

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250206.1012.002\(2025-02-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250206.1012.002(2025-02-06))

原发性干燥综合征相关间质性肺疾病呈进展性肺纤维化表型的列线图模型构建及评价

张传蓉^{1,2}, 陈永平^{2△}

(1. 锦州医科大学研究生学院, 辽宁锦州 121001; 2. 重庆大学附属三峡医院风湿免疫科, 重庆 404000)

[摘要] **目的** 探讨原发性干燥综合征相关间质性肺疾病(pSS-ILD)患者出现进展性肺纤维化(PPF)表型的危险因素并构建列线图模型, 评估模型的应用价值。**方法** 选择2019年1月至2023年1月重庆大学附属三峡医院风湿免疫科收治的168例pSS-ILD患者为研究对象, 按7:3随机分为训练集(117例)和验证集(51例)。其中训练集患者根据诊断pSS-ILD后1年内是否出现PPF表型分为PPF组(38例)与非PPF组(79例)。另将该院2023年2月至2024年4月收治的24例pSS-ILD患者作为外部验证集对模型进行外部验证。收集入组患者的基本信息、临床症状、实验室结果、肺功能检查结果以及高分辨率CT影像特征等资料。通过单因素及多因素logistic回归分析确定pSS-ILD患者出现PPF的独立预测因子。基于这些独立预测因子构建列线图模型, 采用受试者工作特征(ROC)曲线、曲线下面积(AUC)、校准曲线、HL检验以及绘制决策曲线评价模型的预测效能。**结果** 纳入的168例pSS-ILD患者中有52例(31.0%)在诊断pSS-ILD后1年内发生PPF。单因素及多因素logistic回归分析结果显示, 年龄、25羟维生素D水平、高分辨率CT纤维化评分是影响pSS-ILD患者是否发生PPF表型的独立危险因素($P < 0.05$)。基于以上预测因子构建列线图, 内部验证显示列线图区分能力良好($AUC = 0.88, 95\%CI: 0.79 \sim 0.98$), 外部验证显示校准曲线预测概率与实际概率接近(HL检验 $\chi^2 = 9.516, P = 0.301$), 提示模型具有良好的一致性。**结论** 年龄、血清25羟维生素D水平、高分辨率CT纤维化评分是影响pSS-ILD患者是否发生PPF表型的独立危险因素。根据以上3个预测因子构建的列线图模型具有良好的区分度和一致性, 可为pSS-ILD患者发生PPF的临床预测提供参考。

[关键词] 原发性干燥综合征; 间质性肺疾病; 进展性肺纤维化; 危险因素; 列线图**[中图法分类号]** R593.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)03-0659-09

Construction and evaluation of a nomogram model of progressive pulmonary fibrosis phenotype in interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome

ZHANG Chuanrong^{1,2}, CHEN Yongping^{2△}

(1. Graduate School, Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China;

2. Department of Rheumatology and Immunology, Chongqing University

Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China)

[Abstract] **Objective** To identify risk factors of progressive pulmonary fibrosis (PPF) development in patients with primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease (pSS-ILD), and to develop and validate a clinically applicable nomogram prediction model. **Methods** Enrolled 168 pSS-ILD patients from Three Gorges Hospital affiliated to Chongqing University from January 2019 to January 2023, randomly allocated into training ($n = 117$) and internal validation ($n = 51$) cohorts at 7:3 ratio. The training cohort was stratified into the PPF group ($n = 38$) and the non-PPF group ($n = 79$) based on one-year radiographic progression. An external validation cohort ($n = 24$) was prospectively enrolled from February 2023 to April 2024. Multivariable analyses incorporated demographic characteristics, clinical manifestations, laboratory parameters, pulmonary function tests, and high-resolution CT (HRCT) imaging features. A nomogram was developed using independent predictors identified through logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve, area under curve (AUC), calibration curve, Hosmer-Lemeshow test and decision curve were used to e-

△ 通信作者, E-mail: 104744066@qq.com.

valuate the prediction efficiency of the model. **Results** PPF developed in 31.0%(52/168) of patients within one year. Univariate and multivariate logistic regression analysis showed that age,25 hydroxyvitamin D level and high resolution CT fibrosis score were independent risk factors for PPF phenotype in pSS-ILD patients ($P<0.05$). Based on the above predictors,a column—line diagram was constructed. Internal verification showed that the column—line differentiation ability was good ($AUC=0.88,95\%CI:0.79-0.98$),and external verification showed that the predicted probability of the calibration curve was close to the actual probability (HL test $\chi^2=9.516,P=0.301$),indicating that the model had good consistency. **Conclusion** Age,serum 25 hydroxyvitamin D level and high resolution CT fibrosis score are independent risk factors for PPF phenotype in pSS-ILD patients. The nomogram model constructed according to the above three predictors has good differentiation and consistency,and could provide a reference for the clinical prediction of PPF in pSS-ILD patients.

