

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.21.013  
文章编号: 1005-8982 (2023) 21-0085-09

临床研究·论著

## 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\*

吕倩<sup>1</sup>, 张可<sup>1</sup>, 申玉霞<sup>1</sup>, 周燕<sup>2</sup>

(桂林医学院附属医院 1.呼吸与危重症医学科, 2.呼吸疾病实验室, 广西 桂林 541000)

**摘要:** **目的** 探讨结缔组织病相关间质性肺疾病(CTD-ILD)患者呈进展性肺纤维化表型的临床特点及危险因素, 以期为疾病的早期诊断提供理论依据。**方法** 回顾性分析2015年11月—2019年3月桂林医学院附属医院诊断为CTD-ILD的127例患者的临床资料。其中,呈进展性肺纤维化表型41例为PF-ILD组,非进展性纤维化表型86例为non-PF-ILD组。比较两组患者的人口学特征及病种构成、临床表现、实验室指标和肺部高分辨率CT影像特征;影响因素的分析采用多因素Logistic回归模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估Logistic回归模型的准确性。**结果** CTD-ILD患者中呈进展性肺纤维化表型的发生率为32.3%,疾病构成主要包括多发性肌炎/皮肌炎、类风湿性关节炎、系统性硬化症、干燥综合征。与non-PF-ILD组患者比较,PF-ILD组患者病程缩短( $P<0.05$ ),咳嗽、气促占比增加( $P<0.05$ ),白细胞计数、中性粒细胞比值、红细胞沉降率、C反应蛋白升高( $P<0.05$ ),血清白蛋白水平降低( $P<0.05$ )。同时,PF-ILD组患者IgA水平升高( $P<0.05$ ),B淋巴细胞的比例下降,CEA、CA199水平升高( $P<0.05$ ),HRCT影像特征呈蜂窝状改变例数增加( $P<0.05$ )。IgA水平升高、CA199水平升高和HRCT呈蜂窝状改变是CTD-ILD患者出现进展性肺纤维化的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC曲线对该Logistic回归模型评价结果显示,其曲线下面积为0.818(95% CI:0.735,0.884),约登指数为0.522,敏感性为57.50%(95% CI:0.451,0.682),特异性为94.67%(95% CI:0.905,0.977)。**结论** IgA水平和CA199水平升高及HRCT呈蜂窝状改变是CTD-ILD患者出现进展性肺纤维化的独立危险因素。

**关键词:** 结缔组织病; 间质性肺疾病; 进展性肺纤维化; 临床特点; 危险因素  
**中图分类号:** R593.2 **文献标识码:** A

## Clinical characteristics and risk factors of connective tissue disease associated interstitial lung disease with progressive fibrosis phenotype\*

Lü Qian<sup>1</sup>, Zhang Ke<sup>1</sup>, Shen Yu-xia<sup>1</sup>, Zhou Yan<sup>2</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 2. Laboratory of Respiratory Disease, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi, Guilin 541000, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical characteristics and risk factors of the progressive pulmonary fibrosis phenotype in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and provide theoretical evidence for the early diagnosis of the disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data from 127 patients diagnosed with CTD-ILD between November 2015 and March 2019 at the Affiliated Hospital of Guilin Medical College. Of these patients, 41 presented with a progressive pulmonary fibrosis phenotype (PF-ILD group), and 86 had a non-progressive fibrosis phenotype (non-PF-ILD group). Comparative analyses were

收稿日期: 2023-03-28

\* 基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(No:Z20210388);广西自然科学基金项目(No:2022JJA140014)  
[通信作者] 周燕, E-mail:yanzhou9988@sina.com

performed regarding demographic characteristics, disease spectrum, clinical manifestations, laboratory indicators, and high-resolution CT (HRCT) imaging features between the two groups. Multivariate logistic regression models were used to analyze influencing factors, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was generated to evaluate the accuracy of the logistic regression model. **Results** The incidence of the progressive pulmonary fibrosis phenotype among CTD-ILD patients was 32.3%. The disease spectrum mainly included polymyositis/dermatomyositis, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, and Sjögren's syndrome. Compared to the non-PF-ILD group, the PF-ILD group had a shorter disease duration ( $P < 0.05$ ), increased cough and dyspnea ( $P < 0.05$ ), elevated white blood cell count, neutrophil ratio, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein ( $P < 0.05$ ), and decreased serum albumin levels ( $P < 0.05$ ). Additionally, the PF-ILD group showed higher IgA levels ( $P < 0.05$ ), a decrease in B lymphocyte proportions, and elevated CEA and CA199 levels ( $P < 0.05$ ). HRCT imaging features demonstrated an increased number of honeycomb changes ( $P < 0.05$ ) in the PF-ILD group. Elevated IgA and CA199 levels, along with HRCT displaying honeycomb changes, were independent risk factors for the development of progressive pulmonary fibrosis in CTD-ILD patients ( $P < 0.05$ ). The ROC curve for this logistic regression model had an area under the curve of 0.818 (95% CI: 0.735, 0.884), a Youden index of approximately 0.522, a sensitivity of 57.50% (95% CI: 0.451, 0.682), and a specificity of 94.67% (95% CI: 0.905, 0.977). **Conclusion** Elevated IgA and CA199 levels, along with HRCT imaging displaying honeycomb changes, are independent risk factors for the development of progressive pulmonary fibrosis in CTD-ILD patients.

