逐步 Logistic 回归三种方式筛选与疾病进展相关的变量。绘制多元全模 Logistic 回归、多元逐步 Logistic 回归的受试者工作特征曲线, 并评估比较各模型的预测性能。结果 443 例 FILD 患者中 215 例(48.5%)发生进展, 其中男性 123 例, 女性 92 例, 平均年龄(66.6±11.1)岁; 228 例(51.5%)未进展(稳定组), 其中男性 122 例, 女性 106 例, 平均年龄(65.5±10.8)岁。与稳定组比较, 进展组有吸烟史及合并肺动脉高压患者占比较高, mMRC 评分、CA19-9、CEA 及 CA-125 水平较高, FVC%pred 及 DLCO%pred 水平较低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。多元 Logistic 逐步回归结果显示, mMRC 评分 ≥ 2 分($OR=3.533$, 95% CI : 1.950~6.401)、基线低水平 FVC%pred($OR=0.951$, 95% CI : 0.935~0.967)、基线低水平 DLCO% pred ($OR=0.942$, 95% CI : 0.926~0.958)、合并肺动脉高压($OR=2.745$, 95% CI : 1.430~5.270)与 FILD 进展独立关联, 与多元 Logistic 全模回归及 LASSO 回归筛选结果一致。多元全模回归及多元逐步回归的 AUC 值分别为 0.844、0.840。结论 mMRC 评分 ≥ 2 分、基线低水平 FVC%pred 及 DLCO% pred、合并肺动脉高压与 FILD 发生进展独立相关, 应针对具有这些特征患者进行密切随访, 尽早启动抗纤维化治疗, 以降低 FILD 进展的风险。

关键词:肺纤维化; 间质性肺疾病; 纤维化性间质性肺疾病; 疾病进展; 预测模型

中图分类号: R563.9

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)03-0271-08

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.20250306

引用本文: 张丽丽, 张春阳, 韩志海, 等. 纤维化性间质性肺疾病进展预测模型构建研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (3): 271-278.

Construction of a prediction model for progression of fibrotic interstitial lung disease

ZHANG Lili^{1,3}, ZHANG Chunyang³, HAN Zhihai³, LI Yongqun³, CHEN Xuxin³, MENG Jiguang⁴, KANG Yixin^{2,5}, DING Yiwei³, DING Jing², CUI Junchang^{1,2}

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Senior Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Eighth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100091, China; ³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China; ⁴Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100142, China; ⁵School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China
Corresponding author: CUI Junchang. Email: cuijunchang@163.com

Abstract: Background Progressive fibrosing interstitial lung diseases (FILD) are associated with high mortality and poor prognosis. However, the factors influencing the progression of FILD have not yet been conclusively established. **Objective** To identify factors associated with the progression of FILD and develop a corresponding predictive model. **Methods** This study was a multicenter retrospective study. Clinical data about patients with FILD who were admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine at the Fourth, Sixth, and Eighth Medical Centers of Chinese PLA General Hospital from January 1, 2019, to December 31, 2023, were collected. Patients who met the definition of progressive fibrosing interstitial lung diseases (P-FILD) were included in the progression group, while the remaining patients were assigned to the stable group. Baseline clinical data were compared between the progression and stable groups. Variables associated with disease progression were selected using three methods: Lasso regression, multivariate full model logistic regression and multivariate stepwise logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated for the latter two multivariate models, and the predictive performance of each

收稿日期: 2024-10-19

第一作者: 张丽丽, 在读硕士, 住院医师。Email: zhanglili0369@163.com

通信作者: 崔俊昌, 博士, 主任医师。Email: cuijunchang@163.com

model was evaluated and compared. **Results** A total of 443 patients were included, 245 (55.3%) males and 198 (44.7%) females with a mean age of (66.0±11.0) years. There were 215 (48.5%) cases in the progressive group, with 123 (57.2%) males and 92 (42.8%) females, a mean age of (66.6±11.1) years. In the stable group, there were 228 cases (51.5%), 122 (53.5%) males and 106 (46.5%) females with a mean age of (65.5±10.8) years. Compared with the stable group, the progressive group had a higher number of patients with smoking history and combined pulmonary hypertension, higher levels of mMRC score, CA19-9, CEA and CA-125, and lower levels of FVC%pred and DLCO%pred, and the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate stepwise logistic regression analysis showed that mMRC score of ≥ 2 ($OR=3.533$, 95% CI : 1.950 - 6.401), FVC%pred ($OR=0.951$, 95% CI : 0.935 - 0.967), DLCO%pred ($OR=0.942$, 95% CI : 0.926 - 0.958), and the presence of pulmonary hypertension ($OR=2.745$, 95% CI : 1.430 - 5.270) were independently associated with the progression of FILD. These results were consistent with those obtained from multivariate full model logistic regression and lasso regression. The AUC values of the ROC curves for the multivariate full-model regression and multivariate stepwise regression models were 0.844 and 0.840, respectively. **Conclusion** mMRC score of ≥ 2 , low baseline levels of FVC%pred and DLCO%pred, and the presence of pulmonary hypertension are independently associated with the progression of FILD. Close follow-up and early initiation of antifibrotic therapy should be considered for patients with these factors to reduce the risk of disease progression.

