DOI: 10.14188/j.1671-8852.2026.0806
文章编号 1671-8852(2026)10-1372-10

特发性肺纤维化生存预后预测模型的建立及验证

杨 双 江红霞 朱明辉 程真顺
武汉大学中南医院呼吸与危重症医学科 湖北 武汉 430071

摘要 目的：探讨多种血液学和生化指标对特发性肺纤维化（IPF）总体生存期（OS）的预测价值，构建列线图模型以实现个体化预后分层。方法：回顾性队列研究纳入2014年1月至2024年8月武汉大学中南医院呼吸与危重症医学科收治的确诊IPF患者894例，收集相关指标。最终纳入研究297例，随机分为训练组（208例）及验证组（89例），训练组进行Cox回归结合临床意义及共线性处理构建列线图模型并验证其预测能力。结果：构建IPF患者列线图模型，进行时间依赖性受试者工作特征（ROC）曲线分析，结果显示，在训练组中，1年、3年、5年OS的曲线下面积（*AUC*）为0.824、0.706、0.666；验证组中，由于样本量限制，1年OS的*AUC*无法可靠估算，3年、5年OS的*AUC*为0.652、0.596。提示短期生存预测能力较强。显示列线图C指数均高于性别-年龄-生理变量（GAP）模型（训练组中，列线图模型及GAP模型的C指数分别为0.653、0.564；在验证组中，列线图模型及GAP模型的C指数分别为0.593、0.563），提示列线图模型预测能力优于GAP模型。结论：构建的列线图模型可实现IPF患者OS的个体化风险评估。该模型与传统GAP评分系统相比更优，有望用于临床风险分层与随访决策，具有一定应用价值。

关键词 特发性肺纤维化；预后；炎症细胞；列线图；GAP模型；预后营养指数
中图分类号 R563.9 **文献标志码** A

Construction and validation of the prediction model for survival prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis

YANG Shuang, JIANG Hongxia, ZHU Minghui, CHENG Zhenshun
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the predictive value of multiple hematological and biochemical indicators for overall survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and to establish a nomogram model to achieve individualized prognostic stratification. **Methods:** This retrospective cohort study enrolled 894 patients diagnosed with IPF admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University from January 2014 to August 2024, and collected relevant clinical indicators. A total of 297 patients were finally included in the analysis. The enrolled subjects were randomly divided into a training cohort (208 patients, 70%) and a validation cohort (89 patients, 30%). Based on the training cohort, Cox regression analysis, combined with clinical significance evaluation and collinearity assessment, was performed to construct a nomogram model, whose predictive performance was subsequently validated. **Results:** A nomogram model for patients with IPF was constructed, and time-dependent receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was

作者简介：杨双，女，1993—，医学硕士，主治医师，主要从事肺纤维化相关研究，E-mail：202324337@163.com；江红霞，女，1992—，医学博士，主要从事肺动脉高压发病机制相关研究，E-mail：Jianghx@whu.edu.cn。杨双和江红霞为本文共同第一作者。
通信作者：朱明辉，E-mail：zhuming_1992@126.com；程真顺，E-mail：Chzs1990@163.com。

performed. The results showed that the area under the curve (*AUC*) values for 1-, 3-, and 5-year overall survival in the training cohort were 0.824, 0.706, and 0.666, respectively. Due to the limited sample size of the validation cohort, the AUC of 1-year OS could not be reliably estimated; the AUC values for 3- and 5-year OS were 0.652 and 0.596, respectively. The C-index of the nomogram was higher than that of the Gender-Age-Physiology (GAP) model. In the training cohort, the C-indexes of the nomogram model and GAP model were 0.653 and 0.564, respectively. In the validation cohort, the C-indexes of the nomogram model and GAP model were 0.593 and 0.563, respectively, demonstrating that the nomogram model possessed better predictive ability compared with the GAP model. **Conclusion:** The established nomogram model enables individualized risk assessment of overall survival in IPF patients. Compared with the traditional GAP scoring system, this model has better predictive performance, which is expected to be applied in clinical risk stratification and follow-up decision-making, and has potential clinical value.

Key Words　Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Prognosis; Inflammatory Cells; Nomogram; GAP Model; Prognostic Nutritional Index

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis，IPF)是一种慢性、进行性、不可逆的致命性肺部疾病，以肺泡结构破坏、细胞外基质异常沉积及气体交换障碍为特征[1]。IPF 早期临床表现不典型，多表现为非特异性劳力性呼吸困难[2]。其患病率及发病率随年龄增长而升高，男性为主，发病机制尚不明确，健康组织被细胞外基质替代后肺顺应性下降，最终进展为呼吸衰竭甚至死亡[3]。IPF 预后极差，诊断后中位生存期约 2.5～3.5 年(35 个月)，超半数患者死于急慢性呼吸衰竭[4-5]。

鉴于 IPF 的高死亡率及不良预后，准确预测患者生存期并把握肺移植时机是临床面临的重大挑战。2012 年，LEY 等[6]开发了性别-年龄-生理变量(gender-age-physiology，GAP)评分系统，该多维预后分期工具已成为目前 IPF 预后预测最常用的临床模型。然而，GAP 评分主要基于性别、年龄及肺功能指标，未能充分反映患者的营养-炎症状态及血液生化、代谢异常对预后的影响。