**Keywords:** connective tissue disease; interstitial lung disease; progressive pulmonary fibrosis; clinical characteristics; risk factors

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一组以多器官损伤为特征的自身免疫介导的系统性疾病。继发于结缔组织病的间质性肺疾病则被称为结缔组织病相关间质性肺疾病(connective tissue disease-related interstitial lung disease, CTD-ILD)<sup>[1]</sup>。部分CTD-ILD患者在经糖皮质激素及免疫抑制剂治疗等常规一线治疗后仍呈进展性肺纤维化<sup>[2]</sup>。基于尼达尼布的临床试验资料<sup>[3]</sup>, 2019年在意大利举行的学术会议中进展性纤维化性间质性肺疾病(progressive fibrosing interstitial lung disease, PF-ILD)<sup>[4]</sup>这一概念被提出来描述包括CTD-ILD在内的存在共同病理生物学机制和类似临床疾病行为的致纤维化性间质性肺疾病。一项线上调查显示, 从确诊间质性肺疾病至PF-ILD需要9~12个月时间<sup>[5]</sup>, 这意味着可以有一定的时间对PF-ILD患者的早期疾病进行干预治疗。CTD作为PF-ILD的病因之一, 对其所致PF-ILD进行临床研究, 能够早期识别CTD所致PF-ILD的危险因素, 进而预测肺纤维化进展的发生。本研究通过分析CTD-ILD呈现进展性肺纤维化表型患者的临床特征, 探究出现进展性肺纤维化的危险因素, 以提高一线临床医师的认知及诊疗水平, 尽早诊断并采用特异性高的治疗方案, 提高患者生活质量, 降低死亡率。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析2015年11月—2019年3月在桂林医学院附属医院首次住院, 经呼吸与危重症医学科和风湿免疫科联合诊断为CTD-ILD的127例患者的临床资料。所有患者经一线治疗方案(糖皮质激素联合免疫抑制剂)治疗, 24个月后均再次进行肺部高分辨率CT(high resolution CT, HRCT)检测。将呈进展性肺纤维化表型的41例患者归为PF-ILD组, 而非进展性肺纤维化表型的86例患者归类为non-PF-ILD组。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(批号: YJSL2021139), 患者及家属均签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** CTD患者均符合相关疾病分类标准。符合间质性肺疾病诊断标准。符合PF-ILD诊断标准<sup>[6]</sup>: 在接受包括糖皮质激素、免疫抑制剂等常规治疗24个月后出现: ①用力肺活量(forced vital capacity, FVC)相对下降 $\geq 10\%$ ; ②治疗后FVC相对下降 $\geq 5\%$ , 肺一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO)下降 $\geq 15\%$ ; ③FVC相对下降 $\geq 5\%$ , HRCT示上肺部纤维化增加(由影像科医师进行判断); ④治疗后24个月内FVC相对下降 $\geq 5\%$ , 症状进展超过24个月; ⑤治疗 $> 24$ 个月后, HRCT影像特征呈肺部纤维化有进

行性增加。符合上述任一诊断标准即可诊断 PF-ILD。

**1.1.2 排除标准** 由 CTD 以外的已知原因引起的间质性肺疾病, 包括感染、肿瘤、药物、环境和职业暴露因素等。特殊类型的间质性肺疾病, 如过敏性肺炎、结节病等少见类型。未经系统性糖皮质激素及免疫制剂治疗。

## 1.2 观察指标

**1.2.1 一般资料及疾病构成** 所有患者的性别、年龄、病程、体质量指数 (body mass index, BMI)、吸烟史及结缔组织病种。

**1.2.2 临床症状** 包括咳嗽、气促、咳痰、胸闷、雷诺现象、胸痛、发热、关节疼痛、皮疹、肌肉痛、晨僵、乏力、皮肤硬化、口干眼干等症状。

**1.2.3 实验室检查** 血常规 (白细胞计数、中性粒细胞比值、淋巴细胞比值), 血清白蛋白、乳酸脱氢酶、肌酐、磷酸肌酸激酶、D-二聚体、红细胞沉降率、C 反应蛋白、类风湿因子、补体、结缔组织病相关特异性抗体、免疫球蛋白、B 淋巴细胞亚群、肿瘤标志物水平。

**1.2.4 HRCT 影像学特征** 小叶间隔或间质增厚、磨玻璃样影、网格状影、条索状影、斑片状影、牵拉性支气管扩张及蜂窝状改变等。

## 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数 (下四分位数, 上四分位数)  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示, 比较用  $t$  检验或秩和检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法; 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