[**Key words**] primary Sjögren’s syndrome;interstitial lung disease;progressive pulmonary fibrosis;risk factors;nomogram

原发性干燥综合征(pSS)是风湿免疫科常见的自身免疫性疾病之一,以泪腺和唾液腺等外分泌腺体的进行性破坏为主要特征^[1]。临床表现除口眼干燥、腮腺肿胀以外,还常导致血液系统、神经系统、肺、肾等多个器官系统受累^[2]。pSS 肺部病变主要包括间质性肺疾病(ILD)、胸腔积液、肺结节影、纵膈淋巴结肿大、肺动脉高压等,其中 ILD 是 pSS 患者最常见的肺部病变^[3],也被称为原发性干燥综合征相关间质性肺疾病(pSS-ILD)。ILD 的发生发展严重影响 pSS 患者的生活质量及预后,是导致 pSS 患者死亡的重要原因之一。既往研究显示,23%~38% 的结缔组织病(CTD)相关 ILD 患者可出现进展性肺纤维化(PPF)表型^[4-5]。一旦出现 PPF,ILD 患者咳嗽、气促等呼吸道症状会迅速加重乃至出现呼吸衰竭,肺功能进行性恶化,严重影响患者的生活质量及寿命。尽管接受了激素、免疫抑制剂等药物治疗,PPF 仍然可能促进 CTD 患者肺部病变发生发展。有研究证实,在其他肺纤维化性疾病的病程中早期进行抗纤维化治疗,可以有效改善疾病的进展^[6]。因此早期预测 PPF 的发生并尽早开始抗纤维化等药物治疗是至关重要的。由于 CTD 各亚型的异质性很强,不同亚型的 CTD 导致的 ILD 具有各自的疾病特点。本研究旨在寻找 pSS-ILD 患者发生 PPF 的危险因素并建立列线图模型,有利于临床医师尽早识别高危患者并及时采取干预措施,密切随访管理,从而改善 pSS-ILD 患者的预后及降低死亡率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2023 年 1 月重庆大学附属三峡医院风湿免疫科收治的 168 例 pSS-ILD 患者为研究对象,按 7:3 比例分为训练集(117 例)和验证集(51 例)。其中训练集患者根据诊断 pSS-ILD 后 1 年内是否出现 PPF 表型分为 PPF 组($n=38$)与非 PPF 组($n=79$)。另将 2023 年 2 月至 2024 年 4 月该院收治的 24 例 pSS-ILD 患者作为模型外部验证集。纳入

标准:pSS 诊断依据欧美共识小组(AECG)在 2002 年制定的 AECG 标准或 2016 年发布的美国风湿病学会(ACR)/欧洲风湿病学会(EULAR)分类标准^[7-8]。ILD 的诊断参照美国胸科学会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)制定的国际多学科间质性肺病分类标准^[9]。PPF 表型的 pSS-ILD 患者定义为确诊 pSS-ILD 的患者在过去 1 年内,病情进展,且符合诊断标准(表 1)中至少 2 条^[10]。排除标准:(1)因其他病因(如感染、肿瘤、执业暴露、药物等)引起的间质性肺病患者及合并有其他 CTD 的患者;(2)在确诊 pSS-ILD 后 1 年内行高分辨率 CT 检查少于 2 次的患者。本研究经过重庆大学附属三峡医院伦理委员会批准(审批号:2024 年科伦审第 161 号)。因本研究系回顾性研究,故免除患者知情同意。

表 1 PPF 表型的 pSS-ILD 患者诊断标准

标准	判断标准指标
标准一	呼吸道症状恶化
标准二	(1)随访 1 年内用力肺活量绝对下降 $\geq 5\%$ (2)随访 1 年内校正血红蛋白后一氧化碳弥散能力绝对值下降 $\geq 10\%$
标准三	(1)牵拉性支气管扩张及细支气管扩张范围或者严重程度增加 (2)伴有牵拉性支气管扩张的新增磨玻璃影 (3)新增细小网格影 (4)网状结构异常的范围或粗糙度增加 (5)新出现或增多的蜂窝影 (6)肺叶的体积丢失增加

标准一必须满足,标准二、标准三只需满足其中 1 项或 1 项以上即可。

1.2 方法

1.2.1 胸部高分辨率 CT

检查均使用西门子 128 排螺旋 CT,患者仰卧位,深吸一口气然后屏住呼吸,从肺尖开始扫描至肺底。螺距 0.992,层厚 0.625 mm,管电压 120 KV,管电流

200 mA,旋转时间 0.5 s。重建肺窗图像,窗宽的参数设置 1 500 HU,窗位设置-600 HU。重建患者的纵隔窗图像,窗宽的参数设为 350 HU,窗位为 40 HU。

1.2.2 高分辨率 CT 影像分析

由两名具有 10 年以上阅片经验的放射科医师共同阅片讨论得出最终结果。高分辨率 CT 肺纤维化评分参照国际高分辨率 CT 肺纤维化分值计分法^[11],将双侧肺部分别以主动脉弓及右肺下静脉水平层面为分界限分为上、中、下共 6 个区域,分别对各个区域进行评分并将 6 个区域评分累计相加得到总的高分辨率 CT 纤维化评分。肺纤维化评分采用从 0~5 的半定量评分:0 分,无变化;1 分,胸膜下磨玻璃影,胸膜下垂线、弧线影;2 分,小叶间隔增厚、支气管血管束增厚、实变影、胸膜下结节影;3 分,有蜂窝影,但长径<1 cm;4 分,蜂窝影长径为 1~3 cm;5 分,蜂窝影长径>3 cm。高分辨率 CT 影像学特征性改变包括:磨玻璃影、网格影、薄壁囊性改变、蜂窝状影、胸膜下实变影、牵拉性支气管扩张等。