研究[7-14]显示，几乎所有免疫细胞类型都参与 IPF 的发病机制，炎症细胞及其相关指数与 IPF 进展和预后密切相关。研究[15]还指出脂质代谢参与 IPF 的起始和进展。尽管炎症相关血液指标具有预后意义，但尚缺乏整合多种临床常用指标、可用于个体化风险评估的预测模型，且现有模型与 GAP 评分的系统对比研究不足。基于此，本研究回顾性分析多种血液学和生化指标对 IPF 总体生存的预测价值，并构建列线图模型以实现个体化预后分层。

1　资料与方法

1.1　一般资料　该项回顾性队列研究记录了 2014 年 1 月至 2024 年 8 月期间在武汉大学中南医院呼吸与危重症医学科普通病区诊断 IPF 患者的数据。患者的人口统计和临床数据均来自医疗档案。记录了患者的相关指标：①生理指标(性别、年龄、身高、体质量)；②肺功能指标，如用力肺活量占预计值百分比(FVC% pred)、第一秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in the first second，FEV1%pred)、肺一氧化碳弥散量实测值与预计值百分比(DLCO%pred)；③血细胞指标，如外周血细胞计数(白细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和血小板)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width，RDW)、红细胞压积(hematocrit，HCT)、平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin，MCH)、平均血小板体积(mean platelet volume，MPV)；④炎症指标，如 C 反应蛋白(C-reactive protein，CRP)、血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A，SAA)、血沉、降钙素原；⑤生化指标，如血糖、血脂、血清白蛋白(albumin，ALB)、肝肾功能、凝血功能、激酶；⑥基础疾病、GAP 指数及随访结局。此外，所有受试者计算全身性炎症指标、红细胞分布宽度与血清白蛋白比值、体质量指数(body mass index，BMI)、甘油三酯-胆固醇-体质量指数(triglyceride-cholesterol-body weight index，TC-BI)及预后营养指数(prognostic nutritional index，PNI)等指标。纳入标准：根据 2011/2013/2022 美国胸科学会/欧洲呼吸学会(ATS/ERS)的既定标

准[16-18]进行诊断。排除标准:患有药物或辐射引起的肺损伤及肺功能数据不全者被排除。

所有患者均经电话随访及医疗档案查询,随访至2026年2月,共随访患者894例,因信息不全等因素最终纳入研究患者297例。生存分析以总生存期(overall survival,OS)为终点,事件定义为死亡,失访患者纳入生存分析的随访截止日期但不计为事件。样本数据按OS状态进行分层随机被划分至训练组(208例)和验证组(89例)。

肺功能指标由经培训合格且有经验的技术人员按照ATS/ERS指南在静息状态下检查,在未进行支气管扩张前至少进行了三次测量,取最佳FVC值记录。由于肺功能测试参数可能随年龄、身高和体质量变化,期望值以百分比表示。

所有患者的外周血细胞(peripheral blood cells,PBC)计数均以10^9为单位记录,并计算炎症指标:血小板数与淋巴细胞数比值(platelet-to-lymphocyte ratio,PLR)、中性粒细胞数与淋巴细胞数比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR)、衍生中性粒细胞数与淋巴细胞数比值(derived neutrophil-to-lymphocyte ratio,dNLR)、中性粒细胞数与血小板数比值(neutrophil-to-platelet ratio,NPR)、系统性炎症指数(systemic inflammation index,SII)、系统性炎症反应指数(systemic inflammation response index,SIRI)、系统性炎症总指数(aggregate index of systemic inflammation,AISI)、红细胞分布宽度与血清白蛋白比值(red blood cell distribution width to albumin ratio,RAR)(各指标的英文缩写及计算公式见表1)。

表1 炎症指数、预后营养指数的计算公式

指数	计算公式
血小板与淋巴细胞比(PLR)	血小板数/淋巴细胞数
中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)	中性粒细胞数/淋巴细胞数
衍生中性粒细胞数与淋巴细胞数比值(dNLR)	中性粒细胞数/(白细胞数-淋巴细胞数)
中性粒细胞数与血小板数比值(NPR)	中性粒细胞数/血小板数
全身免疫炎症指数(SII)	血小板数×中性粒细胞数/淋巴细胞数
全身性炎症反应指数(SIRI)	单核细胞数×中性粒细胞数/淋巴细胞数
全身性炎症综合指数(AISI)	中性粒细胞数×血小板数×单核细胞数/淋巴细胞数
红细胞分布宽度与血清白蛋白比值(RAR)	红细胞分布宽度/血清白蛋白/g•dL^{-1}
体质量指数(BMI)	体质量(kg)/身高(m^2)
甘油三酯-胆固醇-体质量指数(TCBI)	甘油三酯(mg•dL^{-1})×总胆固醇(mg•dL^{-1})×体质量(kg)/10 000
预后营养指数(PNI)	10×血清白蛋白(g•dL^{-1})+5×淋巴细胞数

1.2 统计学方法 符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布者以中位数(四分位数)[$M(P_{25},P_{75})$]表示;分类资料以频数(例)及百分比(%)表示。

生存分析以OS为主要终点,事件定义为全因死亡。失访患者以末次随访日期为截尾数据纳入分析,生存+失访=删失。采用Cox比例风险回归模型进行单因素分析,筛选与OS显著相关的变量,计算风险比(hazard ratio,*HR*)及95%置信区间(confidence interval,*CI*)。样本被随机划分为训练集和验证集,训练集用于构建多因素Cox回归模型。多因素模型纳入单因素分析中显著的变量,并结合临床意义及共线性诊断,筛选最具代表性的预测指标。