Keywords: pulmonary fibrosis; interstitial lung disease; fibrosing interstitial lung disease; disease progressing; predictive model

Cited as: Zhang LL, Zhang CHY, Han ZHH, et al. Construction of a prediction model for progression of fibrotic interstitial lung disease[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(3): 271-278.

纤维化性间质性肺疾病(fibrosing interstitial lung diseases, FILD)是一组以肺实质炎症和纤维化为特征的异质性疾病,包括特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、结缔组织病相关间质性肺病(connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)、纤维化型过敏性肺炎、不可分型的间质性肺疾病等^[1]。几乎所有IPF患者都会出现病情进展^[2]。非IPF的FILD患者中18%~32%可发展为进行性纤维化性间质性肺疾病(progressive fibrosing interstitial lung diseases, PF-ILD),其病死率高、预后差^[3]。目前对PF-ILD的诊断存在明显延迟,进而影响抗纤维化治疗^[3-4]。早期识别及筛查出有进展风险的肺纤维化患者并及早进行抗纤维化治疗至关重要。本研究基于真实世界的数据,采用多中心回顾性研究,分析于解放军总医院三个医学中心住院接受治疗的肺纤维化患者发生进展的关联因素并构建预测模型,为临床医师对PF-ILD的早期识别及筛查提供循证学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2019年1月1日—2023年12月31日在解放军总医院第四医学中心、第六医学中心、第八医学中心呼吸与危重症医学科住院接受治疗的FILD患者。多次住院的患者只纳入1次。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)诊断编码为J84.103肺间质纤维化或J84.110特发性肺纤维化;(3)高分辨率CT(high resolution computed tomography, HRCT)表现为肺纤维化(如网状影伴或不伴牵拉性支气管

扩张、有蜂窝影、肺结构扭曲、肺容积缩小),或组织病理学确诊为肺纤维化;(4)临床资料可通过电子病历获取。排除标准:(1)存在明显活动性肺部感染;(2)合并慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺栓塞等肺部疾病;(3)恶性肿瘤;(4)其他急重症,如急性脑卒中、呼吸心搏骤停、急性冠脉综合征者;(5)重要检查如HRCT及肺功能缺如,不能评估是否进展;(6)失访。本研究经解放军总医院第六医学中心医学伦理委员会审批(批号:HZKY-PJ-2024-50)。

1.2 结局指标、诊断标准及分组标准

本研究结局指标为FILD进展,其评估主要根据INBUILD临床研究^[5]和2020版专家共识^[3]提出的PF-ILD的定义进行,即治疗后24个月内评估时符合下列1条标准者可定义为FILD发生疾病进展:(1)用力肺活量(forced vital capacity, FVC)占预计值百分比较基线值下降 $\geq 10\%$;(2)治疗后FVC占预计值百分比较基线值相对下降 $\geq 5\%$,且肺一氧化碳弥散能力(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO)占预计值百分比较基线值下降 $\geq 15\%$;(3)FVC占预计值百分比较基线值相对下降 $\geq 5\%$ 或以上,且HRCT显示纤维化增加(根据胸部放射专家的评估);(4)FVC占预计值百分比较基线值下降 $\geq 5\%$,且呼吸症状恶化;(5)呼吸症状恶化,且HRCT显示纤维化有进行性增加(根据胸部放射专家的评估)。

根据患者随访过程中的临床症状、肺功能及HRCT结果进行评估,满足上述条件中的任何一条则考虑肺纤维化进展,纳入进展组。不满足上述条件者纳入稳定组。

1.3 其他测量指标

分析患者的临床资料,包括人口统计学资料、实验室结果、肺功能检查及心脏彩超。对比分析进展组与稳定组患者临床资料,探索FILD进展的相关因素。(1)人口统计学资料:包括首次住院时的年龄、性别、吸烟、体质指数(body mass index, BMI)、改良医学研究委员会呼吸困难(modified medical research council dyspnea, mMRC)评分、病程(即初次发病至末次随诊的时间)。(2)实验室结果:记录首次住院24 h内的淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、血小板计数(platelet count, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)的水平。(3)肺功能检查:根据美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)/欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)的建议^[2],通过标准肺活量测定法进行肺功能测试(pulmonary function test, PFT)。肺功能测试结果记录为预测值的百分比,即记录首次住院时的用力肺活量(FVC%pred)、一氧化碳扩散能力(DLCO%pred)。(4)心脏彩超:根据2022年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)/ERS肺动脉高压诊断和治疗指南建议^[6],将经胸超声心动图肺动脉收缩压>35 mmHg作为肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的诊断标准。根据首次住院时心脏彩超结果记录是否合并肺动脉高压。

1.4 统计学方法

采用FreeStatistics V1.9.2软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料 $M(IQR)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。分类资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。在构建多元Logistic回归模型时,采用了3种变量筛选方法。(1)采用R软件(V 4.2.1)的Glmnet包执行Lasso回归行变量/因素的筛选;(2)进行单因素分析,将 $P<0.1$ 的变量纳入并建立多元Logistic全模回归模型;(3)通过向前逐步回归法再纳入所有可能因素构建多元Logistic逐步回归模型。完成模型构建后,绘制了多元Logistic全模回归和多元Logistic逐步回归模型的受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC),

