

基于列线图的类风湿关节炎相关肺间质病变影响因素分析

海环玥¹, 戚燕², 龙武彬², 王胜岚², 朱静²

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) 风湿内科, 四川 成都 610072

【摘要】 **目的** 探讨类风湿关节炎(RA)发生肺间质病变(ILD)的危险因素。**方法** 选取2017年5月至2020年12月我院收治的432例RA患者,分为RA合并ILD与不合并ILD两组。收集患者临床特点、常规实验室检查及免疫学指标。候选变量的筛选通过单因素分析,将得到的变量纳入多因素 Logistic 回归分析 RA 发生ILD的独立危险因素。调整纳入最终模型的变量因子后将建立的临床预测模型以可视化的列线图展示。两组队列中,区分度评价采用 ROC 曲线下面积,校准度评价采用 bootscrap 方法并绘制校准曲线,有效性评价采用临床决策曲线与临床影响曲线。**结果** 性别、年龄、合并关节损害、红细胞沉降率、血小板计数、抗核抗体阳性以及低密度脂蛋白与 RA 患者发生ILD具有相关性($P < 0.05$)。男性、抗核抗体是ILD的独立影响因素($P < 0.05$)。所建立的临床预测模型通过内部验证后可以被认为区分度良好(AUC 0.786, 95% CI 0.7389~0.8334)。**结论** 通过采用列线图可视化构建的临床风险预测模型可能有助于预测 RA 患者发生ILD的风险。

【关键词】 列线图;类风湿关节炎;肺间质病变

【中图分类号】 R593.22

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6199(2025)01-0139-05

Analysis of influencing factors of rheumatoid arthritis related interstitial lung disease based on nomogram HAI Huan-yue¹, QI Yan², LONG Wu-bin², WANG Sheng-lan², ZHU Jing² 1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 2. Department of Rheumatology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 ZHU Jing

【Abstract】 **Objective** To explore the risk factors for interstitial lung disease (ILD) in rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Four hundred and thirty-two RA patients admitted to our hospital from May 2017 to December 2020 were selected. The patients were divided into a RA group and a RA combine ILD group. The clinical characteristics, routine laboratory tests and immunological indicators of the patients were collected. Candidate variables were firstly screened by univariate analysis, and further screened by multivariate logistic regression analysis to identify independent risk factors for the occurrence of ILD in patients with RA. The clinical prediction model presented in a visual nomogram was constructed after adjusting the variable factors included in the final model. In both cohorts, the area under the ROC curve was used for differentiation. The bootscrap method was used for calibration and calibration curves were plotted. The clinical decision curve and clinical impact curve were used for validity. **Results** Gender, age, comorbid joint damage, erythrocyte sedimentation rate, platelet count, antinuclear antibody positivity, and low-density lipoprotein were correlated with the development of ILD in RA patients. Male gender and antinuclear antibody were independent influencing factors for ILD ($P < 0.05$). The clinical prediction model was found to have good discriminability after internal verification (AUC = 0.786, 95% CI: 0.7389~0.8334). **Conclusion** The clinical risk prediction model constructed by using nomogram visualization may be useful for predicting the risk of ILD in RA patients.

【Key words】 Nomogram; Rheumatoid arthritis; Interstitial lung disease

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种侵犯全身多系统的慢性复杂性自身免疫性疾病,其特征是侵蚀性滑膜炎,主要表现为对称性小关节的疼痛与肿胀^[1,2]。除了关节损伤以外,肺是RA常见的关节外受累部位,其中,间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是类风湿关节炎最常见的肺部表现,20年累积发病率为15.3%,该疾病其预后差,最终常因呼吸衰竭死亡^[3]。本研究目的为探讨类

类风湿关节炎相关肺间质病变(rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease, RA-ILD)的危险因素,进而构建临床预测模型来预测RA患者发生ILD的风险,结果以列线图(nomogram)展示,由此能早期预测可能伴有肺间质纤维化高风险患者,对高危患者进行早期预防治疗,减少不良结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017年5月至2020年12月于四川省人民医院住院治疗的RA合并ILD患者91例和不合并ILD患者341例。其中女331例,男101例。纳入标准:所有患者符合1987年美国风湿病学会RA的诊断标准;RA-ILD为通过胸部CT或胸部