1.2.3 临床资料收集

从医院信息系统获取所有入组患者住院及随访期间的临床资料。(1)基本资料及临床表现:患者的年龄、性别、病程、吸烟史、口干眼干情况、猖獗齿、咳嗽、气促、雷诺现象;(2)血液学指标:WBC、中性粒细胞计数、PLT、血红蛋白、红细胞沉降率、免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、补体(C3、C4)、乳酸脱氢酶、血清铁蛋白、25 羟维生素 D、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、干扰素-γ(IFN-γ)、白细胞介素(IL)-1β、IL-17A、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 RO-52 抗体。(3)肺功能指标:一氧化碳弥散量占预计值的百分比(DLCO%pred)、用力肺活量占预计值的百分比(FVC%pred)。

1.3 统计学处理

数据整理与统计分析基于风暴统计平台或 Zstats 软件(www.zstats.net)和 R4.4.0 完成。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。在训练集数据中先通过单因素分析筛选差异有统计学意义的变量($P < 0.05$),再通过多因素 logistic 回归分析确定 pSS-ILD 患者出现 PPF 的独立预测因子。基于这些独立预测因素构建列线图模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线、曲线下面积(AUC)、校准曲线、HL 检验以及绘制决策曲线评价模型的预测效能。使用验证组患者数据对模型进行外部验证测试模型的稳定性及泛化能力。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料及临床症状比较

训练集 117 例 pSS-ILD 患者中 PPF 组 38 例,非

PPF 组 79 例。PPF 组患者中出现口干眼干 19 例(50.00%)、猖獗齿 10 例(26.32%)、咳嗽 14 例(36.84%)、气促 10 例(26.32%)、有雷诺现象 17 例(44.74%)。两组的病程、性别、吸烟史、口干眼干、猖獗齿、咳嗽、气促症状比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组的年龄比较,PPF 组较非 PPF 组年龄大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PPF 组有雷诺现象患者所占比例高于非 PPF 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者一般资料及临床症状比较

项目	非 PPF 组 (<i>n</i> = 79)	PPF 组 (<i>n</i> = 38)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	55.68 ± 10.22	65.76 ± 8.84	-5.21	<0.001
病程($\bar{x} \pm s$,月)	29.01 ± 19.11	35.82 ± 20.14	-1.77	0.079
性别[<i>n</i> (%)]			0.40	0.528
女	68(86.08)	31(81.58)		
男	11(13.92)	7(18.42)		
吸烟史[<i>n</i> (%)]			1.07	0.300
无	70(88.61)	31(81.58)		
有	9(11.39)	7(18.42)		
口干眼干[<i>n</i> (%)]			1.87	0.171
无	29(36.71)	19(50.00)		
有	50(63.29)	19(50.00)		
猖獗齿[<i>n</i> (%)]			0.18	0.675
无	61(77.22)	28(73.68)		
有	18(22.78)	10(26.32)		
咳嗽[<i>n</i> (%)]			0.18	0.675
无	53(67.09)	24(63.16)		
有	26(32.91)	14(36.84)		
气促[<i>n</i> (%)]			0.03	0.862
无	57(72.15)	28(73.68)		
有	22(27.85)	10(26.32)		
雷诺现象[<i>n</i> (%)]			9.62	0.002
无	65(82.28)	21(55.26)		
有	14(17.72)	17(44.74)		

2.2 两组患者实验室检查指标比较

PPF 组与非 PPF 组比较,铁蛋白水平升高,25 羟维生素 D 水平降低($P < 0.05$)。两组的红细胞沉降率、乳酸脱氢酶、血红蛋白、WBC、PLT、中性粒细胞计数、CA199、CA125、CEA、AFP、免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、补体(C3、C4)、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 RO-52 抗体、TNF-α、IFN-γ、IL-1β、IL-17A 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.3 两组高分辨率 CT 肺纤维化评分及影像学特征比较

与非 PPF 组患者相比,PPF 组患者高分辨率 CT 肺纤维化评分更高,影像学出现蜂窝影患者的占比更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者影像学表现为网格影、气囊状影、磨玻璃影、胸膜下实变影、牵拉性支气管扩张的患者所占比例比较差异无统计

学意义($P>0.05$),见表 4。

2.4 两组患者肺功能比较

两组 FVC%pred、DLCO%pred 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 3 两组患者实验室检查指标比较