基于训练集多因素Cox回归显著变量构建列线图模型,预测IPF患者1、3、5年生存概率。采用C指数(C-index)及标准误评价模型区分度,并与GAP评分比较。绘制训练集及验证集时间依赖性受试者工作特征(ROC)曲线,以曲线下面积(area under curve,*AUC*)量化不同随访时间点的预测准确性。以双侧$P<0.05$为差异有统计学意义。统计分析采用R 4.5.0完成。

2 结果

2.1 患者数据及临床特征 本研究共纳入297例IPF患者,其中男性195例(65.66%),女性102例(34.34%),平均年龄为(65.14±10.71)岁。患者以中老年男性为主,肺功能不同程度受损,部分患者伴有基础疾病和低度炎症或营养异常(表2)。

2.2 样本单因素分析结果 单因素Cox回归结果显示,年龄(*HR*=1.02,95%*CI*:1.00~1.04,*P*=0.024)、FVC% pred(*HR*=0.99,95%*CI*:0.98~1.00,*P*=0.011)、DLCO%pred(*HR*=0.99,

表 2　IPF 患者特征描述　　[例(%);$M(P_{25}, P_{75})$;$\bar{x}\pm s$]

指标		数值	指标	数值
性别	女性	102(34.34)	总胆固醇/ mmol•L^{-1}	4.39±1.20
	男性	195(65.66)	甘油三酯/ mmol•L^{-1}	1.30±0.82
BMI/kg•m^{-2}		23.66±3.55	高密度脂蛋白/ mmol•L^{-1}	1.08±0.33
年龄/岁		65.14±10.71	低密度脂蛋白/ mmol•L^{-1}	2.68±0.94
高血压	无	238(80.13)	小而密脂蛋白/ mmol•L^{-1}	0.99±0.52
	有	59(19.87)	脂蛋白 a/ mg•L^{-1}	109.54(53.12, 306.50)
糖尿病	无	270(90.91)	游离脂肪酸/μmol•L^{-1}	432.90(287.82, 607.40)
	有	27(9.09)	磷脂/ mmol•L^{-1}	2.34±1.00
冠心病	无	276(92.93)	丙氨酸氨基转移酶/U•L^{-1}	18.00(12.00, 30.00)
	有	21(7.07)	天冬氨酸氨基转移酶/U•L^{-1}	21.00(17.00, 30.00)
呼吸系统疾病	无	258 (86.87)	总胆红素/μmol•L^{-1}	13.11±6.72
	有	39 (13.13)	直接胆红素/μmol•L^{-1}	2.40(1.80, 3.40)
FVC%pred/%		85.82±20.15	间接胆红素/μmol•L^{-1}	10.41±5.62
FEV1%pred/%		78.60±21.56	总蛋白/g•L^{-1}	65.88±9.22
DLCO%pred/%		60.06±18.78	ALB/g•L^{-1}	35.59±4.72
白细胞数/10^{9}•L^{-1}		7.23±6.29	球蛋白/g•L^{-1}	30.42±5.56
淋巴细胞数/10^{9}•L^{-1}		1.70±0.87	γ谷氨酰基转肽酶/U•L^{-1}	22.00(15.00, 33.00)
中性粒细胞数/10^{9}•L^{-1}		3.98±2.57	碱性磷酸酶/U•L^{-1}	85.88±44.51
单核细胞数/10^{9}•L^{-1}		0.55±0.29	总胆汁酸/μmol•L^{-1}	3.60(2.30, 5.80)
嗜酸性粒细胞数/10^{9}•L^{-1}		0.20±0.17	尿素/ mmol•L^{-1}	5.88±3.41
嗜碱性粒细胞数/10^{9}•L^{-1}		0.05±0.15	肌酐/μmol•L^{-1}	74.09±22.90
血小板数/10^{9}•L^{-1}		187.74±67.52	尿酸/μmol•L^{-1}	334.43±111.08
MPV/fL		8.99±2.08	二氧化碳/ mmol•L^{-1}	25.83±15.23
RDW/%		14.03±2.28	胱抑素-C/mg•L^{-1}	1.11±0.39
HCT/fL		37.82±4.46	唾液酸/mg•L^{-1}	630.13±132.78
MCH/pg		30.69±2.79	肌酸激酶/U•L^{-1}	78.00(50.00, 136.00)
CRP/mg•L^{-1}	正常	169(56.90)	肌酸激酶同工酶/U•L^{-1}	12.00(10.00, 18.00)
	异常	128(43.10)	α-羟丁酸脱氢酶/U•L^{-1}	164.02±58.31
SAA/mg•L^{-1}	正常	149(50.17)	乳酸脱氢酶/U•L^{-1}	246.61±186.44
	异常	148(49.83)	乳酸脱氢酶同工酶-1/U•L^{-1}	35.17±22.22
血沉/ mm•h^{-1}	正常	175(58.92)	凝血酶原时间/s	12.51±7.49
	异常	122(41.08)	凝血酶原标准化比值	1.08(1.03, 1.16)
降钙素原/ng •mL^{-1}	正常	242(81.48)	凝血酶原活动度/%	89.19±18.47
	异常	55(18.52)	活化部分凝血活酶时间/s	30.67±5.02
SII		357.37(225.86, 628.72)	凝血酶时间/s	14.40(13.50, 15.30)
SIRI		1.14(0.61, 1.88)	纤维蛋白原含量/mg•dL^{-1}	357.13±93.63
AISI		182.19(99.18, 355.64)	D-二聚体/ng•mL^{-1}	147.00(96.00, 343.00)
NLR		2.10(1.35, 3.49)	血糖/mmol•L^{-1}	6.10±2.96
dNLR		1.25(0.81, 2.00)	RAR	0.40±0.09
PLR		111.18(85.83, 145.00)	PNI	44.08±6.65
MLR		0.40±0.37	TCBI	3.70±1.23
NPR		0.02(0.01, 0.03)		