127 例 CTD-ILD 患者中男性 28 例, 女性 99 例, 男女比例 1:3.54。两组的性别、年龄、BMI、吸烟史比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组的病程比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); PF-ILD 组患者较 Non-PF-ILD 组患者病程短。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程/(年, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史/例
PF-ILD 组	41	13/28	57.37 $\pm$ 9.82	2.44 $\pm$ 1.30	21.45 $\pm$ 2.90	3
non-PF-ILD 组	86	15/71	55.79 $\pm$ 12.94	3.91 $\pm$ 2.17	21.16 $\pm$ 3.37	5
$\chi^2 / t$ 值		3.287	0.677	4.588	1.559	0.106
<i>P</i> 值		0.071	0.491	0.024	0.641	0.712

### 2.2 两组患者的疾病构成

127 例 CTD-ILD 患者中 PF-ILD 组患者 41 例, non-PF-ILD 组 86 例, 进展性肺纤维化表型发生率为 32.3%。CTD-ILD 疾病构成包括: 多发性肌炎/皮炎患者 15 例 (11.9%), 类风湿性关节炎患者 44 例 (34.6%), 系统性硬化症患者 26 例 (20.5%), 干燥综合征患者 29 例 (22.8%), 混合性结缔组织病患者

8 例 (6.3%), 系统性红斑狼疮患者 2 例 (1.6%), 重叠综合征患者 3 例 (2.4%)。见表 2。

### 2.3 两组临床症状比较

PF-ILD 组患者有 16 例咳嗽 (39.0%), 16 例气促 (39.0%), 4 例咳痰 (9.8%), 5 例胸闷 (12.2%), 3 例出现雷诺现象 (7.3%), 1 例胸痛 (2.4%), 1 例发热 (2.4%)。两组的咳嗽、气促占比比较, 差异有统计

表 2 两组患者的疾病构成及呈进展性肺纤维化发病率 例 (%)

组别	<i>n</i>	多发性肌炎/皮炎	类风湿性关节炎	系统性硬化症	干燥综合征	混合性结缔组织病
PF-ILD 组	41	4(26.7)	12(27.3)	7(26.9)	12(41.4)	1(12.5)
non-PF-ILD 组	86	11(73.3)	32(72.7)	19(73.1)	17(58.6)	7(87.5)
合计		15	44	26	29	8

注: 因系统性红斑狼疮、重叠综合征患者数量少, 但肺纤维化均表现出进展, 故不显示两者进展性肺纤维化发病率。

学意义 ( $P < 0.05$ ) ; PF-ILD 组患者较 non-PF-ILD 组患者咳嗽、气促占比增多。两组的咳痰、胸闷、雷诺现象、胸痛、发热、关节疼痛、皮疹、肌肉痛、晨僵、乏

力、皮肤硬化、口干眼干占比的比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组临床症状比较 例(%)

组别	n	咳嗽	气促	咳痰	胸闷	雷诺现象	胸痛	发热
PF-ILD组	41	16(39.0)	16(39.0)	4(9.8)	5(12.2)	3(7.3)	1(2.4)	1(2.4)
non-PF-ILD组	86	15(17.4)	14(16.3)	13(15.1)	6(7.0)	15(17.4)	1(1.2)	4(4.7)
$\chi^2$ 值		7.009	7.961	0.688	0.956	2.340	0.292	0.359
P值		0.008	0.005	0.579	0.328	0.175	0.543	0.479

组别	关节疼痛	皮疹	肌肉痛	晨僵	乏力	皮肤硬化	口干眼干
PF-ILD组	24(58.5)	1(2.4)	0(0.0)	4(9.8)	2(4.9)	5(12.2)	7(17.1)
non-PF-ILD组	37(43.0)	4(4.7)	1(1.2)	2(2.3)	8(9.3)	9(10.5)	6(7.0)
$\chi^2$ 值	0.170	0.359	0.481	3.406	0.749	0.085	3.080
P值	0.680	0.479	0.677	0.085	0.498	0.771	0.079

2.4 两组的常规实验室检查指标比较

两组患者的白细胞计数、中性粒细胞比值、红细胞沉降率和 C 反应蛋白比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ;与 non-PF-ILD 组患者比较,PF-ILD 组患

者的白细胞计数、中性粒细胞比值、红细胞沉降率和 C 反应蛋白升高,白蛋白降低。两组的淋巴细胞比值、乳酸脱氢酶、肌酐、磷酸肌酸激酶、D-二聚体比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组的常规实验室指标比较 [M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

组别	n	白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞比值	淋巴细胞比值	白蛋白/(g/L)	乳酸脱氢酶/(u/L)
PF-ILD组	41	7.23(6.09,10.80)	4.95(3.76,7.71)	1.53(1.11,1.98)	33.81(30.01,37.01)	233.28(188.05,305.20)
non-PF-ILD组	86	6.37(5.27,8.85)	4.27(3.00,6.28)	1.51(1.14,1.97)	35.95(32.08,38.76)	238.14(187.52,295.00)
Z值		-2.198	-2.201	-0.107	-2.614	-0.224
P值		0.028	0.028	0.915	0.009	0.823