项目	非 PPF 组($n=79$)	PPF 组($n=38$)	t/χ^2	P
WBC($\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$)	6.22±1.91	5.90±2.00	0.83	0.409
中性粒细胞计数($\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$)	3.74±1.90	3.54±1.24	0.58	0.562
血红蛋白($\bar{x}\pm s,g/L$)	120.86±14.89	117.13±18.73	1.16	0.247
PLT($\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$)	207.52±68.30	198.79±67.39	0.65	0.517
红细胞沉降率($\bar{x}\pm s,mm/h$)	24.09±15.46	25.63±15.26	−0.51	0.613
乳酸脱氢酶($\bar{x}\pm s,U/L$)	204.48±46.37	223.66±70.14	−1.53	0.131
血清铁蛋白($\bar{x}\pm s,ng/mL$)	243.55±109.55	339.27±132.98	−4.12	<0.001
25 羟维生素 D($\bar{x}\pm s,ng/mL$)	27.21±7.79	17.42±6.61	6.67	<0.001
CA199($\bar{x}\pm s,ng/mL$)	11.97±7.06	12.99±6.59	−0.75	0.456
CA125($\bar{x}\pm s,ng/mL$)	12.52±7.10	11.05±6.19	1.09	0.279
CEA($\bar{x}\pm s,ng/mL$)	2.94±0.92	2.80±0.97	0.73	0.465
AFP($\bar{x}\pm s,ng/mL$)	3.25±1.20	2.93±1.17	1.33	0.186
免疫球蛋白 IgG($\bar{x}\pm s,g/L$)	15.08±4.83	15.24±3.86	−0.18	0.860
免疫球蛋白 IgA($\bar{x}\pm s,g/L$)	2.87±1.03	2.79±1.52	0.37	0.716
免疫球蛋白 IgM($\bar{x}\pm s,g/L$)	1.44±0.70	1.50±0.59	−0.46	0.645
补体 C3($\bar{x}\pm s,g/L$)	1.19±0.33	1.16±0.39	0.35	0.725
补体 C4($\bar{x}\pm s,g/L$)	0.24±0.08	0.24±0.10	0.10	0.919
抗 SSA 抗体[$n(\%)$]			0.02	0.889
无	26(32.91)	13(34.21)		
有	53(67.09)	25(65.79)		
抗 SSB 抗体[$n(\%)$]			0.31	0.577
无	54(68.35)	24(63.16)		
有	25(31.65)	14(36.84)		
抗 RO-52 抗体[$n(\%)$]			0.71	0.398
无	35(44.30)	20(52.63)		
有	44(55.70)	18(47.37)		
TNF- α ($\bar{x}\pm s,pg/mL$)	10.87±5.21	10.85±5.07	0.03	0.980
IL-1 β ($\bar{x}\pm s,pg/mL$)	8.35±4.59	8.13±4.04	0.24	0.810
IFN- γ ($\bar{x}\pm s,pg/mL$)	11.40±6.01	11.01±5.13	0.36	0.718
IL-17A($\bar{x}\pm s,pg/mL$)	8.59±5.23	6.88±4.74	1.71	0.091

表 4 两组患者高分辨率 CT 肺纤维化评分及影像学特征比较

项目	非 PPF 组($n=79$)	PPF 组($n=38$)	t/χ^2	P
高分辨率 CT 肺纤维化评分($\bar{x}\pm s,分$)	13.15±5.86	23.53±6.98	−7.92	<0.001
蜂窝影[$n(\%)$]			11.63	<0.001
无	72(91.14)	25(65.79)		
有	7(8.86)	13(34.21)		

续表 4 两组患者高分辨率 CT 肺纤维化评分及影像学特征比较

项目	非 PPF 组(<i>n</i> = 79)	PPF 组(<i>n</i> = 38)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
高分辨率 CT 肺纤维化评分($\bar{x} \pm s$, 分)	13.15 ± 5.86	23.53 ± 6.98	−7.92	<0.001
网格影[<i>n</i> (%)]			0.03	0.874
无	24(30.38)	11(28.95)		
有	55(69.62)	27(71.05)		
气囊状影[<i>n</i> (%)]			0.31	0.576
无	56(70.89)	25(65.79)		
有	23(29.11)	13(34.21)		
磨玻璃影[<i>n</i> (%)]			0.28	0.599
无	31(39.24)	13(34.21)		
有	48(60.76)	25(65.79)		
胸膜下实变影[<i>n</i> (%)]			2.08	0.149
无	67(84.81)	28(73.68)		
有	12(15.19)	10(26.32)		
牵拉性支气管扩张[<i>n</i> (%)]			<0.01	0.994
无	54(68.35)	26(68.42)		
有	25(31.65)	12(31.58)		

表 5 两组患者肺功能比较($\bar{x} \pm s$, %)

项目	非 PPF 组 (<i>n</i> = 79)	PPF 组 (<i>n</i> = 38)	<i>t</i>	<i>P</i>
FVC%pred	84.09 ± 6.28	85.76 ± 8.13	−1.23	0.223
DLCO%pred	78.29 ± 11.39	76.79 ± 11.70	0.66	0.508

2.5 多因素 logistic 回归分析

将 pSS-ILD 是否出现 PPF 表型作为因变量(出现 PPF 赋值为 1, 未出现 PPF 赋值为 0)。将单因素分析里面差异有统计学意义的指标(蜂窝影、雷诺现象、年龄、铁蛋白、25 羟维生素 D、高分辨率 CT 肺纤维化评分)作为自变量进行分析, 多因素 logistic 回归分析结果显示, 年龄(*OR* = 1.09, 95% *CI*: 1.03 ~ 1.16)、25 羟维生素 D(*OR* = 0.88, 95% *CI*: 0.81 ~ 0.96)、高分辨率 CT 纤维化评分(*OR* = 1.19, 95% *CI*: 1.10 ~ 1.30)是影响 pSS-ILD 患者是否出现 PPF

表型的独立危险因素(*P* < 0.05), 见表 6。

表 6 pSS-ILD 患者出现 PPF 表型的多因素 logistic 回归分析

项目	β	<i>SE</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.09	0.03	0.005	1.09	1.03~1.16
25 羟维生素 D	−0.12	0.04	0.004	0.88	0.81~0.96
高分辨率 CT 肺纤维化评分	0.18	0.04	<0.001	1.19	1.10~1.30