95%*CI*: 0.98～1.00, *P*=0.045)、淋巴细胞计数(*HR*=1.24,95%*CI*:1.01～1.50,*P*=0.037)、单核细胞计数(*HR*=1.45, 95%*CI*: 1.01～2.08, *P*=0.047)、SAA(*HR*=1.51,95%*CI*:1.07～2.12, *P*=0.017)、RAR(*HR*=7.73, 95%*CI*: 1.19～50.08, *P*=0.032)、血糖(*HR*=0.93, 95%*CI*: 0.87～0.99,*P*=0.021)与OS显著相关。上述变量纳入多因素Cox回归及列线图模型构建(表3)。

表3 IPF患者基础资料、肺功能指标及血液学等指标的Cox单因素分析 [例(%);$M(P_{25},P_{75})$;$\bar{x}\pm s$]

指标		删失(N=160)	死亡(N=137)	HR(95%CI)	P
性别	女性	63(39.4)	39(28.5)	1.24(0.86～1.80)	0.249
	男性	97(60.6)	98(71.5)		
BMI/kg•m^{-2}		23.94(21.53, 25.96)	23.70(20.69, 25.91)	1.00(0.95～1.04)	0.900
年龄/岁		64.00(58.00, 69.00)	68.00(60.00, 74.00)	1.02(1.00～1.04)	0.024
高血压	无	128(80.7)	110(80.3)	1.21(0.79～1.84)	0.391
	有	32(20.3)	27(19.7)		
糖尿病	无	143(89.4)	127(92.7)	1.11(0.58～2.12)	0.750
	有	17(10.6)	10(7.3)		
冠心病		148(92.5)	128(93.4)	1.41(0.71～2.79)	0.321
		12(7.5)	9(6.6)		
呼吸系统疾病	无	143 (89.4)	115(83.9)	1.50(0.95～2.36)	0.085
	有	17 (10.6)	22(16.1)		
FVC%pred/%		88.76±20.05	82.39±19.79	0.99(0.98～1.00)	0.011
FEV1%pred/%		79.89±22.17	77.00(64.00, 91.00)	1.00(0.99～1.01)	0.858
DLCO%pred/%		61.00(52.00, 73.00)	55.00(43.00, 69.00)	0.99(0.98～1.00)	0.045
白细胞数/10^9•L^{-1}		6.11(4.86, 7.30)	6.70(4.94, 9.24)	1.00(0.96～1.04)	0.992
淋巴细胞数/10^9•L^{-1}		1.64(1.16, 2.11)	1.60(1.20, 2.04)	1.24(1.01～1.50)	0.037
中性粒细胞数/10^9•L^{-1}		3.18(2.35, 4.20)	3.78(2.56, 5.57)	1.03(0.98～1.08)	0.191
单核细胞数/10^9•L^{-1}		0.50(0.40, 0.60)	0.54(0.41, 0.69)	1.45(1.01～2.08)	0.047
嗜酸性粒细胞数/10^9•L^{-1}		0.15(0.09, 0.22)	0.20(0.10, 0.30)	2.38(0.94～6.00)	0.067
嗜碱性粒细胞数/10^9•L^{-1}		0.02(0.00, 0.05)	0.03(0.01, 0.06)	2.41(0.68～8.49)	0.172
血小板数/10^9•L^{-1}		179.50(138.00, 215.50)	190.00(139.00, 236.00)	1.00(1.00～1.00)	0.280
MPV/fL		8.70(8.00, 9.70)	8.40(7.80, 9.40)	0.94(0.85～1.05)	0.272
RDW/%		13.60(13.00, 14.50)	13.70(13.10, 14.70)	1.05(0.98～1.14)	0.179
HCT/fL		38.10(35.20, 40.60)	38.10(35.50, 40.00)	1.01(0.97～1.05)	0.621
MCH/pg		30.80(29.70, 32.15)	31.20(29.70, 32.50)	1.01(0.95～1.07)	0.765
CRP/mg•L^{-1}	正常	92(57.5)	77(56.2)	0.91(0.65～1.28)	0.584
	异常	68(42.5)	60(43.8)		
SAA/mg•L^{-1}	正常	90(56.2)	59(43.1)	1.51(1.07～2.12)	0.017
	异常	70(43.8)	78(56.9)		
血沉/ mm•h^{-1}	正常	97(60.6)	78(56.9)	0.92(0.66～1.29)	0.629
	异常	63(39.4)	59(43.1)		
降钙素原/ng •mL^{-1}	正常	132(82.5)	110(80.3)	0.95(0.63～1.46)	0.830
	异常	28(17.5)	27(19.7)		
SII		323.22(226.88, 541.94)	436.77(225.86, 793.87)	1.00(1.00～1.00)	0.667
SIRI		1.00(0.54, 1.51)	1.37(0.70, 2.24)	1.03(0.97～1.11)	0.328
AISI		152.81(96.75, 272.31)	237.60(100.90, 493.67)	1.00(1.00～1.00)	0.240
NLR		1.89(1.26, 3.16)	2.40(1.49, 4.14)	1.00(0.94～1.06)	0.975
dNLR		1.18(0.81, 1.83)	1.42(0.80, 2.10)	1.00(0.97～1.04)	0.809
PLR		110.94(88.10, 143.47)	113.85(82.78, 153.33)	1.00(1.00～1.00)	0.180
MLR		0.30(0.21, 0.45)	0.35(0.25, 0.47)	0.99(0.66～1.49)	0.969
NPR		0.02(0.01, 0.02)	0.02(0.02, 0.03)	1.00(0.99～1.02)	0.737
RAR		0.37(0.34, 0.42)	0.40(0.35, 0.46)	7.73(1.19～50.08)	0.032
PNI		44.97(41.23, 48.73)	43.80(39.35, 47.20)	1.00(0.97～1.02)	0.933
TCBI		3.81(3.05, 4.78)	3.37(2.62, 3.97)	0.92(0.80～1.06)	0.226
血糖/mmol•L^{-1}		5.08(4.62, 6.58)	4.84(4.48, 5.69)	0.93(0.87～0.99)	0.021

