

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.01.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231201.1520.005\(2023-12-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231201.1520.005(2023-12-01))

COPD 合并肺间质纤维化的列线图预测模型构建*

莫尚尧, 谢勇, 杨丽霞, 李亚萍, 陈熔

(南充市中心医院呼吸与危重症医学科, 四川南充 637000)

[摘要] **目的** 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺间质纤维化的影响因素,构建列线图预测模型。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 2 月该院接诊的 195 例 COPD 患者的临床资料,收集可能影响 COPD 患者合并肺间质纤维化的因素,根据有无肺间质纤维化将患者分为两组。多因素 logistic 回归分析筛选独立影响因素,并构建列线图预测模型。**结果** 本研究纳入的 195 例 COPD 患者中共有 50 例(25.64%)合并肺间质纤维化。单因素和多因素 logistic 回归分析显示:吸烟史、COPD 病程、急性加重发作频率、血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管紧张素 II(Ang II)为 COPD 合并肺间质纤维化的独立影响因素($P < 0.05$)。根据多因素分析结果构建列线图预测模型,其受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.956(95%CI:0.930~0.983),Bootstrap 法进行内部验证显示平均绝对误差为 0.025,预测模型表现与理想模型基本拟合。**结论** 该研究构建的列线图模型预测 COPD 合并肺间质纤维化风险具有较高的准确度与区分度。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;肺间质纤维化;多因素分析;列线图

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)01-0017-05

Establishment of a nomogram prediction model for risk of COPD complicating pulmonary interstitial fibrosis*

MO Shangyao, XIE Yong, YANG Lixia, LI Yaping, CHEN Rong

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanchong Municipal Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the influencing factors of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicating pulmonary interstitial fibrosis, and to establish a nomogram prediction model. **Methods** The clinical data of 195 patients with COPD admitted and treated in this hospital from January 2019 to February 2021 were retrospectively analyzed. The factors possibly affecting the patients with COPD complicating pulmonary interstitial fibrosis were collected, and the patients were divided into 2 groups according to whether having pulmonary interstitial fibrosis. The independent risk factors were analyzed and screened by the multivariate logistic regression. Then the nomogram prediction model was constructed. **Results** Among the included 195 cases of COPD in this study, there were 50 cases (25.64%) of complicating pulmonary interstitial fibrosis. The univariate and multivariate logistic regression analysis results showed that the smoking history, duration of COPD, frequency of acute exacerbations onset, serum transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), basic fibroblast growth factor (bFGF) and angiotensin II (Ang II) were the independent influencing factors of COPD complicating pulmonary interstitial fibrosis ($P < 0.05$). The nomogram model was constructed according to the results of multivariate analysis results, and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.956 (95%CI:0.930-0.983), the average absolute error of internal verification by the Bootstrap method was 0.025, and the prediction model performance basically fitted the ideal model. **Conclusion** The nomogram model constructed by this study for predicting the pulmonary interstitial fibrosis in COPD patients has high accuracy and distinction degree.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary interstitial fibrosis; multivariate analysis; nomogram

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床常见的以气流阻塞为主要表现的呼吸系统疾病,国内 20 岁以上人群 COPD 的患病率高达 8.6%^[1-2]。肺间质纤维化是因肺间质受损所致的成纤维细胞分泌胶原蛋白对肺间质修补而引起的肺纤维化,有研究发现 COPD 患者因肺组织炎症损伤及弥散能力下降,可诱发肺间质纤维化^[3]。肺间质纤维化已成为 COPD 的重要病理结局之一, COPD 患者一旦合并肺间质纤维化将导致病情迅速进展而使病死率骤升^[4]。因此 COPD 合并肺间质纤维化的预防及控制对于改善患者预后具有重要的意义。目前关于 COPD 合并肺间质纤维化临床特点分析的相关研究已有报道,但其影响因素分析的研究较少,预测模型构建的研究也少有报道^[5]。列线图是在多因素 logistic 回归分析基础上建立的可视化预测模型,因其操作简便、易于解释、直观可视等优势而得到广泛的应用。本研究旨在通过分析 COPD 合并肺间质纤维化的危险因素并构建列线图预测模型,以期降低 COPD 合并肺间质纤维化风险的相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2021 年 2 月本院接诊的 195 例 COPD 患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)》^[6]的诊断标准;(2)拟分析的相关资料完整;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)合并支气管哮喘、肺癌等呼吸系统疾病(肺间质纤维化除外);(2)合并肝硬化、类风湿性关节炎等影响本研究纳入血清学指标的检测;(3)合并其他急慢性疾病。本研究经医院伦理委员会批准(2022067)。