并评估比较各模型的预测性能。所有统计检验均设定为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

2019年1月1日—2023年12月31日共854例FILD患者在解放军总医院第四医学中心、第六医学中心、第八医学中心呼吸与危重症医学科住院接受治疗,排除411例(存在明显活动性肺部感染97例,合并慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺栓塞等肺部疾病共78例,合并恶性肿瘤65例,合并急重症如急性脑卒中、呼吸心跳骤停、急性冠脉综合征共26例,重要检查如HRCT及肺功能缺如导致不能评估是否进展57例,失访88例)。最终纳入患者443例(图1),平均年龄(66.0 ± 11.0)岁,男性245例(55.3%),女性198例(44.7%);第四医学中心118例(26.6%),第六医学中心142例(32.1%),第八医学中心183例(41.3%)。

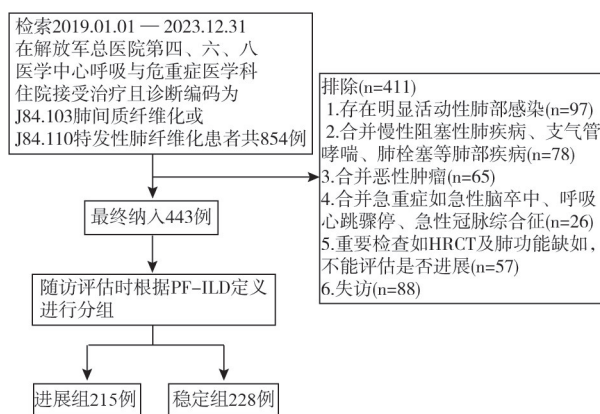


图1 研究对象选择流程图

Fig. 1 Flow chart of research subjects selection

2.2 进展组与稳定组临床资料比较

443例患者中215例(48.5%)发生进展,进展组中男性123例(57.2%),女性92例(42.8%),平均年龄(66.6 ± 11.1)岁;稳定组228例(51.5%),其中男性122例(53.5%),女性106例(46.5%),平均年龄(65.5 ± 10.8)岁。与稳定组比较,进展组有吸烟史及合并肺动脉高压患者占比较高,mMRC评分 ≥ 2 分、CA19-9、CEA及CA-125水平较高,FVC%pred及DLCO%pred水平较低,两组以上指标差异有统计学意义($P<0.05$);其他指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 进展组与稳定组疾病诊断及初始治疗比较

疾病诊断中居于前3位的是特发性肺纤维化

表1 进展组与稳定组一般及临床资料比较

Tab. 1 Comparison of general and clinical data between progression group and stabilization group

| 指标 | 总人群 (n=443) | 稳定组 (n=228) | 进展组 (n=215) | $\chi^2/t/Z$ 值 | P值 |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------|--------|
| 年龄/(例,%) | | | | 0.156 | 0.693 |
| <65岁 | 171(38.6) | 90(39.5) | 81(37.7) | | |
| ≥65岁 | 272(61.4) | 138(60.5) | 134(62.3) | | |
| 性别/(例,%) | | | | 0.613 | 0.434 |
| 男 | 245(55.3) | 122(53.5) | 123(57.2) | | |
| 女 | 198(44.7) | 106(46.5) | 92(42.8) | | |
| BMI/(例,%) | | | | 0.363 | 0.547 |
| <24 kg/m ² | 217(49.0) | 118(51.8) | 99(46) | | |
| ≥24 kg/m ² | 226(51.0) | 110(48.2) | 116(54) | | |
| 吸烟史/(例,%) | | | | 6.412 | 0.011 |
| 否 | 217(49.0) | 125(54.8) | 92(42.8) | | |
| 是 | 226(51.0) | 103(45.2) | 123(57.2) | | |
| mMRC评分/(例,%) | | | | 43.118 | <0.001 |
| <2分 | 207(46.7) | 141(61.8) | 66(30.7) | | |
| ≥2分 | 236(53.3) | 87(38.2) | 149(69.3) | | |
| CA19-9/(例,%) | | | | 13.483 | <0.001 |
| <50 U/mL | 338(76.3) | 192(84.2) | 146(67.9) | | |
| ≥50 U/mL | 105(23.7) | 36(15.8) | 69(32.1) | | |
| CEA/(例,%) | | | | 5.622 | 0.018 |
| <5 ng/mL | 299(67.5) | 163(71.5) | 136(63.3) | | |
| ≥5 ng/mL | 144(32.5) | 65(28.5) | 79(36.7) | | |
| CA-125/(例,%) | | | | 18.503 | <0.001 |
| <35 U/mL | 246(55.5) | 141(61.8) | 105(48.8) | | |
| ≥35 U/mL | 197(44.5) | 87(38.2) | 110(51.2) | | |
| 肺动脉高压/(例,%) | | | | 39.258 | <0.001 |
| 否 | 360(81.3) | 211(92.5) | 149(69.3) | | |
| 是 | 83(18.7) | 17(7.5) | 66(30.7) | | |
| 病程/(月, $\bar{x}\pm s$) | 40.5±25.4 | 38.6±16.5 | 42.6±32.1 | 2.730 | 0.099 |
| ALB/(g/L, $\bar{x}\pm s$) | 37.7±19.1 | 37.6±13.7 | 37.8±23.6 | 4.860 | 0.923 |
| FVC%pred/ $\bar{x}\pm s$ | 84.7±15.0 | 89.4±14.7 | 79.7±13.8 | 50.821 | <0.001 |
| DLCO%pred/ $\bar{x}\pm s$ | 68.4±16.5 | 75.1±15.0 | 61.3±14.9 | 92.952 | <0.001 |
| LYM/[$\times 10^9/L$, M(IQR)] | 1.6 (1.2~2.2) | 1.6 (1.2~2.2) | 1.6 (1.1~2.1) | 0.834 | 0.361 |
| PLT/[$\times 10^9/L$, M(IQR)] | 157.0 (132.0~187.5) | 160.5 (135.5~191.0) | 151.0 (131.0~183.0) | 2.679 | 0.102 |
| NLR/M(IQR) | 2.7 (1.9~4.2) | 2.7 (1.9~4.1) | 2.7 (1.9~4.3) | 0.967 | 0.326 |