对IPF患者血脂、肝肾功能及相关生化指标进行单因素Cox回归分析，以评估其与OS的关系。结果显示，低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）（HR=0.82，95%CI：0.68～0.99，P=0.035）、磷脂（HR=0.69，95%CI：0.51～0.95，P=0.022）、活化部分凝血酶原时间（HR=0.92，95%CI：0.88～0.96，P<0.001）在单因素分析中呈保护作用，而间接胆红素（HR=1.04，95%CI：1.02～1.07，P=0.002）、唾液酸（HR≈1.00，P=0.012）及乳酸脱氢酶同工酶-1（HR=1.01，95%CI：1.01～1.01，P<0.001）升高为危险因素。这提示血脂代谢、肝胆功能、炎症反应、氧化应激及凝血状态均可能参与IPF患者生存结局的调控，为多因素Cox回归模型构建提供了候选变量（表4）。

表4　IPF患者血脂、肝肾功能等指标的Cox单因素分析　　[$M(P_{25}, P_{75})$；$\bar{x}\pm s$]

指标	删失(N=160)	死亡(N=137)	HR(95%CI)	P
总胆固醇/ mmol•L^{-1}	4.30(3.70, 5.17)	3.95(3.51, 5.10)	0.97(0.84～1.12)	0.699
甘油三酯/ mmol•L^{-1}	1.15(0.84, 1.70)	1.08(0.84, 1.43)	0.87(0.69～1.10)	0.246
高密度脂蛋白/ mmol•L^{-1}	1.06(0.86, 1.26)	1.02(0.85, 1.23)	1.14(0.69～1.89)	0.618
LDL/ mmol•L^{-1}	2.68(2.17, 3.54)	2.43(1.91, 3.05)	0.82(0.68～0.99)	0.035
小而密脂蛋白/ mmol•L^{-1}	0.92(0.59, 1.29)	0.80(0.52, 1.23)	0.88(0.64～1.21)	0.446
脂蛋白a/ mg•L^{-1}	110.30(53.12, 306.50)	109.54(52.90, 282.47)	1.00(1.00～1.00)	0.134
游离脂肪酸/μmol•L^{-1}	394.75(285.15, 574.60)	462.50(293.00, 627.60)	1.00(1.00～1.00)	0.741
磷脂/ mmol•L^{-1}	2.29(2.00, 2.79)	2.10(1.83, 2.42)	0.69(0.51～0.95)	0.022
丙氨酸氨基转移酶/U•L^{-1}	17.00(12.00, 31.00)	18.00(12.00, 27.00)	1.00(1.00～1.01)	0.344
天冬氨酸氨基转移酶/U•L^{-1}	21.00(17.00, 29.00)	21.00(17.00, 30.00)	1.00(1.00～1.01)	0.095
总胆红素/μmol•L^{-1}	11.20(8.75, 15.50)	11.90(9.60, 15.10)	0.99(0.97～1.02)	0.586
直接胆红素/μmol•L^{-1}	2.30(1.60, 3.35)	2.60(1.90, 3.70)	1.02(0.98～1.06)	0.243
间接胆红素/μmol•L^{-1}	8.95(6.70, 12.15)	9.60(7.40, 12.40)	1.04(1.02～1.07)	0.002
总蛋白/g•L^{-1}	65.30(62.25, 70.70)	64.40(60.40, 70.30)	1.01(0.99～1.03)	0.298
ALB/g•L^{-1}	37.05(34.25, 39.50)	35.10(31.60, 38.00)	0.97(0.94～1.00)	0.083
球蛋白/g•L^{-1}	29.70(26.40, 33.95)	29.80(26.60, 34.30)	1.01(0.98～1.04)	0.615
γ谷氨酰基转肽酶/U•L^{-1}	23.00(14.00, 35.50)	22.00(16.00, 32.00)	1.00(1.00～1.00)	0.390
碱性磷酸酶/U•L^{-1}	72.00(61.00, 92.50)	82.00(65.00, 109.00)	1.00(1.00～1.00)	0.697
总胆汁酸/μmol•L^{-1}	3.60(2.30, 5.65)	3.60(2.30, 6.10)	1.01(1.00～1.03)	0.110
尿素/ mmol•L^{-1}	5.80(4.58, 7.08)	5.30(4.44, 6.50)	0.98(0.93～1.03)	0.425
肌酐/μmol•L^{-1}	70.50(57.70, 85.40)	69.60(60.00, 86.90)	1.00(0.99～1.00)	0.269
尿酸/μmol•L^{-1}	338.50(277.50, 399.75)	314.70(245.60, 395.30)	1.00(1.00～1.00)	0.032
二氧化碳/ mmol•L^{-1}	25.10(22.45, 27.20)	25.10(22.90, 27.30)	1.00(0.99～1.01)	0.893
胱抑素-C/mg•L^{-1}	1.04(0.85, 1.21)	1.11(0.95, 1.26)	0.71(0.46～1.09)	0.120
唾液酸/mg•L^{-1}	594.80(536.65, 688.45)	612.80(549.20, 709.20)	1.00(1.00～1.00)	0.012
肌酸激酶/U•L^{-1}	79.50(50.50, 123.30)	78.00(50.00, 180.00)	1.00(1.00～1.00)	0.470
肌酸激酶同工酶/U•L^{-1}	12.00(10.00, 17.00)	13.00(10.00, 19.00)	0.99(0.98～1.01)	0.375
α-羟丁酸脱氢酶/U•L^{-1}	143.50(124.00, 178.50)	166.00(119.00, 227.00)	1.00(1.00～1.00)	0.070
乳酸脱氢酶/U•L^{-1}	192.00(160.00, 242.00)	220.00(186.00, 295.00)	1.00(1.00～1.00)	0.737
乳酸脱氢酶同工酶-1/U•L^{-1}	28.00(21.00, 37.50)	33.00(24.00, 45.00)	1.01(1.01～1.01)	<0.001
凝血酶原时间/s	11.50(10.90, 12.50)	11.80(11.20, 12.50)	1.01(0.99～1.03)	0.485
凝血酶原标准化比值	1.07(1.02, 1.15)	1.10(1.05, 1.16)	0.94(0.81～1.09)	0.412
凝血酶原活动度/%	93.00(82.00, 102.00)	86.00(77.00, 96.00)	0.99(0.99～1.00)	0.144
活化部分凝血酶原时间/s	30.65(28.60, 33.05)	29.60(27.70, 32.10)	0.92(0.88～0.96)	<0.001
凝血酶时间/s	14.30(13.60, 15.25)	14.50(13.50, 15.50)	1.00(0.99～1.00)	0.972
纤维蛋白原含量/mg•dL^{-1}	352.50(294.50, 410.00)	353.00(291.00, 419.00)	1.00(1.00～1.00)	0.640
D－二聚体/ng•mL^{-1}	132.00(89.50, 236.00)	206.00(108.00, 502.00)	1.00(1.00～1.00)	0.954