【基金项目】 四川省科技厅科研基金资助项目(编号:2021YFS0165)

【通讯作者】 朱静

高分辨 CT 结论证实存在肺间质病变的 RA 患者; RA 合并关节损害为放射影像学提示有骨侵蚀或骨破坏的 RA 患者;患者知情同意。排除标准:①年龄 <18 岁或年龄 >90 岁;②有其他家族疾病遗传史的患者;③有恶性肿瘤病史的患者;④处于急性肺部感染期患者;⑤孕妇或哺乳期妇女。本研究已通过四川省人民医院伦理委员会的审核与批准(批件编号:2023 年第 339 号)。

1.2 方法 收集患者以下指标:①一般特征:年龄、性别、既往激素使用史、合并关节损害、RA 病程;②实验室检查:红细胞沉降率(ESR)、血红蛋白、血小板计数、白细胞绝对值计数、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白、白蛋白、血尿素氮(BUN)、血肌酐、估算肾小球滤过率(eGFR)、尿酸、血甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等。③免疫学指标:抗核抗体(ANA)、抗核抗体谱、类风湿因子(RF),抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。正态性分布的计量资料以均数±标准差表示,采用独立样本 *t* 检验。不符合正态性分布

的连续性变量以中位数 Q1, Q3 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量以例数(%)表示,比较采用卡方检验,Logistic 多元回归分析 RA 发生 ILD 的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 R 软件(版本号 4.3.1)建立临床预测模型,确定所有纳入预测模型的变量后,使用 nomogram 进行预测模型可视化。两组队列中,采用 ROC 曲线进行模型区分度评价,AUC > 0.7 认为模型区分度较好,基于 bootscrap 方法对模型进行校准,RMS 包绘制校准曲线,Hosmer-Lemeshow 检验评价模型拟合度, $P > 0.05$ 说明模型拟合度良好。使用 rmda 包绘制临床决策曲线与临床影响曲线观察不同阈值情况下模型效能,模型曲线位于两条线交叉的上方或者随着模型阈值提高误诊人数不断降低代表获益较好。

2 结果

2.1 RA 合并 ILD 组及 RA 不合并 ILD 组一般资料比较 RA 合并 ILD 91 例及 RA 不合并 ILD 341 例,两组年龄、性别、合并关节损害、ESR、ANA 阳性、血小板计数及低密度脂蛋白比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 RA 合并及不合并 ILD 的临床及实验室指标比较

指标	RA 合并 ILD(<i>n</i> = 91)	RA 不合并 ILD(<i>n</i> = 341)	统计量	<i>P</i>
年龄(岁)	65.0(55.1,73.0)	58(50.5,69.0)	<i>Z</i> = -3.314	0.001
男性[<i>n</i> (%)]	35(38.5)	66(19.4)	$\chi^2 = 14.639$	0.000
病程(年)	5(1.5,15)	8(2.5,15)	<i>Z</i> = -0.147	0.883
合并关节损害[<i>n</i> (%)]	13(14.3)	177(51.9)	$\chi^2 = 4.052$	0.044
有激素使用史[<i>n</i> (%)]	16(17.6)	112(32.8)	$\chi^2 = 1.394$	0.238
C 反应蛋白(mg/L)	1.3(0.3,35.7)	3.04(1.0,16.4)	<i>Z</i> = -1.550	0.121
白细胞计数(g/L)	7.1(5.4,10.1)	6.32(5.1,8.3)	<i>Z</i> = -1.232	0.218
ESR(mm/h)	65.0(50.0,91.3)	44(22.0,66.3)	<i>Z</i> = -3.351	0.001
RF(IU/ml)	88.3(37.4,388)	101.5(24.1,384.9)	<i>Z</i> = -0.177	0.859
anti-CCP(RU/ml)	421.8(250.2,461.0)	345.3(239.5,428.2)	<i>Z</i> = -1.357	0.175
ANA 阳性[<i>n</i> (%)]	50(54.9)	130(38.1)	$\chi^2 = 8.363$	0.004
抗核抗体谱阳性[<i>n</i> (%)]	32(35.2)	102(29.9)	$\chi^2 = 0.926$	0.336
血红蛋白(g/L)	112.9±18.4	116.5±17.1	<i>t</i> = 1.018	0.311
血小板计数(×10 ⁹ /L)	266(169.5,44.8)	199(158.8,91.3)	<i>Z</i> = -2.051	0.040
肌酐(μmol/L)	54.6(43.2,60.1)	53.05(45.3,65.3)	<i>Z</i> = -0.399	0.690
白蛋白(g/L)	34.8±5.1	36.6±5.5	<i>t</i> = 2.971	0.113
乳酸脱氢酶(U/L)	223.0(182.5,287.8)	202.5(175.3,253.3)	<i>Z</i> = -1.326	0.185
总胆红素(μmol/L)	9.7(7.7,12.6)	11.2(8.4,13.8)	<i>Z</i> = -1.547	0.122
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.3(1.5,2.7)	2.4(2.1,2.8)	<i>Z</i> = -2.024	0.043
D 二聚体(mg/L)	2.0(0.8,3.7)	1.64(0.5,2.7)	<i>Z</i> = -1.435	0.151