2.6 pSS-ILD 患者 PPF 发生风险的列线图分析

将年龄、25 羟维生素 D、高分辨率 CT 肺纤维化评分作为独立预测因素建立 pSS-ILD 患者出现 PPF 表型的风险预测模型, 绘制列线图模型使模型可视化。每个预测因素分别对照分值标尺得出分数, 将 3 个因素的总分相加, 将相加的总分与最下方概率标尺对应即可得到 pSS-ILD 患者出现 PPF 表型的风险概率。得分越高出现 PPF 表型的风险越高, 见图 1。

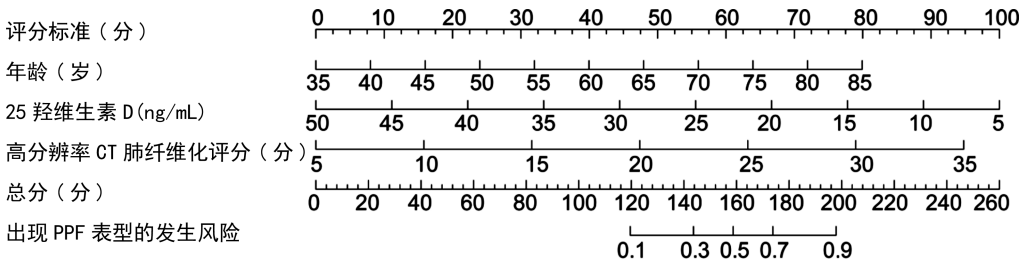


图 1 pSS-ILD 患者 PPF 发生风险的列线图

2.7 列线图模型的内部验证

绘制预测 pSS-ILD 患者发生 PPF 列线图模型的校准曲线,见图 2。预测概率与实际概率基本一致,且 HL 检验 $\chi^2=3.315, P=0.913$,表明模型具有良好的拟合度。用 ROC 曲线和 AUC 值来衡量模型的区分能力。AUC 为 0.88(95%CI:0.79~0.98),提示模型具有良好的区分能力,见图 3。

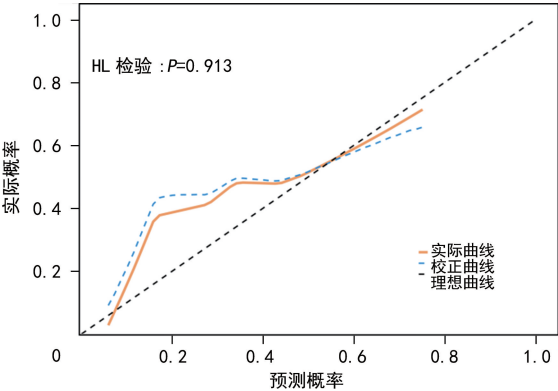


图 2 预测 pSS-ILD 患者发生 PPF 列线图模型内部验证的校准曲线

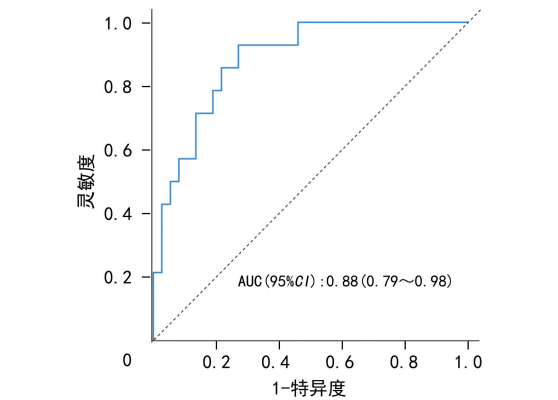


图 3 列线图模型内部验证的 ROC 曲线

2.8 列线图模型的外部验证

使用非同期纳入的 24 例 pSS-ILD 患者数据对列线图模型进行外部验证。结果显示校准曲线预测概率与实际概率接近,HL 检验 $\chi^2=9.516, P=0.301$,提示模型的一致性良好,见图 4;AUC 为 0.81(95%CI:0.61~1.00),提示模型区分度良好,见图 5。