2.3　样本多因素分析结果及列线图模型建立　基于上述单因素分析显著变量，并结合临床意义及潜在共线性考虑，最终纳入年龄、FVC%pred、DLCO%pred、RAR、淋巴细胞数及低密度脂蛋白6个

变量在训练组中构建的多因素Cox回归模型。结果显示,①年龄(HR=1.02,95%CI:1.00~1.05,P=0.017)、②FVC% pred(HR=0.98,95%CI:0.97~0.99,P=0.007)、③RAR(HR=21.08,95%CI:1.36~326.27,P=0.029)、④淋巴细胞数(HR=1.37,95%CI:1.13~1.67,P=0.001)、⑤低密度脂蛋白(HR=0.77,95%CI:0.61~0.98,P=0.035)仍保持显著性,为验证组评估及列线图构建奠定基础(表5)。基于以上多因素分析结果,建立可视化列线图模型(图1)。

表5 IPF患者OS预后的Cox多因素回归(基于训练组)

自变量	回归系数	标准误	统计量	HR(95%CI)	P
年龄	0.025	0.010	2.389	1.02(1.00~1.05)	0.017
DLCO%pred	0.004	0.007	0.631	1.00(0.99~1.02)	0.528
FVC%pred	−0.018	0.007	−2.684	0.98(0.97~0.99)	0.007
RAR	3.048	1.398	2.181	21.08(1.36~326.27)	0.029
淋巴细胞数	0.316	0.099	3.183	1.37(1.13~1.67)	0.001
低密度脂蛋白	−0.257	0.122	−2.11	0.77(0.61~0.98)	0.035

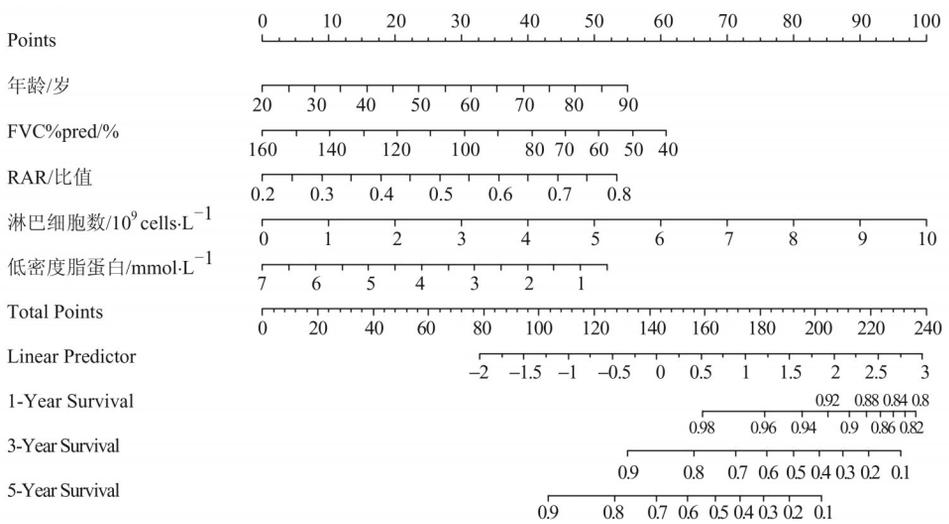


图1 预测IPF患者预后的列线图模型(基于训练组)