组别	肌酐/( $\mu\text{mol/L}$ )	磷酸肌酸激酶/(u/L)	D-二聚体/(mg/L)	红细胞沉降率/(mm/h)	C反应蛋白/(mg/L)
PF-ILD组	66.82(53.00,83.35)	59.34(36.75,114.72)	0.56(0.25,1.55)	59.50(29.00,83.75)	9.77(2.51,22.59)
non-PF-ILD组	62.40(53.00,72.21)	74.88(40.66,111.36)	0.47(0.21,1.30)	36.00(19.00,66.00)	3.65(0.62,14.40)
Z值	-1.215	-0.314	-0.853	-2.313	-2.892
P值	0.224	0.753	0.394	0.021	0.004

2.5 两组免疫学检查指标比较

两组的 IgA、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> 比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ;与 non-PF-ILD 组患者比较,PF-ILD 组患者血清 IgA 水平升高,CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>降低。两组的 IgM、IgG、C3、C4、CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

2.6 两组的肿瘤标志物指标比较

两组患者血清 CEA、CA199 水平比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) ;与 non-PF-ILD 组患者比较,PF-ILD 组患者血清 CEA、CA199 水平升高。两组患者的 AFP、CA125、CA153 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 6。

表 5 两组免疫学指标比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	n	IgM/(g/L)	IgA/(g/L)	IgG/(g/L)	C3/(g/L)	C4/(g/L)	CD3 <sup>+</sup> %
PF-ILD组	41	1.10(0.63, 1.64)	3.17(2.17, 4.01)	13.44(10.63, 16.57)	1.07(0.90, 1.19)	0.24(0.20, 0.31)	73.5(66.93, 84.65)
non-PF-ILD组	86	1.05(0.75, 1.42)	2.31(1.73, 3.34)	12.72(10.12, 15.35)	1.03(0.89, 1.16)	0.24(0.19, 0.30)	71.07(63.30, 77.66)
Z 值		-0.55	-2.675	-0.87	-0.55	-0.426	-1.986
P 值		0.582	0.007	0.384	0.582	0.670	0.051

组别	CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> %	CD3 <sup>-</sup> CD56 <sup>+</sup> %	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> %	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> %	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> %	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> %
PF-ILD组	8.05(4.60, 15.05)	9.74(7.19, 16.57)	40.93(32.22, 50.90)	26.98(20.97, 41.20)	0.34(0.23, 0.48)	1.66(0.98, 2.17)
non-PF-ILD组	12.51(8.43, 19.28)	12.23(6.36, 17.89)	43.76(37.70, 49.04)	25.22(20.60, 29.02)	0.32(0.21, 0.49)	1.76(1.29, 2.22)
Z 值	-2.545	-0.046	-0.847	-1.536	-0.213	-0.893
P 值	0.011	0.963	0.397	0.125	0.832	0.372

表 6 两组肿瘤标志物水平比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	n	AFP/(ng/mL)	CEA/(ng/mL)	CA199/(u/mL)	CA125/(u/mL)	CA153/(u/mL)
PF-ILD组	41	2.06(1.32, 2.39)	2.71(1.19, 4.67)	15.67(8.05, 103.53)	17.78(9.14, 74.73)	24.10(10.57, 39.38)
non-PF-ILD组	86	2.27(1.44, 3.50)	1.42(0.54, 2.48)	8.40(5.72, 18.74)	16.54(10.71, 25.81)	12.65(10.22, 18.26)
Z 值		-1.417	-2.746	-4.269	-1.718	-1.941
P 值		0.156	0.006	0.000	0.086	0.052

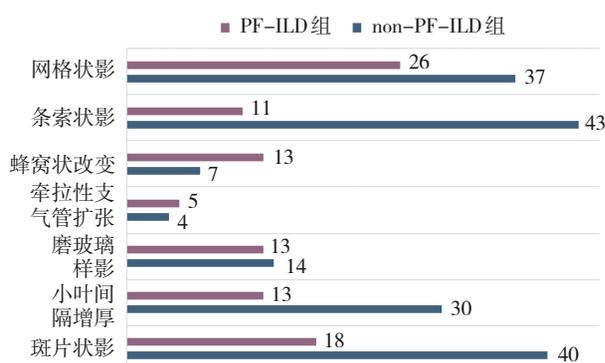
2.7 两组 HRCT 影像学特征比较

两组患者均在治疗前和治疗后 24 个月各行胸部 HRCT 检查。两组患者 HRCT 影像学特征呈条索状影和蜂窝状改变的例数比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 与 non-PF-ILD 组患者比较, PF-ILD 组患

者呈条索状影的例数减少, 呈蜂窝状改变的例数增加。两组患者影像学特征呈斑片状影、小叶间隔增厚、磨玻璃样影、网格状影、牵拉性支气管扩张的例数比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 7 和图 1。