BMI: 体质量指数; mMRC 评分: 改良医学研究委员会呼吸困难评分; LYM: 淋巴细胞计数; PLT: 血小板计数; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; ALB: 白蛋白水平; CA19-9: 糖类抗原 19-9; CEA: 癌胚抗原; CA-125: 糖类抗原 125; FVC%pred: 用力肺活量占预计值百分比; DLCO%pred: 一氧化碳弥散能力占预计值百分比。

220例(49.7%)、结缔组织病相关间质性肺疾病 132例(29.8%)、具有自身免疫特征的间质性肺炎 37例(8.4%)。选择乙酰半胱氨酸治疗 117例(26.4%)，糖

皮质激素治疗 84例(19.0%)，糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗 92例(20.8%)，吡非尼酮单药治疗 69例(15.6%)，尼达尼布单药治疗 19例(4.3%)，糖皮质激素或免疫抑制剂联合吡非尼酮治疗 40例(9.0%)，糖皮质激素或免疫抑制剂联合尼达尼布治疗 14例(3.2%)。三者联合治疗相对较少，两组治疗方案差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 进展组与稳定组疾病诊断及初始治疗比较(例,%)

Tab. 2 Comparison of disease diagnosis and initial treatment between progression group and stabilization group (n, %)

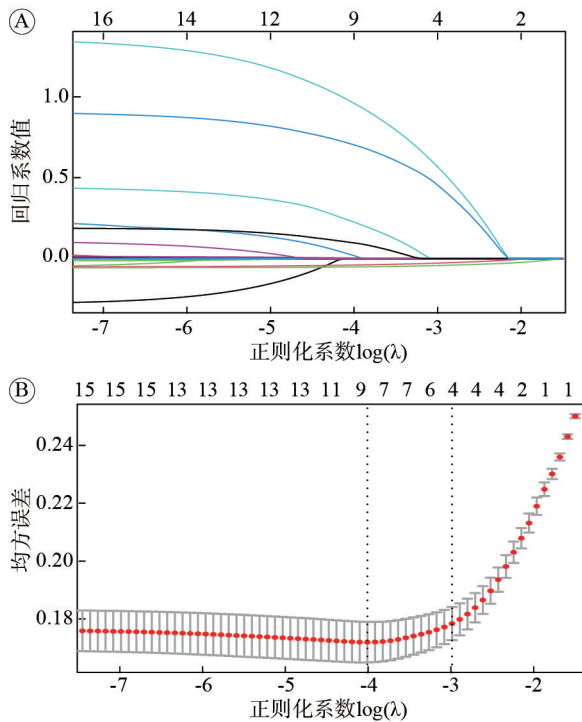
| 指标 | 总人群 (n=443) | 稳定组 (n=228) | 进展组 (n=215) | P值 |
|------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| 病因诊断 | | | | 0.077 |
| 特发性肺纤维化 | 220(49.7) | 99(43.4) | 121(56.3) | |
| 结缔组织病相关间质性肺疾病 | 132(29.8) | 78(34.2) | 54(25.1) | |
| 具有自身免疫特征的间质性肺炎 | 37(8.4) | 22(9.6) | 15(7.0) | |
| 过敏性肺炎 | 29(6.5) | 14(6.1) | 15(7.0) | |
| 结节病 | 8(1.8) | 3(1.3) | 5(2.3) | |
| 药物相关的间质性肺疾病 | 6(1.4) | 4(1.8) | 2(0.9) | |
| 其他 | 11(2.5) | 8(3.5) | 3(1.4) | |
| 治疗 | | | | 0.245 |
| 乙酰半胱氨酸 | 117(26.4) | 59(25.9) | 58(27) | |
| 糖皮质激素 | 84(19.0) | 44(19.3) | 40(18.6) | |
| 糖皮质激素+免疫抑制剂 | 92(20.8) | 57(25) | 35(16.3) | |
| 吡非尼酮 | 69(15.6) | 30(13.2) | 39(18.1) | |
| 尼达尼布 | 19(4.3) | 7(3.1) | 12(5.6) | |
| 糖皮质激素/免疫抑制剂+吡非尼酮 | 40(9.0) | 18(7.9) | 22(10.2) | |
| 糖皮质激素/免疫抑制剂+尼达尼布 | 14(3.2) | 7(3.1) | 7(3.3) | |
| 糖皮质激素/免疫抑制剂+吡非尼酮 | 5(1.1) | 4(1.8) | 1(0.5) | |
| 糖皮质激素/免疫抑制剂+尼达尼布 | 3(0.7) | 2(0.9) | 1(0.5) | |