1.2 方法

(1)在参考相关文献并结合临床经验基础上采用回顾性分析的方法收集以下内容:患者一般资料(性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史)、疾病相关因素(COPD 病程、急性加重发作频率)、肺功能相关指标[第 1 秒用力呼气量占预计值百分比(FEV1%pred)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)、第 1 秒用力呼气量占用力肺活量的比率(FEV1/FVC)、肺总量占预计值百分比(TLC%pred)、残气量占预计值百分

比(RV%pred)、潮气量占预计值百分比(VT%pred)]、血气分析指标(动脉氧分压)、血液检查指标[血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管紧张素 II(Ang II)、II 型肺泡细胞表面抗原(KL-6)]。肺功能相关指标、血气分析指标及血液检查指标均采集患者入院 24 h 内的检查数据。(2)根据以下标准判断患者合并肺间质纤维化的发生情况^[7]:①外科肺活检证实符合间质性肺炎改变;②虽无外科活检,但已出现混合型呼吸困难、肺部 Velcro 啰音临床表现,胸部高分辨率 CT(HRCT)出现弥漫性点状结节影、网隔影、蜂窝影、小叶间隔增厚等肺间质纤维化的影像学表现;③除外因肺结核、自身免疫性疾病等其他疾病所引起的继发性肺间质纤维化。根据有无肺间质纤维化将患者分为肺间质纤维化组和非肺间质纤维化组。比较两组患者上述各指标,多因素 logistic 回归分析筛选独立影响因素,构建 COPD 合并肺间质纤维化风险的列线图预测模型。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析, R4.1.3 软件构建列线图预测模型,受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的预测价值, Bootstrap 法进行内部验证(以原始数据重复抽样 1 000 次)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

本研究纳入的 195 例 COPD 患者中有 50 例(25.64%)合并肺间质纤维化。单因素分析显示,肺间质纤维化组与非肺间质纤维化组患者年龄、吸烟史、COPD 病程、急性加重发作频率、FEV1/FVC、TLC%pred、VT%pred、TGF- $\beta 1$ 、bFGF、Ang II 及 KL-6 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 多因素 logistic 回归分析

将单因素分析中有差异的因素作为协变量,以有无肺间质纤维化作为自变量行多因素 logistic 回归分析,结果显示吸烟史、COPD 病程、急性加重发作频率、TGF- $\beta 1$ 、bFGF、Ang II 为 COPD 合并肺间质纤维化的独立影响因素($P < 0.05$),见表 2。

表 1 COPD 合并肺间质纤维化的单因素分析

因素	肺间质纤维化组($n=50$)	非肺间质纤维化组($n=145$)	χ^2/t	P
性别(n)			0.601	0.438
男	39	105		
女	11	40		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.91 \pm 13.75	62.85 \pm 12.04	2.957	0.003
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.73 \pm 5.14	23.36 \pm 5.08	-0.754	0.452
吸烟史(n)			10.455	0.001