表 7 两组 HRCT 影像学特征比较 例

组别	n	斑片状影	小叶间隔增厚	条索状影	磨玻璃样影	网格状影	牵拉性支气管扩张	蜂窝状改变
PF-ILD组	41	18	13	11	13	26	5	13
non-PF-ILD组	86	40	30	43	14	37	4	7
χ <sup>2</sup> 值		2.113	0.709	10.246	1.017	0.151	2.400	6.071
P 值		0.146	0.381	0.001	0.313	0.697	0.147	0.014



红色代表 PF-ILD 组, 蓝色代表 non-PF-ILD 组。

图 1 PF-ILD 及 non-PF-ILD 组的 HRCT 影像学特征

2.8 多因素 Logistic 回归分析

以进展性肺纤维化为因变量(无进展性肺纤维化 = 0, 呈进展性肺纤维化 = 1), 以白细胞计数(实测值)、中性粒细胞比值(实测值)、白蛋白(实测值)、红细胞沉降率(实测值)、C 反应蛋白(实测值)、IgA(实测值)、T 淋巴细胞(实测值)、B 淋巴细胞(实测值)、CEA(实测值)、CA199(实测值)、条索状影(无 = 0, 有 = 1)、蜂窝状改变(无 = 0, 有 = 1)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 控制混杂因素, 检验水准 α = 0.05, 结果显示: IgA 升高 [OR = 1.586 (95% CI:

1.033, 2.435)], CA199 升高[ $\hat{OR}=1.044$  (95% CI: 1.014, 1.075)]和 HRCT 呈蜂窝状改变[ $\hat{OR}=7.210$  (95% CI: 1.615, 32.192)]是 CTD-ILD 患者出现进展性肺纤维化的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 8。

表 8 CTD-ILD 呈进展性肺纤维化危险因素的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	$b$	$S_b$	Wald $\chi^2$	$P$ 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
白细胞计数	-0.362	0.251	2.077	0.149	0.696	0.425	1.139
中性粒细胞比值	0.417	0.291	2.055	0.152	1.517	0.858	2.682
白蛋白	-0.066	0.060	1.202	0.273	0.936	0.833	1.053
红细胞沉降率	0.065	0.034	3.555	0.059	1.067	0.997	1.142
C 反应蛋白	0.028	0.039	0.499	0.480	1.028	0.952	1.110
IgA	0.461	0.219	4.441	0.035	1.586	1.033	2.435
T 淋巴细胞	0.047	0.035	1.807	0.179	1.048	0.979	1.122
B 淋巴细胞	-0.036	0.040	0.81	0.368	0.964	0.891	1.044
CEA	-0.011	0.075	0.022	0.881	0.989	0.854	1.145
CA199	0.043	0.015	8.192	0.004	1.044	1.014	1.075
条索状影	-0.351	0.586	0.359	0.549	0.704	0.223	2.219
蜂窝状改变	1.976	0.763	6.697	0.010	7.210	1.615	32.192

### 2.9 ROC 曲线评估 Logistic 回归模型的价值

以是否为 PF-ILD 作为因变量,以多因素 Logistic 回归预测的危险因素作为自变量,构建 ROC 曲线评估 Logistic 回归模型的价值。ROC 曲线分析结果显示该多因素 Logistic 回归的约登指数为 0.522,敏感性为 57.50% (95% CI: 0.451, 0.682), 特异性为 94.67% (95% CI: 0.905, 0.977), 曲线下面积为 0.818 (95% CI: 0.735, 0.884)。见图 2。