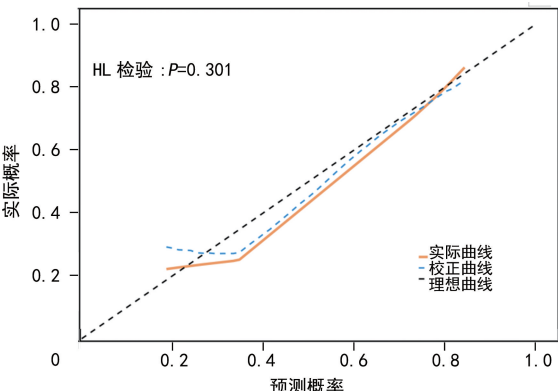


图 4 24 例 pSS-ILD 患者数据进行外部验证的校准曲线

2.9 列线图模型的临床收益分析

采用 R4.4.0 软件分别绘制训练集及验证集决策曲线,结果表明无论是训练集还是验证集该模型均有较好的临床收益,见图 6、7。

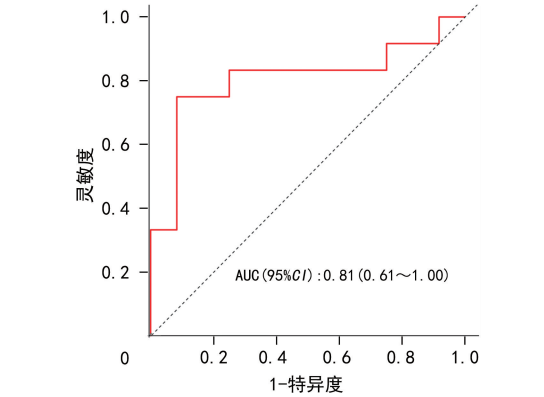


图 5 列线图模型外部验证的 ROC 曲线

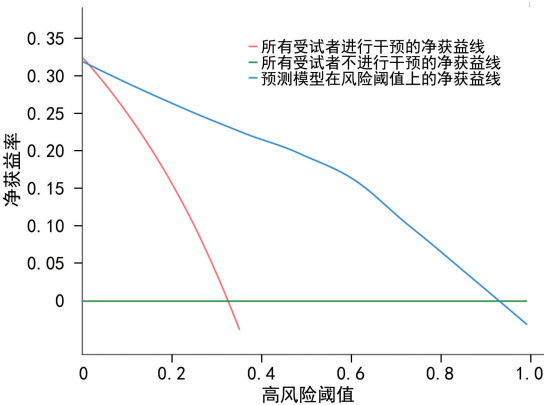


图 6 训练集决策曲线

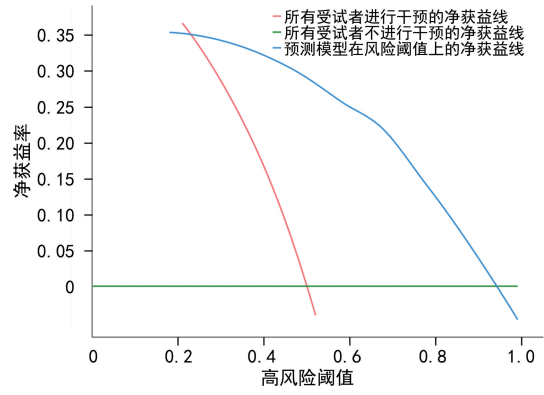


图 7 验证集决策曲线

3 讨论

ILD 是 pSS 最重要的肺部受累表现,也是 pSS 常见的肺部死亡原因。部分 pSS-ILD 患者在使用了激素及免疫抑制剂治疗后仍然会出现 PPF 表型,严重威胁患者的生命。本研究纳入的 168 例 pSS-ILD 患者中,有 52 例出现 PPF 表型,其发病率为 30.9%。

有报道显示,高龄是多数 CTD-ILD 患者进展为 PPF 表型的共同危险因素^[12]。CHIU 等^[5] 纳入了 150 例 CTD-ILD 患者,其中 76 例进展为 PPF,该研究

发现年龄与 PPF 的死亡风险增加独立相关。国内也有研究报道,年龄大于 60 岁是 pSS 患者发生 ILD 的危险因素^[13],且年龄与 pSS-ILD 的预后相关,年龄越大的患者预后越差^[14]。本研究发现,PPF 组患者平均年龄(65.76 ± 8.84)岁,非 PPF 组患者平均年龄(55.68 ± 10.22)岁。与非 PPF 组相比,PPF 组患者平均年龄更大,差异有统计学意义($P < 0.05$),且年龄增加是 pSS-ILD 出现 PPF 表型的独立危险因素。故临床上对于高龄的 pSS 患者要引起高度重视,需警惕 ILD 的发生。对于高龄的 pSS-ILD 患者建议密切随访患者呼吸道症状,并定期行肺功能及高分辨率 CT 检查以便及时发现 PPF。雷诺现象是一种在冷刺激、情绪波动和各种疾病的影响下诱发的血管和神经功能障碍。首先是引起肢体尤其是肢端动脉阵发性痉挛,血流暂时减少或中断,继而出现血管扩张和充血。TARIQ 等^[15]发现雷诺现象与系统性硬化症相关肺动脉高压密切相关。国内有报道显示雷诺现象与 pSS 患者的肺脏受累相关^[16]。本研究也发现,pSS-ILD 患者中 PPF 组较非 PPF 组发生雷诺现象的比例更高。

血清铁蛋白由巨噬细胞分泌,是人体重要的含铁蛋白。血清铁蛋白在细胞和全身铁稳态中起着至关重要的作用,也是炎症反应的急性期反应物,参与感染、肿瘤、自身免疫性疾病的发生^[17]。血清铁蛋白是氧化应激损伤相关通路中的关键因子。既往研究认为增加血清铁蛋白水平可以稳定细胞内溶酶体,保护气道上皮细胞免受氧化损伤^[18]。最近的研究表明,血清铁蛋白还可以通过自噬途径增加肺上皮细胞的氧化损伤,从而参与肺纤维化的发生及发展^[19]。血清铁蛋白水平与 IL-6、TNF- α 等多种细胞因子水平呈正相关,而这些炎症细胞因子可通过多种途径引发肺纤维化^[20]。徐彤等^[21]纳入了 527 例 pSS 患者,其中 pSS-ILD 患者 206 例,与非 pSS-ILD 患者相比,pSS-ILD 患者血清铁蛋白水平更高,且血清铁蛋白增高是 pSS-ILD 进展的危险因素。国内一项纳入 91 例 CTD-ILD 患者的前瞻性研究结果显示,所有患者随访 6 个月后,肺部病变进展者 27 例,非进展者 64 例。logistic 回归模型显示,血清铁蛋白水平升高是 CTD-ILD 进展的独立危险因素,血清铁蛋白截断值为 303.25 ng/mL^[22]。本研究发现,与非 PPF 组相比,PPF 组患者血清铁蛋白水平更高,这表明血清铁蛋白在 pSS-ILD 患者肺部纤维化进展的过程中可能发挥了一定作用,与既往研究结论相符。