续表 1 COPD 合并肺间质纤维化的单因素分析

因素	肺间质纤维化组(n=50)	非肺间质纤维化组(n=145)	χ^2/t	P
无	13	76		
有	37	69		
饮酒史(n)			0.019	0.890
无	35	103		
有	15	42		
COPD 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	7.81 ± 2.15	5.05 ± 1.53	9.848	<0.001
急性加重发作频率($\bar{x} \pm s$, 次/年)	4.79 ± 1.03	2.15 ± 0.66	20.880	<0.001
FEV1%pred($\bar{x} \pm s$, %)	72.18 ± 16.52	68.53 ± 15.97	1.457	0.147
FVC%pred($\bar{x} \pm s$, %)	69.88 ± 19.53	75.04 ± 20.17	-1.598	0.112
FEV1/FVC($\bar{x} \pm s$)	60.51 ± 7.85	65.74 ± 9.63	-3.462	<0.001
TLC%pred($\bar{x} \pm s$, %)	75.83 ± 9.63	66.15 ± 7.84	7.085	<0.001
RV%pred($\bar{x} \pm s$, %)	72.06 ± 15.33	73.81 ± 16.04	-0.673	0.502
VT%pred($\bar{x} \pm s$, %)	71.08 ± 12.35	64.17 ± 8.13	4.490	<0.001
动脉氧分压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	73.81 ± 9.17	74.05 ± 9.52	-0.155	0.877
TGF- β 1($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	78.15 ± 8.74	33.57 ± 6.03	39.853	<0.001
bFGF($\bar{x} \pm s$, ng/L)	38.95 ± 7.11	20.17 ± 6.05	18.073	<0.001
Ang II ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	50.81 ± 7.83	24.16 ± 5.94	25.107	<0.001
KL-6($\bar{x} \pm s$, U/mL)	1 082.73 ± 194.27	435.02 ± 133.97	26.057	<0.001

表 2 COPD 合并肺间质纤维化的多因素 logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
吸烟史	1.945	0.646	9.064	0.003	6.996	1.972~24.823
COPD 病程(年)	0.178	0.065	7.598	0.006	1.195	1.053~1.357
急性加重发作频率(次/年)	0.316	0.103	9.434	0.002	1.372	1.121~1.679
TGF- β 1(μ g/L)	0.055	0.012	20.805	<0.001	1.057	1.032~1.082
bFGF(ng/L)	0.065	0.019	11.889	0.001	1.067	1.028~1.107
Ang II (ng/L)	0.037	0.016	5.124	0.024	1.038	1.005~1.071
常量	-19.292	3.254	35.161	<0.001	<0.001	

2.3 COPD 合并肺间质纤维化的列线图预测模型构建与验证

根据多因素分析结果构建 COPD 合并肺间质纤维化的列线图预测模型, 见图 1。预测模型 ROC 曲线

下面积(AUC)为 0.956(95%CI:0.930~0.983), 区分度较好, 见图 2; 内部验证结果显示, 平均绝对误差为 0.025, 预测模型表现与理想模型基本拟合, 准确度较高, 见图 3。