到不同阈值下患者的净获收益率, All 表示对所有研究对照均采取临床措施所获得的收益, None 为不采取措施所获得的收益, Nomogram 表示利用模型将部分研究对象筛选出来并采取一定的临床措施患者所获得的收益, 可见当阈值为 0~0.5 时, 患者净获益比另外两条极端曲线高, 具有临床有效性。图 6 为该临床预测模型的临床影响曲线, 两条横坐标分别代表高风险阈值与成本: 收益比率, 纵坐标为假定 1000 人的观测人数, 高危人群曲线为不同阈值下被模型视为高危的人群的人数, 事件发生高危人群曲线为高危人群中实际发生 ILD 的人数, 两条曲线之间可视为误诊人数, 可见随着模型阈值的升高, 误诊人数不断降低, 并且当阈值取值为 0~0.5 时, 该模型具有较高的成本: 收益比率, 以及良好的临床实用性, 可以带来临床效益。

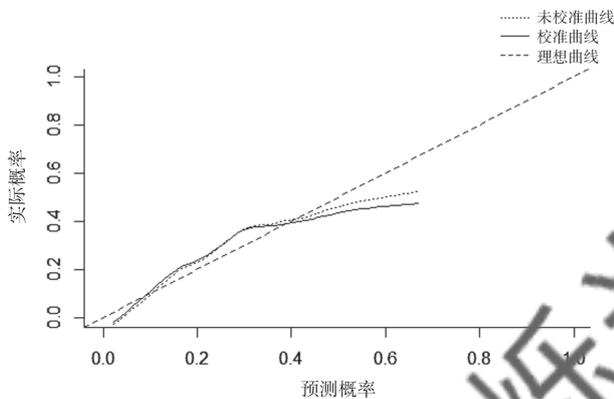


图 4 列线图模型预测 RA 患者发生 ILD 风险的校准曲线

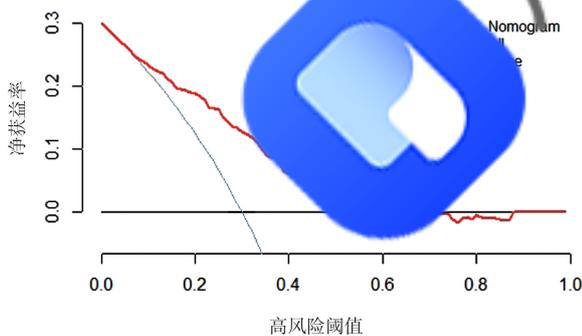


图 5 列线图模型预测 RA 患者发生 ILD 风险的临床决策曲线

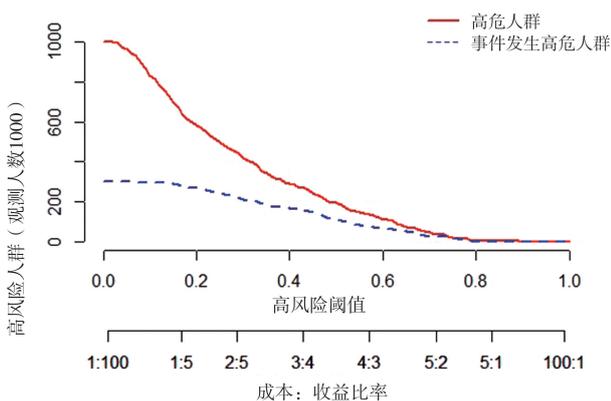


图 6 列线图模型预测 RA 患者发生 ILD 风险的临床影响曲线

3 讨论

RA 是一种以致畸性的慢性全身性自身免疫性炎性疾病, 发病率约 0.5%~2%, 主要表现为炎性外周多关节炎, 患者常出现对称性多关节肿胀压痛甚至进行性的关节破坏, 最终可导致关节的生理功能丧失, 无法完成日常的生活活动, 生活质量降低^[4]。此外, 这种未能控制的炎症常会带来关节外的多系统损害, 例如肺、心脏、肾脏、消化系统、眼睛、皮肤、神经系统等其他组织和器官。这些系统性损害与 RA 患者的预后密切相关, 甚至导致死亡率的升高^[5]。