维生素 D 是一种重要的脂溶性维生素,通过调节钙和磷的稳态对骨骼和肌肉健康起着至关重要的作用。其生物效应是通过维生素 D 受体介导的,维生素 D 受体在几乎所有组织中调节基因表达和信号转导。

目前维生素 D 已被证实具有多种生物特性,在一些慢性病、免疫相关性疾病、感染性疾病、肿瘤中的作用越来越受到关注^[23]。作为类固醇类物质,维生素 D 可通过调节 Th1/Th2 从而抑制自身免疫性疾病的发生发展。还可促进树突状细胞产生抗炎细胞因子,有助于调节免疫反应,防止过度炎症^[24]。通过检测血清 25 羟维生素 D 水平可反应机体维生素 D 是否缺乏。TZILAS 等^[25]发现,给实验小鼠进行维生素 D 预处理可预防博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化。并且发现特发性肺纤维化患者以及其他原因引起的 ILD 患者均表现出 25 羟维生素 D 降低,25 羟维生素 D 的缺乏与特发性肺纤维化患者基线肺功能及全因死亡率相关。目前,一项新的研究发现维生素 D 降低了特发性纤维化患者人成纤维细胞的促纤维化功能,补充维生素 D 对特发性肺纤维化的治疗存在潜在临床益处^[26]。国外还有研究发现 25 羟维生素 D 水平的高低与 pSS 患者干眼症严重程度、神经系统病变和淋巴瘤的发生有关^[27-28]。目前国内外关于 25 羟维生素 D 在 pSS 患者肺部受损中的研究甚少。本研究发现,出现 PPF 表型的 pSS-ILD 患者血清 25 羟维生素 D 水平低于非 PPF 患者,是 pSS-ILD 患者并发 PPF 的独立预测因子。

pSS 患者高分辨率 CT 常见的影像学特征表现包括肺底磨玻璃影、小叶中心结节、薄壁囊性改变、网格影、蜂窝影、牵拉性支气管扩张等。本研究显示,与非 PPF 组患者相比,PPF 组患者高分辨率 CT 影像学检查结果出现蜂窝影的患者占比更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。蜂窝影是由肺实质纤维化导致的,并伴有肺泡和细支气管结构的丧失。蜂窝影可以是特发性的,也可继发于其他疾病,如过敏性肺炎、结节病、石棉肺、药物反应和 CTD(尤其是类风湿关节炎和系统性硬化症)^[29]。ADAMS 等^[30]发现放射学结果出现蜂窝影改变是纤维化型过敏性肺炎预后差的影像学表现,且对抗免疫治疗疗效差。吕倩等^[31]发现 CTD-ILD 患者出现 PPF 者较未出现 PPF 者影像学蜂窝影改变的比例更大,其结论与本研究结果相符。ILD 是 pSS 患者最重要的肺部死亡原因。既往研究表明,肺纤维化程度与 ILD 预后相关^[32]。本研究对 pSS-ILD 的患者进行高分辨率 CT 影像肺纤维化评分,结果显示,PPF 组患者高分辨率 CT 肺纤维化评分为(23.53 ± 6.98)分,非 PPF 组为(13.15 ± 5.86)分,PPF 组高于非 PPF 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示高分辨率 CT 肺纤维化评分是 pSS-ILD 发生 PPF 的独立危险因素。

综上所述,本研究通过单因素分析及多因素 logistic 回归分析发现 pSS-ILD 患者的年龄、25 羟维生素 D 水平、高分辨率 CT 肺纤维化评分是影响其是否

出现 PPF 表型的独立预测因子。通过这些预测因子构建列线图,内部验证显示模型具有良好的区分度与一致性。外部验证显示校准曲线预测概率与实际概率近似,提示模型具有良好的一致性。本研究仍存在一定不足及局限性。(1)本研究为回顾性研究,部分资料数据收集不完善,如未收集到患者的血气分析、干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)评分、涎液化糖链抗原(KL-6)等资料,无法进行更为全面准确的分析。(2)本研究为单中心研究,病例来源较为单一,不具有普遍性。后期有待更进一步的前瞻性、多中心队列研究来扩大样本量并验证本研究结果,提高预测模型的准确性,为 pSS-ILD 患者是否会发生 PPF 表型提供更准确的预测。

参考文献

[1] ZHAO L, WANG Z, XU M, et al. Characteristics of primary Sjögren’s syndrome with articular manifestations at initial treatment [J]. SAGE Open Med, 2024, 12: 1-6.

[2] 张遥, 徐雁, 赵久良, 等. 原发性干燥综合征相关神经系统损害 52 例临床特征[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(7): 525-530.

[3] 颜淑敏, 赵岩, 曾小峰, 等. 原发性干燥综合征患者肺部病变的临床分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(7): 513-516.