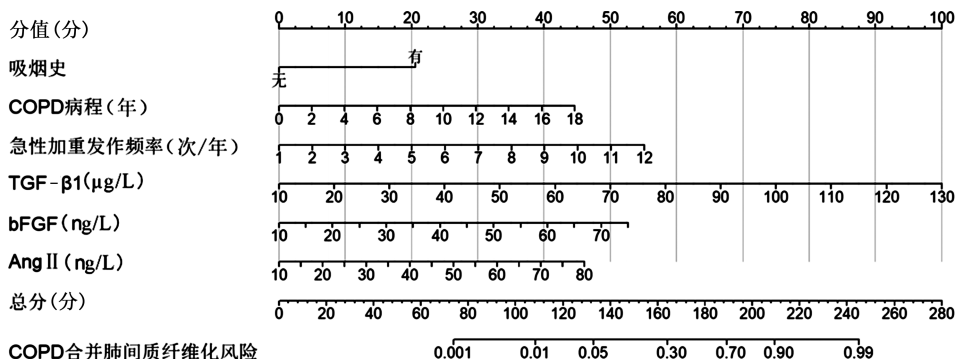


图 1 COPD 合并肺间质纤维化的列线图预测模型

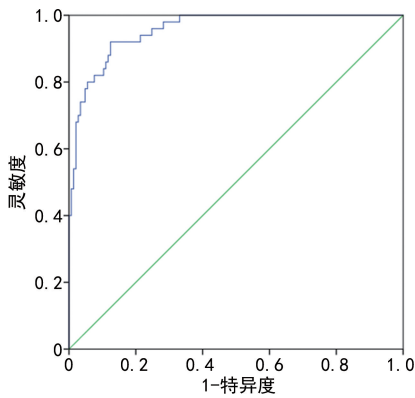


图2 ROC 曲线分析

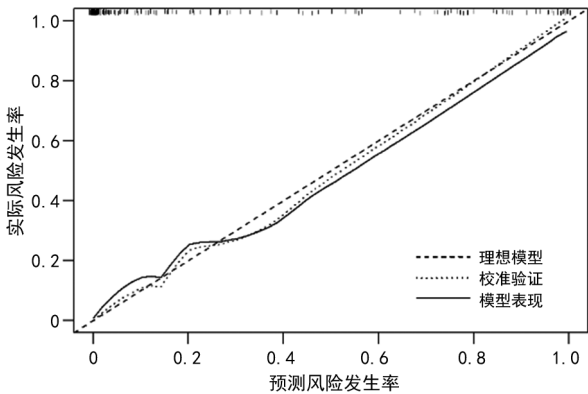


图3 校准曲线

3 讨论

COPD可引起支气管壁出现炎症细胞浸润,长期反复的慢性支气管炎反应可致肺泡及细支气管受累,引起细支气管的细胞浸润、水肿及管壁出现炎症反应,加上支气管底部存在的肉芽组织可逐步增生转化为纤维组织而致细支气管结构性改变,进一步蔓延至肺部组织,最终导致肺间质纤维化的发生^[8-9]。本研究纳入的195例COPD患者中有50例(25.64%)合并肺间质纤维化,与其他研究报道的20%~45%结果相符^[10],提示COPD患者合并肺间质纤维化发生率较高。双重的病理改变可对患者的肺部组织造成严重损伤而加重缺氧与弥散功能的障碍,增加肺动脉压力,导致COPD患者病情加重,严重者甚至危及生命。因此,有必要通过早期预测制订合理的预防、干预措施,以降低COPD患者肺间质纤维化的发生率^[11]。

本研究在单因素分析基础上行多因素logistic回归分析,结果显示吸烟史、COPD病程、急性加重发作频率为COPD合并肺间质纤维化的独立影响因素($P<0.05$)。有吸烟史的患者肺间质纤维化的发生风险更高,关于吸烟对肺部组织的损伤已被多项研究所证实,大量接触尼古丁、焦油等有毒、有害成分可致机体长期处于慢性炎症状态而加重对其病理损伤,增加肺间质纤维化的风险^[12-13]。COPD病程的延长及急性加重发作频率的增加均可致患者COPD合并肺间质纤维化的发生风险增加,这可能与随着病程的延

长、急性加重期发作频率的增加可导致患者外周气道增厚、重塑,管腔分泌物堵塞情况愈加严重有关,上述改变使患者肺泡周围毛细血管受挤压更明显,引起细胞外基质的过度生成,导致肺泡上皮细胞丢失,最终诱发肺间质纤维化^[14]。TGF- β 1、bFGF、Ang II为临床常用的纤维化病变指标。TGF- β 1为细胞分化、增殖及行为诱导信号分子的一种,可调节免疫反应的各个环节,当机体出现组织损伤后,TGF- β 1在愈合过程中起重要的调节作用,但若当其出现控制偏离可使平衡由生理性修复向病理性修复转化而出现组织纤维化^[15-16]。bFGF为内源性多肽的一种,在组织损伤修复中起重要作用,但同时bFGF作为促增殖的重要因子在组织纤维化病变中发挥重要的作用^[17]。Ang II为肾素-血管紧张素系统的效应分子之一,该物质水平过高可刺激细胞增殖并诱发炎症反应而参与组织纤维化的发生。本研究发现TGF- β 1、bFGF、Ang II均为COPD合并肺间质纤维化的影响因素,TGF- β 1、bFGF、Ang II均参与成纤维细胞的生物学功能,成纤维细胞可合成细胞外基质及细胞因子而在肺间质纤维化的发生、发展中起关键作用^[18]。

本研究发现,FEV1%pred等肺功能指标无法用于区分COPD患者是否合并肺间质纤维化,这可能与以下几方面有关:(1)肺间质纤维化的发生可对肺泡产生一定的牵引力,这一改变可在一定程度上减轻COPD终末期气道的陷闭^[19]。(2)外周支气管的纤维化可对小气道起到一定的支撑作用,在一定程度上减轻了气流受限^[20]。(3)COPD患者发生肺间质纤维化时虽然肺总量因肺气肿而增加,但因肺组织瘢痕形成及皱缩减少,阻塞与限制因素相互抵消而使患者肺总量等容积指标升高不明显^[21]。