间质性肺病是 RA 患者肺部受累最常见和最严重的类型, 通常好发于男性, 其病情评估主要通过高分辨率 CT 成像与肺功能检查^[6]。根据不同的研究队列及研究模式, RA-ILD 的患病率波动在 10%~58%, 甚至可以高达 67%, 并且, ILD 的发展可能先于关节表现。在 RA 相关的死亡原因中, RA 患者的肺部受累是仅次于心血管疾病, 约占所有死亡的 10%~20%。其中, 排在首位的死亡原因是与 ILD 相关的呼吸衰竭^[7,8]。在本研究纳入的 432 例 RA 患者中, 合并 ILD 的患者 91 例, 发生率为 21%, 这一比例与上述的既往研究报道接近。因呼吸系统表现首发的 RA 患者可能先于急诊科、呼吸内科就诊治疗, 这可能导致本研究中 RA-ILD 的发生率有所低估。

由于 RA-ILD 的病理学类型复杂, 且存在交叉表现, 其发病机制尚未完全阐明。大多数研究中得出的 RA-ILD 危险因素主要包括男性、具有较长 RA 病程、年龄较大、长期吸烟史、RF 阳性和滴度、anti-CCP 阳性和滴度、较高的 C 反应蛋白和较高的红细胞沉降率^[9~11]。肥胖、高等教育、高 DAS-28 评分也可能是发生 ILD 的危险因素, 因此, 减肥和戒烟有可能会预防 RA-ILD 的发生^[12]。本研究分析结果得出性别、年龄、合并关节损害、ESR、血小板计数、ANA 阳性以及低密度脂蛋白与 RA 患者发生 ILD 具有相关性。RA-ILD 组患者男性为主, 具有较大的年龄, 高 ESR 以及更易合并 ANA 阳性与关节损害。进一步多因素 Logistic 回归分析发现男性是发生 ILD 的独立危险因素 (OR: 2.327 95% CI: 1.35~4.011; $P=0.002$), 阴性的 ANA 是发生 ILD 的独立保护因素 (OR: 0.477 95% CI: 0.2822~0.797, $P=0.005$), 这与大多数研究报道结果一致。目前已有研究证实, ILD 中 ANA、ENA、RF、CCP 等自身抗体的阳性率较高, 其中 ANA 的发生率约为 12%~54%, 但尚未有研究说明 ANA 阴性为的独立保护性因素^[13,14]。由

于本研究为回顾性分析,建立的 RA 队列中以女性病人为主,未能入选吸烟史、铁蛋白、DAS28 评分作为变量因子,也未能对抗核抗体谱进行分层分析,因此暂未探索 RA 与吸烟、抗核抗体谱中不同抗体如 Ro-52、SSA、SSB 的相关性。