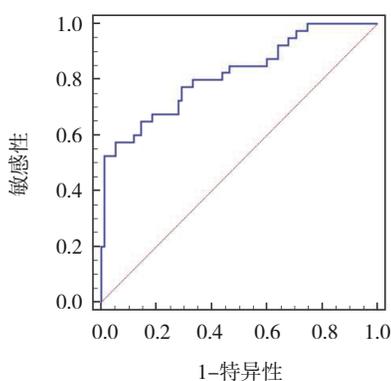


图 2 CTD-ILD 危险因素预测进展性肺纤维化的 ROC 曲线

## 3 讨论

本研究收集 127 例 CTD-ILD 患者的临床资料,其中呈现进展性肺纤维化表型患者有 41 例,其发病率为 32.3%。本研究结果显示,两组患者中女性

患者均比男性患者多,符合结缔组织疾病好发于女性人群的特点,但与 non-PF-ILD 组患者比较,PF-ILD 组患者的性别、年龄、吸烟史均无统计学意义,这与国外一项针对 PF-ILD (除 IPF 外) 相关危险因素的研究显示 PF-ILD 患者吸烟状况和性别与疾病无相关性一致<sup>[7]</sup>。此外,与 non-PF-ILD 组患者比较,PF-ILD 组患者病程明显缩短,这进一步说明进展性肺纤维化表型 CTD-ILD 患者肺间质纤维化的速度不受常规一线治疗方案疗效影响,与 PF-ILD 定义中的“进展性”一致。在本研究中,患者呈进展性肺纤维化表现的结缔组织病包括多发性肌炎/皮肌炎、类风湿性关节炎、系统性硬化症、干燥综合征等。抗黑色素瘤分化相关 5 基因抗体阳性的皮肌炎患者中常常合并快速进展性间质性肺疾病<sup>[8]</sup>,构成严重的致纤维化性间质性肺炎,而其往往与肺泡弥漫性损伤相关,提示肺纤维化的快速进展。类风湿性关节炎患者出现纤维化间质性肺疾病较为常见,肺纤维化也是类风湿性关节炎患者发病和死亡的重要原因<sup>[9]</sup>。系统性硬化症作为发病机制涉及过度纤维化、血管异常及自身免疫现象的疾病,经常合并进展性肺纤维化,其死亡率约为 33%<sup>[10]</sup>。国外的一项单中心横断面研究数据纳入 34 例原发性干燥综合征患者并调查了进展性肺纤维化表型的患病率,其中有 52.9% 的患者

呈进展性肺纤维化表型<sup>[11]</sup>。综上所述, CTD-ILD 疾病构成多发性肌炎/皮炎、类风湿性关节炎、系统性硬化症、干燥综合征的患者出现快速进展性肺纤维化的可能性大。

本研究结果显示, 与 non-PF-ILD 组患者比较, PF-ILD 组患者最常出现的症状为呼吸道症状, 其咳嗽、气促症状占比明显升高。有研究显示, 呈进展性肺纤维化表型 CTD-ILD 患者主要的临床表现为呼吸道症状的急剧加重<sup>[12]</sup>, 其早期主要表现为干咳, 但很快出现胸闷、气促及进行性呼吸困难, 伴有顽固性呼吸衰竭<sup>[13]</sup>。但 CTD-ILD 患者出现咳嗽及气促加重的病因较多, CTD-ILD 患者常出现肺部结构改变, 合并细菌、真菌及病毒感染可能性大<sup>[14]</sup>。肺部感染往往是 CTD-ILD 患者咳嗽、气促症状加重的主要原因。因此, 上述呼吸道症状缺乏特异性, 仅可作为 PF-ILD 诊断时的参考指标, 需结合实际情况具体分析。

在本研究中, 与 non-PF-ILD 组患者比较, PF-ILD 组患者白细胞计数、中性粒细胞比值、红细胞沉降率、C 反应蛋白均明显升高。研究指出, 免疫炎症反应参与了纤维化的发展, 其中 T 细胞会释放促炎症和促纤维化介质, 在该机制下启动和促进自身免疫性疾病的纤维化进展<sup>[2, 15]</sup>。与纤维化进展有关的固有免疫细胞还包括中性粒细胞, 其促纤维化作用是通过分泌转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 介导的<sup>[16]</sup>。尼达尼布抗纤维化的作用机制之一即是通过减少炎症因子释放从而抑制纤维化发生发展<sup>[3]</sup>, 如减少 IL-6 的分泌。因此, 炎症反应在进展性肺纤维化中起着重要作用, 白细胞、中性粒细胞及 C 反应蛋白在炎性介质分泌增加的作用下升高, 间接促使进展性肺纤维化的发生<sup>[17]</sup>。但白细胞、中性粒细胞及 C 反应蛋白的升高缺乏特异性, 其可见于炎症、感染及组织损伤等多种情况, 且结缔组织病为原发疾病时上述指标也会升高, 应用以上指标判断进展性肺纤维化时需排除多种情况。同理, 尽管与 non-PF-ILD 组患者比较, PF-ILD 组患者红细胞沉降率升高, 但其敏感性过高, 特异性偏低, 仅可作为观察病情的辅助诊断标准。白蛋白在衡量人体营养

状态时是重要的客观指标之一, 国外一项研究指出, 低蛋白血症为影响 PF-ILD 患者不良预后的因素之一<sup>[17]</sup>。但低白蛋白水平作为消耗性疾病的特点, 缺乏特异性。综上所述, 白细胞计数、中性粒细胞比值、红细胞沉降率、C 反应蛋白和白蛋白等实验室指标的意义需结合具体病情及更多临床资料来具体分析, 不能仅凭单纯实验室指标作出疾病判断。