本表数据组间比较采用精确概率检验,无统计量。

2.4 FILD 进展的影响因素分析

2.4.1 影响因素的初步筛选——Lasso 回归 以纤维化性间质性肺疾病是否进展为应变变量，表1所列16个指标为自变量。采用最小绝对收缩和选择算子(Lasso)方法。在不同的正则化系数 λ 值下，通过压缩自变量回归系数来筛选出4个具有非零系数的自变量，筛选过程最终由软件默认算法取定 $\text{Log}\lambda=-3.7$ ，截获拟保留的FILD进展相关因素4个，分别为mMRC评分 ≥ 2 分、FVC%pred、DLCO%pred

及合并肺动脉高压。见图2。



A: 16个自变量(影响因素)的模型系数压缩的路径图。图中的各曲线表征各因素回归系数的变化轨迹,纵坐标是回归系数数值,下横坐标是正则化系数 $\log(\lambda)$,上横坐标是即时模型中具有非零回归系数的因素个数。随着 λ 值的变化,部分因素的回归系数被压缩至0而致剔除; B: 模型误差的交叉验证图。采用的是5重折交叉验证,以 λ_{1se} 为标准筛选变量。

图2 Lasso回归模型筛选FILD进展相关因素

Fig. 2 Lasso regression model to screen for factors associated with FILD progress

2.4.2 FILD进展的多元Logistic回归分析(全模回归) 根据既往文献报道及临床经验, CA19-9及CA-125可能为FILD进展的关联因素,而上述的LASSO回归却将其剔除。为谨慎起见,再建立Logistic回归模型: 应变量为纤维化性间质性肺疾

病是否进展(赋值: 1=进展, 0=稳定)。将表1中单因素分析筛选出的与结局可能相关的变量($P < 0.1$), 纳入多元Logistic回归分析。结果显示, mMRC评分 ≥ 2 分($OR=3.646$, 95% CI : 1.983 ~ 6.705)、基线低水平FVC%pred ($OR=0.952$, 95% CI : 0.935 ~ 0.969)、基线低水平DLCO%pred ($OR=0.943$, 95% CI : 0.926 ~ 0.960)、合并肺动脉高压($OR=2.444$, 95% CI : 1.250 ~ 4.778)与FILD的进展独立相关。而吸烟史、CA19-9 ≥ 2 倍(50 U/mL)、CEA ≥ 5 ng/mL、CA-125 ≥ 35 U/mL等指标多因素分析结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。这印证了LASSO回归结果。见表3。

2.4.3 FILD进展的多元Logistic回归分析(逐步回归) 将表1中所有变量一次性放入Logistic进行逐步回归, 结果显示, mMRC评分 ≥ 2 分($OR=3.533$, 95% CI : 1.950 ~ 6.401)、FVC%pred($OR=0.951$, 95% CI : 0.935 ~ 0.967)、DLCO% pred ($OR=0.942$, 95% CI : 0.926 ~ 0.958)、合并肺动脉高压($OR=2.745$, 95% CI : 1.430 ~ 5.270)与FILD进展独立相关。符合前述LASSO回归筛选结果。见表4。

2.5 多因素联合应用预测FILD进展的效能

进一步探讨上述两种回归模型结果(全模回归/逐步回归)对PF-ILD的预测效能, 将该两模型中所保留的有潜力变量作为协变量, 构建对应的多因子联合预测模型, 并以本研究进展组($n=215$)为阳性样本, 稳定组($n=228$)为阴性样本, 行ROC曲线分析。结果显示, 多元全模回归及多元逐步回归模型的AUC值分别为0.844、0.840。DeLong检验提示两模型AUC值相近($P=0.494$)。ROC曲线和分析结果见图3和表5。

表3 FILD进展预测因素的多元Logistic回归分析

Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis of progression predictors in FILD

| 指标/因素/自变量 | 备注 | 全模回归 | 逐步回归 |
|-----------------------|--------------|----------------------|----------------------|
| | | OR (95% CI) | OR (95% CI) |
| 有吸烟史 | | 1.252(0.777 ~ 2.018) | |
| mMRC评分 ≥ 2 分 | 此前被LASSO回归保留 | 3.646(1.983 ~ 6.705) | 3.533(1.950 ~ 6.401) |
| CA19-9 ≥ 50 U/mL | | 1.597(0.861 ~ 2.964) | |
| CEA ≥ 5 ng/mL | | 1.020(0.587 ~ 1.774) | |
| CA-125 ≥ 35 U/mL | | 1.160(0.691 ~ 1.950) | |
| FVC%pred | 此前被LASSO回归保留 | 0.952(0.935 ~ 0.969) | 0.951(0.935 ~ 0.967) |
| DLCO%pred | 此前被LASSO回归保留 | 0.943(0.926 ~ 0.960) | 0.942(0.926 ~ 0.958) |
| 合并肺动脉高压 | 此前被LASSO回归保留 | 2.444(1.250 ~ 4.778) | 2.745(1.430 ~ 5.270) |

mMRC评分:改良医学研究委员会呼吸困难评分;CA19-9:糖类抗原19-9;CEA:癌胚抗原;CA-125:糖类抗原125;FVC%pred:用力肺活量占预计值百分比;DLCO%pred:一氧化碳弥散能力占预计值百分比。