本研究显示,列线图预测模型的AUC为0.956(95%CI:0.930~0.983),区分度较好;内部验证结果显示,预测模型表现与理想模型基本拟合,准确度较高。多因素logistic回归分析所得到的预测模型计算复杂,需要使用者具备一定的统计学专业知识才能准确计算及使用,因而多因素logistic回归分析模型虽然研究众多,但临床使用却较少。列线图模型为多因素logistic回归模型的可视化手段之一,该模型可将各因素的权重以分数的形式进行直观展示,计算方便、易于理解。同时列线图模型直观、易懂,医护人员在对患者进行健康教育时可使用该模型辅助进行健康教育,有助于提高患者病情知晓率和治疗依从性。

综上所述,COPD患者肺间质纤维化发生率较高,其受吸烟史、COPD病程、急性加重发作频率等因素的影响,本研究构建的列线图模型预测COPD合并肺间质纤维化风险具有较高的准确度与区分度。

参考文献

[1] DUCKWORTH A,GIBBONS M A,ALLEN R J,

- et al. Telomere length and risk of idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease; a mendelian randomisation study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 285-294.
- [2] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [3] SELMAN M, MARTINEZ F J, PARDO A. Why does an aging smoker's lung develop idiopathic pulmonary fibrosis and not chronic obstructive pulmonary disease? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(3): 279-285.
- [4] 彭敏, 施举红, 蔡柏蔷. 肺纤维化合并肺气肿综合征: 呼吸内科临床的“新问题”[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(8): 744-747.
- [5] HALU A, LIU S, BAEK S H, et al. Exploring the cross-phenotype network region of disease modules reveals concordant and discordant pathways between chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(14): 2352-2364.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11): 856-870.
- [7] SAKORNSAKOLPAT P, PROKOPENKO D, LAMONTAGNE M, et al. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 494-505.
- [8] TUDORACHE V, TRAILA D, MARC M, et al. Impact of moderate to severe obstructive sleep apnea on the cognition in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0211455.
- [9] SIDDHARTHAN T, GUPTA A, BARNES P J. Chronic obstructive pulmonary disease endotypes in low- and middle-income country settings: precision medicine for all[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(2): 171-172.
- [10] BRANDSMA C A, VAN DEN BERGE M, HACKETT T L, et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine [J]. *J Pathol*, 2020, 250(5): 624-635.
- [11] AGUSTÍ A, HOGG J C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *New Engl J Med*, 2019, 381(13): 1248-1256.
- [12] VIETRI L, BENNETT D, CAMELI P, et al. Serum amyloid A in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Investig*, 2019, 57(5): 430-434.
- [13] LEHR C J, SKEANS M, DASENBROOK E, et al. Effect of including important clinical variables on accuracy of the lung allocation score for cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(8): 1013-1021.
- [14] ANNESI-MAESANO I. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: when prevention becomes feasible[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(5): 547-548.
- [15] TANNER L, SINGLE A B. Animal models reflecting chronic obstructive pulmonary disease and related respiratory disorders: translating pre-clinical data into clinical relevance[J]. *J Innate Immun*, 2020, 12(3): 203-225.
- [16] 廖平, 孙莉, 张艳秋, 等. COPD 合并肺间质纤维化与血清 TGF- β 1、IL-6、TNF- α 水平的相关性[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2021, 22(3): 353-357.
- [17] CERDÁN-DE-LAS-HERAS J, BALBINO F, LØKKE A, et al. Effect of a new tele-rehabilitation program versus standard rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1): 11-15.
- [18] SHUKLA S D, WALTERS E H, SIMPSON J L, et al. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2020, 25(1): 53-63.
- [19] PRASSE A, BINDER H, SCHUPP J C, et al. BAL cell gene expression is indicative of outcome and airway basal cell involvement in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(5): 622-630.
- [20] TAM A, HUGHES M, MCNAGNY K M, et al. Hedgehog signaling in the airway epithelium of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1-13.
- [21] BARGAGLI E, DI MASI M, PERRUZZA M, et al. The pathogenetic mechanisms of cough in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(1): 39-43.