[4] KIM K, LEE J, JO Y S. Factors for progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-related interstitial lung disease[J]. Ther Adv Respir Dis, 2023, 17: 820-831.

[5] CHIU Y H, SPIERINGS J, JONG P A, et al. Predictors for progressive fibrosis in patients with connective tissue disease associated interstitial lung diseases[J]. Respir Med, 2021, 187: 579-587.

[6] BEHR J, PRASSE A, KREUTER M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(5): 476-486.

[7] VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, et al. Classification criteria for Sjögren’s syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6):

554-558.

[8] SHIBOSKI C H, SHIBOSKI S C, SEROR R, et al. International Sjögren’s Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren’s syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 9-16.

[9] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multi-disciplinary Consensus Classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(2): 277-304.

[10] 郭璐, 孙伟, 刘倩茜, 等. 进展性肺纤维化表现的结缔组织病相关间质性肺病患者临床管理(四川省)专家共识[J]. 实用医院临床杂志, 2024, 21(2): 29-38.

[11] HUUSKONEN O, KIVISAARI L, ZITTING A, et al. High-resolution computed tomography classification of lung fibrosis for patients with asbestos-related disease[J]. Scand J Work Environ Health, 2001, 27(2): 106-112.

[12] DUMAN D. Progressive pulmonary fibrosis (PPF)[J]. Tuberk Toraks, 2022, 70(4): 375-381.

[13] YANG Z, ZHAO H, SHAN L, et al. Clinical features and risk factors for primary Sjögren’s syndrome combined with interstitial lung disease: a retrospective study[J]. Acta Bioc him Pol, 2024, 71: 12461.

[14] HUANG Y, QIU Y, XIE Z, et al. Risk factors and prognosis of interstitial lung disease for primary Sjögren’s syndrome patients: a retrospective case control study[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(11): 3033-3041.

[15] TARIQ S, TERVAERT J W C, OSMAN M. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension preceding the confirmation of systemic sclerosis in a patient with Raynaud’s phenomenon [J]. Microvasc Res, 2022, 139: 104267.

[16] 侯鸣, 李有强, 李雪梅, 等. 基于胸部 CT 及临床特征构建原发性干燥综合征患者肺脏受累的风险预测模型[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(3):

- 400-405.
- [17] KOTLA N K, DUTTA P, PARIMI S, et al. The role of ferritin in health and disease: recent advances and understandings[J]. *Metabolites*, 2022, 12(7): 609-620.
- [18] PERSSON H L, NILSSON K J, BRUNK U T. Novel cellular defenses against iron and oxidation: ferritin and autophagocytosis preserve lysosomal stability in airway epithelium[J]. *Redox Rep*, 2001, 6(1): 57-63.
- [19] SIOUTAS A, VAINIKKA L K, KENTSON M, et al. Oxidant-induced autophagy and ferritin degradation contribute to epithelial-mesenchymal transition through lysosomal iron [J]. *J Inflamm Res*, 2017, 10: 29-39.
- [20] SAVIN I A, ZENKOVA M A, SENKOVA A V. Pulmonary fibrosis as a result of acute lung inflammation: molecular mechanisms, relevant in vivo models, prognostic and therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 149-159.
- [21] 徐彤, 张永峰, 李一帆, 等. 血清标志物对原发性干燥综合征合并间质性肺炎预后影响的分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(6): 397-401.
- [22] ZHAO T, LIN F A, CHEN H. Analysis of risk factors for the progression and prognosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. *Arch Rheumatol*, 2022, 38(2): 274-281.
- [23] BIZZARO G, ANTICO A, FORTUNATO A, et al. Vitamin D and autoimmune diseases: is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit? [J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(7): 438-443.
- [24] ATHANASSIOU L, KOSTOGLIOU-ATHANASSIOU I, KOUTSILIERIS M, et al. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4): 709-729.
- [25] TZILAS V, BOUROS E, BARBAYIANNI I, et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 55: 17-24.
- [26] VOISIN T, JOANNES A, MORZADEC C, et al. Antifibrotic effects of vitamin D₃ on human lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 125: 109558.
- [27] AGMON-LEVIN N, KIVITY S, TZIOUFAS A G, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(3): 234-239.
- [28] KUO C Y, HUANG Y C, LIN K J, et al. Vitamin D deficiency is associated with severity of dry eye symptoms and primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2020, 66(4): 386-388.
- [29] MARCHIORI E, HOCHHEGGER B, ZANETTI G. Honeycombing [J]. *J Bras Pneumol*, 2017, 43(5): 329.
- [30] ADAMS T N, BATRA K, KYPREOS M, et al. Impact of radiographic honeycombing on transplant free survival and efficacy of immunosuppression in fibrotic hypersensitivity pneumonitis[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 224-235.
- [31] 吕倩, 张可, 申玉霞, 等. 结缔组织病相关间质性肺疾病呈进展性纤维化表型的临床特征及危险因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(21): 85-93.
- [32] LI X, WU Q, PENG S, et al. High-resolution computed tomography (HRCT) analysis in anti-synthase antibody syndrome with organizing pneumonia[J]. *Med Clin (Barc)*, 2022, 159(2): 59-64.

(收稿日期: 2024-09-28 修回日期: 2024-12-28)

(编辑: 管佩钰)