表4 FILD进展的多元逐步回归分析

Fig. 4 Multivariate stepwise regression analysis of progression predictors in FILD

| 变量 | β 值 | $S\bar{x}$ | Wald | OR | P值 | 95% CI |
|-------------------|-----------|------------|--------|-------|--------|---------------|
| mMRC评分 ≥ 2 分 | 1.262 | 0.303 | 17.315 | 3.533 | <0.001 | 1.950 ~ 6.401 |
| FVC%pred | -0.050 | 0.009 | 33.518 | 0.951 | <0.001 | 0.935 ~ 0.967 |
| DLCO%pred | -0.060 | 0.009 | 49.312 | 0.942 | <0.001 | 0.926 ~ 0.958 |
| 合并肺动脉高压 | 1.010 | 0.333 | 9.214 | 2.745 | 0.002 | 1.430 ~ 5.270 |

表5 多元Logistic回归模型预测PF-ILD的ROC分析结果

Tab. 5 Results of ROC analysis of multivariate logistic regression models for predicating PF-ILD

| 指标 | AUC (95% CI) | 敏感度 (n/N) | 特异度 (n/N) | 约登指数 | 准确度 (n/N) |
|--------|-----------------------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|
| 全模回归模型 | 0.844 (0.775 ~ 0.913) | 0.828 (178/215) | 0.851 (194/228) | 0.679 | 0.840 (372/443) |
| 逐步回归模型 | 0.840 (0.768 ~ 0.912) | 0.849 (183/215) | 0.822 (187/228) | 0.671 | 0.836 (370/443) |

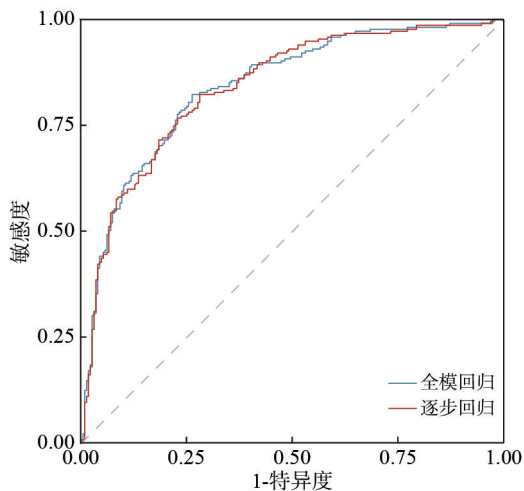


图3 多因素联合应用预测PF-ILD的ROC曲线

Fig. 3 ROC curves of multivariate logistic regression models for predicating PF-ILD

3 讨论

肺纤维化是间质性肺疾病终末期共同的病理特征之一，会导致严重的肺功能障碍。几乎所有特发性肺纤维化患者都会出现病情进展^[2]。非IPF的FILD患者中18%~32%可表现出慢性、进展性的肺纤维化表型，其不仅在病理生理特点上与IPF相似，在疾病的不可逆进展、肺功能恶化和死亡风险等方面也与IPF的临床行为相似。疾病进展可发生于病程的任何阶段，主要特征是持续性纤维化、呼吸道症状恶化、肺功能受损，病死率高，预后情况较差，尽管采用常规抗纤维化治疗，病死率仍较高^[3,7-9]。但PF-ILD的早期诊断仍面临延

迟，并且难以准确预测疾病进展和治疗反应。ILD从诊断到肺纤维化发生进展需要11~15个月，临床医师识别出PF-ILD时间为9~12个月^[3]。另有文献报道对IPF诊断延迟时间约为2.1年，严重影响肺纤维化患者的治疗及预后^[4]。针对PF-ILD患者尽早启动治疗，可改善其生活质量和生存时间^[10]。本研究回顾性分析FILD进展的相关因素，结果发现，mMRC评分 ≥ 2 分、基线低水平FVC%pred及DLCO%pred、合并肺动脉高压与PF-ILD独立关联，这可帮助临床医师使用基线信息早期识别有进展风险的肺纤维化患者，从而加强随诊以酌情尽早启动治疗。

首先，本研究发现合并肺动脉高压与FILD的进展独立相关。肺动脉高压是由肺实质纤维化破坏导致缺氧血管收缩和血管床密度丧失引起^[11]。肺纤维化晚期肺动脉高压的患病率约为40%，是IPF的常见并发症，与发病率和病死率增加密切相关^[12]。文献报道肺纤维化和肺动脉高压具有共同的病理生理学特征，如肺实质和血管壁的显著重塑以及淋巴细胞活化，二者之间存在共同基因表型^[13]。国外一项78例囊性纤维化患者的回顾性研究发现，36%患者存在肺动脉高压，肺动脉高压(mPAP ≥ 25 mmHg)与该队列中生存率降低独立相关^[14]。一项单中心观察性研究对177例连续接受右心导管插入术的IPF患者进行观察分析，结果发现，肺动脉与主动脉直径之比(PA:A) > 0.9 是预后较差的指标，mPAP > 20 mmHg是IPF患者病死率升高的可靠预测因子^[15]。一项基于美国人群的研究发现，PH-IPF患者的住院时间也较长，中位费用较高且病死率高^[16]。本研究在纳入病例时排除了合并慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺栓塞等其他可引起肺动脉高压的患者，主要关注长期肺纤维化引起的肺动脉高压患者，根据是否合并肺动脉高压分为两组，单因素及多元Logistic回归分析结果发现合并肺动脉高压是PF-ILD的独立危险因素。因此临床中发生肺动脉高压的FILD患者预后较差，应及早进行关注和干预。