2.4 列线图模型验证及与GAP模型对比

2.4.1 列线图模型ROC曲线验证 进一步评估列线图模型在不同时间点预测IPF患者总生存的准确性,进行ROC分析。结果显示,在训练组中,模型对1年OS的预测表现最佳,AUC为0.824,3年OS的AUC为0.706,5年OS的AUC为0.666,提示短期生存预测能力较强,中长期预测能力略有下降但仍具一定区分力(图2)。

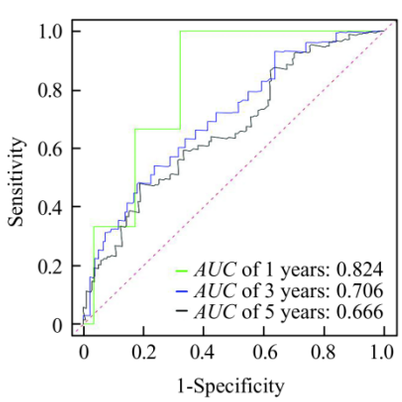


图2 IPF患者预后列线图模型的时间依赖ROC曲线(基于训练组)

在验证组中,由于样本量限制,1年OS的AUC无法可靠估算,而3年OS的AUC为0.652,5年OS的AUC为0.596,表明模型在独立验证组中的预测能力有所下降,但整体仍具中等区分度(图3)。

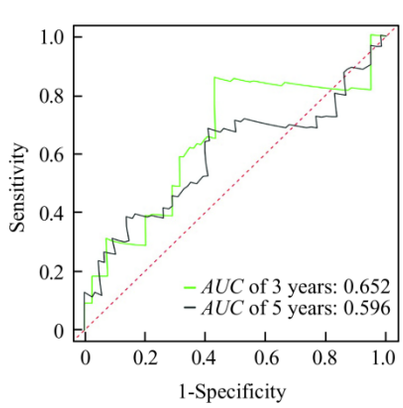


图3 IPF患者预后列线图模型的时间依赖ROC曲线(基于验证组)

这一分析结果表明,基于多因素Cox回归构建的列线图模型能够较好地预测短期OS,并在中长期随访中保持一定的预后区分能力,为临床个体化生存风险评估提供了量化依据。

2.4.2　GAP模型及其评分标准　计算GAP指数（性别-年龄预测FVC%pred和DLCO%pred值）及GAP分期，以估算患者诊断时的死亡风险。男性为1分，61～65岁为1分，65岁以上为2分，FVC%pred值50%～75%为1分，50%以下为2分，DLCO%pred值36%～55%为1分，35%及以下为2分，患者无法执行为3分。如果总分为0～3，则决定第一阶段；4～5为第二阶段；6～8为第三阶段。死亡率与GAP阶段相关（表6）。

表6　GAP评分系统评分细则

项目	分级标准	评分	
性别	女性	0	
	男性	1	
年龄	≤60岁	0	
	61～65岁	1	
	＞65岁	2	
FVC% pred	＞75%	0	
	50%～75%	1	
	＜50%	2	
DLCO% pred	＞55%	0	
	36%～55%	1	
	≤35%	2	
	无法测定	3	
累计分值		8	
时期（阶段）	1	2	3
分值	0～3	4～5	6～8
死亡率/%			
1年	5.6	16.2	39.2
2年	10.9	29.9	62.1
3年	16.3	42.1	76.8

2.4.3　列线图模型与GAP模型对比验证结果　将列线图模型与传统GAP模型进行比较。在训练组中，列线图模型及GAP模型的C指数分别为0.653、0.564，在验证组中，列线图模型及GAP模型的C指数分别为0.593、0.563，显示列线图C指数均高于GAP模型，提示列线图模型在区分患者预后高低风险方面表现均优于GAP模型（表7）。这提示，通过整合年龄、肺功能指标（FVC）、营养-炎症综合指标（RAR）、炎症活跃度指标（淋巴细胞数）及代谢指标（LDL）的列线图模型能够更全面地识别患者的死亡风险，相较于GAP评分的传统方法，该模型有望用于临床风险分层与随访决策，具有一定应用价值。

表7　预测IPF患者预后的列线图模型与GAP模型的区分度比较

模型	C指数	标准误	95%*CI*下限	95%*CI*上限
训练组（n=208）				
GAP模型	0.564	0.030	0.505	0.623
列线图模型	0.653	0.030	0.594	0.712
验证组（n=89）				
GAP模型	0.563	0.061	0.443	0.683
列线图模型	0.593	0.064	0.468	0.718