近年来,越来越多的研究者们对 RA 患者发生 ILD 预测模型进行研究。性别-年龄-生理学 (gender, age, physiology, GAP) 模型是一种常用的特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 预后风险预测模型,最初的原始 GAP 模型包括 4 个参数:性别、年龄、平均用力肺活量 FVC% 和平均一氧化碳弥散率 DLCO%,可以较满意的预测 IPF 的发生。其他研究在此基础上,还纳入了间质性肺炎及肺气肿等预测因素,模型的效能均较理想^[15, 16]。除此之外,ILD-GAP 模型也用于预测慢性间质性肺疾病 (ILD) 1 年、2 年和 3 年的死亡率^[17, 18]。因此,男性、较低的一氧化碳扩散能力 (DLCO) 不仅是 ILD 发生的危险因素,他们也预示着较高的死亡率。本研究基于我院 RA 患者队列建立,经过单因素分析的筛选与临床经验的判断,共纳入了 8 个参数建立临床预测模型,其中,男性、年龄与 GAP 模型中参数一致。相比于纳入间质性肺病的特征参数,该模型包括了 RA 的特征参数抗环瓜氨酸抗体滴度与关节损害。由于抗核抗体在多因素回归分析中的显著差异性,故也纳入模型中。结果 Nomogram 可视化展示,通过内部验证,该模型效能与区分度良好,直观的展示了预测模型与临床结局的关系通过该模型,可以对 RA-ILD 进行早期识别,从而改善临床结局。同时,模型中参数大部分为临床常规检验指标,在临床实践中可以进行良好的实施。

总之,本研究所构建的风险预测模型可能有助于预测 RA 患者发生 ILD 的风险。本研究存在一定局限性,进一步的前瞻性研究及外部验证有助于降低模型的偏倚及适用性风险并有助于证实我们的结果。

【参考文献】

- [1] Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 183-196.
- [2] Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis[J]. *Nature reviews Disease primers*, 2018, 4: 18001.
- [3] Samhoury BF, Vassallo R, Achenbach SJ, et al. Incidence, Risk Factors, and Mortality of Clinical and Subclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Population-Based Cohort[J]. *Arthritis care & research*, 2022, 74(12): 2042-2049.
- [4] Wu D, Luo Y, Li T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1051082.
- [5] Figus FA, Piga M, Azzolin I, et al. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(4): 102776.
- [6] 于琛. 类风湿关节炎合并肺间质病变的临床队列及生物标志物研究[D]. 北京协和医学院, 2019.
- [7] Dai Y, Wang W, Yu Y, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management [J]. *Clinical rheumatology*, 2022, 40(4): 1211-1220.
- [8] Jeganathan N, Sathananthan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment[J]. *Lung*, 2021, 198(6): 735-759.
- [9] Joy GM, Arbib OA, Wong CK, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 2023, 30(167).
- [10] Zhang M, Yin J, Zhang X. Factors associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(6): e0286191.
- [11] 庄艳, 张明明. 类风湿性关节炎肺间质病变相关检查的应用进展[J]. *临床误诊误治*. 2018, 31(8): 112-116.
- [12] Kronzer VL, Huang W, Dellari PF, et al. Lifestyle and Clinical Risk Factors for Incident Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease[J]. *The Journal of Rheumatology*, 2021, 48(5): 656-663.
- [13] Stevenson BR, Thompson GA, Watson MC, et al. Autoantibodies in interstitial lung diseases [J]. *Pathology*, 2019, 51(5): 518-523.
- [14] Ghrairi N, Aouadi S, Elhechmi YZ, et al. Antinuclear antibodies in interstitial lung disease: Prevalence and clinical significance[J]. *La Tunisie Medicale*, 2019, 97(11): 1240-1245.
- [15] Morisset J, Vittinghoff E, Lee BY, et al. The performance of the GAP model in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease[J]. *Respiratory Medicine*, 2017, 127: 51-56.
- [16] Kim HC, Lee JS, Lee EY, et al. Risk prediction model in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Respirology (Carlton, Vic)*, 2020, 25(12): 1257-1264.
- [17] Kam MLW, Li HH, Tan YH, et al. Validation of the ILD-GAP Model and a Local Nomogram in a Singaporean Cohort[J]. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 2019, 98(5): 383-390.
- [18] Hozumi H, Kono M, Hasegawa H, et al. Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease; mortality and its prediction model[J]. *Respiratory Research*, 2022, 23(1): 57.

(收稿日期:2024-02-20;修回日期:2024-04-30)

(本文编辑:林 赞)