其次，本研究发现基线低水平的DLCO%pred及FVC%pred与FILD的进展独立相关，与国内外研究结果一致。我国一项单中心回顾性研究纳入307例肺纤维化患者，研究发现低基线水平的DLCO%pred(OR=0.91, 95% CI: 0.89 ~ 0.93, P<0.01)是肺纤维化进展的独立危险因素^[17]。国外研究也发现基线FVC%pred和DLCO%pred较低与死

亡风险增加相关, 风险比为10.3^[18]。一项多中心回顾性纵向队列分析发现, FILD患者HRCT中纤维化增加与肺功能中FVC的显著下降相关^[19]。在慢性纤维化性过敏性肺炎中, 入组队列中6~12个月后FVC%pred下降 $\geq 10\%$ 的患者全因死亡风险显著增加^[20]。本研究结果提示, 基线FVC%pred及DLCO%pred降低的FILD患者进展风险高, 该类患者应密切随访, 在评估用药风险与收益后酌情尽早启动抗纤维化治疗。

最后, 本研究发现mMRC评分与FILD的进展独立相关。mMRC评分是针对各种肺部疾病的症状问卷, 文献报道呼吸困难与IPF患者的生活质量严重受损相关, mMRC量表可用于筛查和识别对姑息治疗需求增加的IPF患者^[21-22]。因此在本研究中用于评估F-ILD患者的生活质量、疾病严重程度和预后。根据我们的结果, mMRC评分与F-ILD的进展独立相关, 对于有呼吸困难症状的F-ILD患者应该提高警惕, 密切随访。但该项指标存在一定的主观性, 病情评估时需要结合肺功能及HRCT的变化进行综合评估。

本研究单因素分析发现CA19-9和CA-125与FILD的进展可能相关, 但多元Logistic回归分析结果无统计学意义, 与既往文献结果存在一定差异。肺纤维化是肺泡损伤的结果, 导致细胞外基质重塑和肺功能受损^[23]。肿瘤标志物CA19-9在健康状态下由肺上皮少量分泌, 但在IPF患者中由化生上皮大量分泌, 被认为是上皮损伤的标志物^[24]。一项多中心前瞻性研究对血液生物标志物进行聚类分析以确定肺纤维化的分子模式, 结果提示上皮损伤簇显示出高浓度的CA19-9和CA-125, 年度FVC%下降幅度最大且死亡风险升高^[25]。一项前瞻性探索性研究对IPF生物标志物进行了长达24个月的连续测量, 结果发现, 与疾病稳定的患者比较, 疾病进展的肺纤维化患者的基线KL-6和CA19-9浓度显著升高, 在研究随访的第2年, 进展组中的CA19-9浓度显著增加, 上述结果提示CA19-9升高与肺纤维化的进展密切相关^[26]。对于需要接受肺移植的终末期ILD患者, 一项回顾性研究发现IPF患者中慢进展者的CA19-9高于快速进展者, CA19-9水平与 ΔFVC /年呈负相关, 结果提示在终末期ILD患者中CA19-9可能是疾病严重程度的标志物^[27]。在CTD-ILD中, 一项回顾性研究发现RA-ILD组血清KL-6、CA19-9、CA125、CEA水平显著高于RA-no-ILD组, 并且与ILD的严重程度

密切相关^[28]。本研究中单因素分析有统计学意义, 可能与部分患者CA19-9和CA-125显著升高相关, 但总样本中CA19-9和CA-125升高的患者占比较低, 多元Logistic回归分析结果无统计学意义。CA19-9和CA-125升高与FILD进展的关联仍需要开展大样本前瞻性研究继续验证。

本研究尚存在一些不足: (1)回顾性分析, 研究对象以住院患者为主, 发生进展的FILD患者占比较高, 可能存在一定的样本选择偏倚, 结论存在一定局限性, 未来还需要纳入门诊患者开展大样本多中心前瞻性研究进一步验证; (2)未对FILD患者HRCT进行纤维化评分, 在后期研究中应该对FILD患者HRCT进行纤维化评分, 更加精确评估患者肺部影像学变化, 从影像学角度分析肺纤维化进展的危险因素; (3)限于样本数据问题, 本研究未对抗纤维化治疗药物问题进行研究探讨, 因此尚需进一步的研究为临床实践提供循证依据。

综上所述, PF-ILD患者预后较差, 有高进展风险的FILD患者应给予早期规范的抗纤维化治疗, 以改善预后。mMRC ≥ 2 分、基线低水平FVC%pred及DLCO%pred、合并肺动脉高压与FILD的进展独立相关, 应重点关注该类患者, 加强随访, 尽早启动抗纤维化治疗。