在本研究中, 与 non-PF-ILD 组患者比较, PF-ILD 组患者 B 淋巴细胞比值下降, 并且 IgA 水平上升。B 淋巴细胞与 B 淋巴细胞参与分泌的 IgA 在进展性肺纤维化中起关键作用。国外一项对特发性肺间质纤维化患者肺组织活检的研究中指出, 患者的肺组织中往往存在三级淋巴器官, 且持续存在于肺纤维化进展过程中并增殖<sup>[6]</sup>。趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 13 (CXC chemokine ligand 13, CXCL13) 可增强三级淋巴器官对 B 淋巴细胞的吸引力, 而特发性肺间质纤维化患者的 CXCL13 升高, 骨髓中迁移出来的未成熟 B 细胞在 CXCL13 吸引下迁移至患者的三级淋巴器官中, 因此特发性肺间质纤维化患者中血清循环 B 细胞减少<sup>[18]</sup>。此外, 该研究通过对特发性肺间质纤维化患者的肺部组织进行活检证实纤维化肺组织中 B 细胞的表达增加, 进一步说明 B 细胞从血液向肺部迁移<sup>[18]</sup>。血清 IgA 已被证明是特发性肺间质纤维化患者生存率的预测因子, 患者总 IgA 和自身反应性 IgA 的血浆水平也有所提高, 并且与疾病进展相关<sup>[19]</sup>。反复的肺泡上皮损伤使免疫系统暴露于自身抗原, 增加了特发性肺间质纤维化自身反应性抗体产生的风险, 而自身抗体通常属于 IgA 亚类, 自身反应性 IgA 可能会通过成纤维细胞的分裂和细胞外基质蛋白的合成促进肺纤维化的发展, 引起肺功能降低, 两者有相关性<sup>[20]</sup>。而不同类型的进行性纤维化间质性肺疾病有类似的病理生物学机制, 因此 B 淋巴细胞比例及 IgA 水平与 CTD-ILD 患者的进展性肺纤维化水平相关, 而因 IgA 水平与肺功能降低有关, 因此, IgA 可作为预测 CTD-ILD 进展的危险因素之一。

在本研究中, 与 non-PF-ILD 组患者比较, PF-ILD 组患者 CEA、CA199 水平升高。CEA 作为广谱性肿瘤标志物, 与上皮恶性肿瘤密切相关<sup>[21]</sup>。一项针对特发性肺间质纤维化患者的研究显示, 患者

血清 CEA 升高, 且肺活检提示肺纤维化部位 CEA 水平更高, 说明 CEA 水平升高与纤维化密切相关, 考虑与反复上皮细胞损伤有关<sup>[22]</sup>。CA199 作为糖脂肿瘤标志物, 可识别在健康状态下由支气管上皮细胞分泌的黏液相关抗原<sup>[23]</sup>。MAHER 等<sup>[24]</sup>主持的一项多中心队列研究显示, CA199 升高与进行性肺纤维化密切相关, 考虑与 CA199 识别纤维化过程中分泌黏蛋白的肺泡上皮细胞相关。CEA 作为常见的生物标志物, 可在多器官表达, 虽然与纤维化密切相关, 但肿瘤及其他多种疾病的 CEA 也会升高, 因此, 作为评估 PF-ILD 的指标, CEA 缺乏特异性。值得注意的是, 进行肺移植治疗后特发性肺间质纤维化患者的 CA199 降低<sup>[25]</sup>, 说明 CA199 对肺纤维化进展过程有特异性。研究发现, 特发性肺间质纤维化患者 CEA、CA199 明显升高, CA199 升高组生存时间明显低于 CA199 正常组, 而 CEA 升高组生存时间与正常组相比, 差异无统计学意义, 提示 CA199 与患者的预后相关<sup>[26]</sup>。CA199 与上皮细胞增生密切相关, 可以预示疾病进展, 是预后不良的标志<sup>[27]</sup>。CA199 作为在诊疗中常被检测的生物标志物, 其检测的普及程度高, 可在临床中广泛开展, 无须通过复杂手段进行更加微观层面的调查, 具有临床实用性。

HRCT 影像学特征显示, 与 non-PF-ILD 组患者比较, PF-ILD 组患者呈蜂窝状改变的例数增加, 呈条索状影的例数减少。INBUILD 试验证明, PF-ILD 患者的影像学特征常常包括蜂窝状改变<sup>[3, 28]</sup>, 与本研究 PF-ILD 组患者的影像学特征一致, 因此, HRCT 影像学呈蜂窝状改变是 CTD 患者出现进展性肺纤维化的危险因素之一, 在 PF-ILD 的诊断中可作为评估肺纤维化进展的危险因素。

本研究对 Logistic 回归分析筛选出的 CTD-ILD 患者呈进展性肺纤维化表型的危险因素 (IgA 水平升高、CA199 水平升高及 HRCT 呈蜂窝状改变) 采用 ROC 曲线进行评价, 结果显示, 该多因素 Logistic 回归模型的曲线下面积为 0.818 (95% CI: 0.735, 0.884) > 0.7, 具有中等预测价值; 约登指数为 0.522, 具有较高的准确性; 特异性为 94.67%, 提示当 CTD-ILD 患者未出现 IgA 水平升高、CA199 水平升高及 HRCT 呈蜂窝状改变时出现进展性肺纤维化的可能性小。目前, PF-ILD 的诊疗中仍存在许

多尚未确定的问题, 主要为起病隐匿, 缺少特异性、可识别高危人群和预测疾病进展的理想检验指标。本研究发现的 IgA 水平升高、CA199 水平升高及 HRCT 呈蜂窝状改变等危险因素对呈进展性肺纤维化表型的 CTD-ILD 患者预测肺纤维化的进展有着重要意义。

综上所述, IgA 水平升高、CA199 水平升高和 HRCT 呈蜂窝状改变为 CTD-ILD 患者出现进展性肺纤维化的危险因素, 对这些患者应密切追踪临床资料, 尽早完善全面的实验室检查及影像学检查, 及时应用抗纤维化药物。本研究仍存在一定局限性。首先, 本研究为回顾性研究, 部分资料不完备, 部分患者缺少系统完整的血气分析及肺功能指标资料, 未能评估血气分析及肺功能指标对 CTD-ILD 患者肺纤维化进展的影响; 其次, 本研究为横断面研究, 未纳入随访资料, 无法评价 IgA、CA199 和 HRCT 特征对 CTD-ILD 患者出现进展性肺纤维化后的治疗反应及预后的影响, 需进一步深入研究。

#### 参 考 文 献 :

- [1] BARNES H, HOLLAND A E, WESTALL G P, et al. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD010908.
- [2] SPAGNOLO P, DISTLER O, RYERSON C J, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD) - associated interstitial lung diseases (ILDs) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 143-150.
- [3] FLAHERTY K R, WELLS A U, COTTIN V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1718-1727.
- [4] KOLB M, BONDUE B, PESCI A, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases[J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(150): 180071.
- [5] WIJSENBEK 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.
- [6] HEUKELS P, van HULST J A C, van NIMWEGEN M, et al. Enhanced Bruton's tyrosine kinase in b-cells and autoreactive IgA in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 232.
- [7] GAGLIARDI M, BERG D V, HEYLEN C E, et al. Real-life

- prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23988.
- [8] KISHABA T, MCGILL R, NEI Y, et al. Clinical characteristics of dermatomyositis/polymyositis associated interstitial lung disease according to the autoantibody[J]. *J Med Invest*, 2018, 65(3/4): 251-257.
- [9] SPAGNOLO P, LEE J S, SVERZELLATI N, et al. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(10): 1544-1554.
- [10] ROOFEH D, JAAFAR S, VUMMIDI D, et al. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(3): 241-249.
- [11] MANFREDI A, VACCHI C, DELLACASA G, et al. Fibrosing interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome[J]. *Joint Bone Spine*, 2021, 88(6): 105237.
- [12] 邹如意, 蔡后荣. 进展性纤维化性间质性肺疾病: 新概念与新机遇[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(6): 559-561.
- [13] COPELAND C R, LANCASTER L H. Management of progressive fibrosing interstitial lung diseases (PF-ILD)[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 743977.
- [14] RICCI A, PAGLIUCA A, VERMI M, et al. The role of lung colonization in connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(5): 932.
- [15] WOLLIN L, DISTLER J H W, REDENTE E F, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3): 1900161.
- [16] YAO X, HUANG J Q, ZHONG H H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 125-139.
- [17] CHIU Y H, SPIERINGS J, DE JONG P A, et al. Predictors for progressive fibrosis in patients with connective tissue disease associated interstitial lung diseases[J]. *Respir Med*, 2021, 187: 106579.
- [18] ZHOU J, KAWAI T, YU Q. Pathogenic role of endogenous TNF- $\alpha$  in the development of Sjögren's-like sialadenitis and secretory dysfunction in non-obese diabetic mice[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(4): 458-467.
- [19] TEN KLOOSTER L, van MOORSEL C H M, KWAKKEL-van ERP J M, et al. Immunoglobulin a in serum: an old acquaintance as a new prognostic biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(2): 357-361.
- [20] HOYNE G F, ELLIOTT H, MUTSAERS S E, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and a role for autoimmunity[J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(7): 577-583.
- [21] KORENAGA T R K, TEWARI K S. Gynecologic cancer in pregnancy[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(3): 799-809.
- [22] FAHIM A, CROOKS M G, WILMOT R, et al. Serum carcinoembryonic antigen correlates with severity of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2012, 17(8): 1247-1252.
- [23] LUO G P, JIN K Z, DENG S M, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188409.
- [24] MAHER T M, OBALLA E, SIMPSON J K, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(12): 946-955.
- [25] RUSANOV V, KRAMER M R, RAVIV Y, et al. The significance of elevated tumor markers among patients with idiopathic pulmonary fibrosis before and after lung transplantation[J]. *Chest*, 2012, 141(4): 1047-1054.
- [26] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏蕾, 等. 肿瘤标志物与特发性肺纤维化关系初步探讨[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(1): 38-41.
- [27] KODAMA T, SATOH H, ISHIKAWA H, et al. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases[J]. *J Clin Lab Anal*, 2007, 21(2): 103-106.
- [28] FLAHERTY K R, WELLS A U, COTTIN V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(3): 2004538.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 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.

**Cite this article as:** LÜ Q, ZHANG K, SHEN Y X, et al. Clinical characteristics and risk factors of connective tissue disease associated interstitial lung disease with progressive fibrosis phenotype[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(21): 85-93.