作者贡献 张丽丽: 总体构思, 统计学分析及软件处理, 可视化处理及呈现数据, 撰写初稿; 张春阳、韩志海、李泳群、陈旭昕、孟激光、康奕欣、丁毅伟、丁静: 行政、技术和材料支持; 崔俊昌: 行政、技术和材料支持, 对文章的知识性内容作批评性审阅及修订。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: zhanglili0369@163.com。

参考文献

- 1 Puiu R, Motoc NS, Lucaciu S, et al. The role of lung microbiome in fibrotic interstitial lung disease—a systematic review [J]. *Biomolecules*, 2024, 14 (3): 247.
- 2 Raghun G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205 (9): e18-e47.
- 3 George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (9): 925-934.
- 4 Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, et al. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2019, 20 (1): 103.

- 5 Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (18): 1718-1727.
- 6 Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (38): 3618-3731.
- 7 Kwon BS, Choe J, Chae EJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: prevalence and clinical outcome [J]. *Respir Res*, 2021, 22 (1): 282.
- 8 Zhang T, Shen P, Duan CY, et al. KL-6 as an immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 745233.
- 9 Rajan SK, Cottin V, Dhar R, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61 (3): 2103187.
- 10 Wijnsbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35 (11): 2015-2024.
- 11 Ruffenach G, Hong J, Vaillancourt M, et al. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights [J]. *Respir Res*, 2020, 21 (1): 303.
- 12 Rajagopal K, Bryant AJ, Sahay S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: Heracles meets the Hydra [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178 (1): 172-186.
- 13 Zhao H, Wang L, Yan Y, et al. Identification of the shared gene signatures between pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension using bioinformatics analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1197752.
- 14 Zouk AN, Gulati S, Xing DQ, et al. Pulmonary artery enlargement is associated with pulmonary hypertension and decreased survival in severe cystic fibrosis: a cohort study [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (2): e0229173.
- 15 Yagi M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. CT-determined pulmonary artery to aorta ratio as a predictor of elevated pulmonary artery pressure and survival in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2017, 22 (7): 1393-1399.
- 16 Desai R, Katukuri N, Kanagala SG, et al. Examining prevalence and predictors of pulmonary hypertension in adults with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based analysis in the United States [J]. *J Med Life*, 2024, 17 (1): 35-40.
- 17 Fan JJ, Gu JM, Xiao SY, et al. Risk factors for progression of pulmonary fibrosis: a single-centered, retrospective study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1335758.
- 18 Paterniti MO, Bi YW, Rekić D, et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14 (9): 1395-1402.
- 19 Oldham JM, Lee CT, Wu Z, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59 (6): 2101396.
- 20 Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis [J]. *Thorax*, 2018, 73 (4): 391-392.
- 21 Rautajoki T, Lehto JT, Sutinen E, et al. Dyspnea associates with a widely impaired quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a longitudinal study using 15D [J]. *J Palliat Med*, 2023, 26 (10): 1357-1364.
- 22 Rajala K, Lehto JT, Sutinen E, et al. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *ERJ Open Res*, 2017, 3 (4): 00084-02017.
- 23 Strykowski R, Adegunsoye A. Idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2023, 43 (2): 209-228.
- 24 Shechepikhin EI, Shmelev EI, Ergeshov AE, et al. Possibilities of non-invasive diagnosis of fibrotic phenotype of interstitial lung diseases [J]. *Ter Arkh*, 2023, 95 (3): 230-235.
- 25 Fainberg HP, Moodley Y, Triguero I, et al. Cluster analysis of blood biomarkers to identify molecular patterns in pulmonary fibrosis: assessment of a multicentre, prospective, observational cohort with independent validation [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12 (9): 681-692.
- 26 Majewski S, Szewczyk K, Żal A, et al. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (17): 3864.
- 27 Balestro E, Castelli G, Bernardinello N, et al. CA 19-9 serum levels in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and other interstitial lung diseases (ILDs): Correlation with functional decline [J]. *Chron Respir Dis*, 2020, 17: 1479973120958428.
- 28 Zheng MH, Lou AJ, Zhang HR, et al. Serum KL-6, CA19-9, CA125 and CEA are diagnostic biomarkers for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in the Chinese population [J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8 (1): 517-527.

(责任编辑:潘越,施晓亚)

(上接第270页)

- 36 Rams TE, Hawley CE, Whitaker EJ, et al. Centipeda periodontii in human periodontitis [J]. *Odontology*, 2015, 103 (3): 286-291.
- 37 Baurecht H, Freuer D, Welker C, et al. Relationship between periodontitis and psoriasis: a two-sample mendelian randomization study [J]. *J Clin Periodontol*, 2022, 49 (6): 573-579.
- 38 Shenker BJ, Berthold P, Dougherty P, et al. Immunosuppressive effects of Centipeda periodontii: selective cytotoxicity for lymphocytes and monocytes [J]. *Infect Immun*, 1987, 55 (10): 2332-2340.
- 39 Zhao KD, Zhao Y, Guo A, et al. Oral microbiota variations in psoriasis patients without comorbidity [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2024, 17: 2231-2241.

(责任编辑:潘越,施晓亚)