3　讨论

由于影像学和病理形态特征，IPF的临床进程和进展速度在患者间差异极大。目前尚无临床参数能准确预测IPF的预后。GAP模型被广泛用于预测IPF患者的预后。GAP评分主要基于性别、年龄和肺功能指标，未能充分反映患者的营养-炎症状态及部分血液生化和代谢异常对预后的贡献。既往研究发现炎症相关血液指标具有预后意义，但尚缺乏将多种临床常见指标整合的可用于个体化风险评估的预测模型。血液学检验指标作为易于采集的指标，有望成为预测IPF患者生存预后的指标。

众所周知，单核细胞在组织稳态和免疫中发挥作用，其中包括经典单核细胞、中间单核细胞和非经典单核细胞。促纤维化巨噬细胞和纤维细胞的祖细胞会释放促纤维化的炎症细胞因子，并激活适应性免疫系统[19]。研究[20]显示中性粒细胞是IPF发病机制中重要的炎症细胞。此前已有报道[7,10-11,21]提出单核细胞能促进和预测IPF进展。2019年SCOTT等[7]发表的对120个IPF患者利用国家生物技术信息中心基因表达综合目录中的转录组数据，对其外周血单核细胞样本进行了分析，结果显示单核细胞计数达到或超过$0.95\times10^{9}\cdot L^{-1}$与死亡率相关。提示单核细胞数可纳入IPF患者的临床评估，尤其计数增高患者可能预测IPF患者预后。2020年TEOH等[11]发表的一篇纳入231例IPF患者研究提示，单变量死亡率分析显示，单核细胞、中性粒细胞和总白细胞计数升高与生存率下降相关。2021年KREUTER等[10]通过回顾性合并分析包括（实验组和安慰剂组）ASCEND（NCT01366209）、CAPACITY（NCT00287729和NCT00287716）和INSPIRE（4 NCT00075998）在内的4项三期随机安慰剂对照试验研究，共纳入了2 067名患者，结果显示单核细胞数升高（$\geq0.95\times10^{9}\cdot L^{-1}$）与IPF进展、住院率和死亡率增加相关。单核细胞数可能为IPF提供一种简单且廉价的预后生物标志物。同年KARAMPITSAKOS等人[21]发表的文章提到通过总体分析489名IPF患者的外周血

指标,在推导队列中,Kaplan-Meier分析显示,单核细胞计数高对比单核细胞计数低的IPF患者全因死亡率更高。2023年CHENG等[13]发表的研究纳入166名IPF患者,通过分析显示,包括中性粒细胞数在内的炎症相关血细胞数与IPF严重程度密切相关。单核细胞数增高可能提示IPF患者的不良预后。结合本研究结果而言,单核细胞数较高的患者结局较差的风险更高,提示与IPF预后相关。

IPF患者中性粒细胞的积累对结局产生较小正相关影响,但中性粒细胞在肺纤维化中的作用仍不明显。基础研究[22]指出中性粒细胞和中性粒细胞弹性蛋白酶对成纤维细胞的影响可能是多效性的,参与TGF-β激活、成纤维细胞增殖和肌纤维母细胞分化,这些都有助于增强纤维化,在肺纤维化进展中起着关键作用。有研究[13]提示外周血中性粒细胞高的IPF患者,其不良预后风险比其低的患者高出5倍之多。此外,外周血中性粒细胞与肺通气和扩散功能呈负相关[23]。

另外,先天免疫是我们对抗微生物和外来病原体的快速第一线防御,这种防御非常广泛且非特异性。先天免疫反应通常由巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞发起和执行。在先天免疫系统激活的同时,适应性免疫反应被启动,淋巴细胞开始活跃,这使得T和B淋巴细胞能够执行更特异的反应。其中B细胞产生的组织结合抗体可通过抗体-抗原免疫复合物的形成和补体固定,和/或激活自然杀伤细胞,引起细胞毒性并促进中性粒细胞招募等,从而促进IPF患者疾病进展,血浆B淋巴细胞及血浆B淋巴细胞刺激因子与IPF疾病表现和患者结局高度相关[8]。以往研究[24]显示,并非所有IPF进展中T细胞浸润都是有害的,反而专门化的亚群实际上具有保护作用。以上两个研究结论不一。当然基于上述淋巴细胞亚群在IPF进程中存在有利的一面,为临床研究结果提供了更多的可能性。

胆固醇被广泛认为是心血管疾病的风险,但很少有研究将胆固醇代谢与肺疾病联系起来。目前已有研究提到胆固醇生物合成增加,肺细胞外基质成分发生变化。胆固醇积累促进肺纤维化。然而,低胆固醇血症可能对急性IPF急性加重患者的临床结局产生负面影响,这可能与IPF患者的营养不良有关[15,25]。

低密度脂蛋白(LDL)由脂质和特异性转运蛋白组成,参与血浆中的内源性胆固醇运输[26]。低密度脂蛋白受体是LDL降解的必要条件,其功能障碍导致血浆LDL胆固醇水平升高[27]。有学者[28]发现肺纤维化患者BAL液体中的LDL水平显著升高。LDL的积累被认为与肺纤维化的发展有关。我们的研究结果显示LDL升高的IPF患者预后相对更好,可能与IPF患者营养不良有关。同时结果显示RAR指标升高提示患者营养风险增加、IPF患者死亡风险成正比,侧面验证了这一点。当然仍需要大量研究验证。

本研究显示,淋巴细胞数存在差异趋势。同时整合年龄、肺功能指标、营养-炎症综合指标、炎症活跃度指标及代谢指标的列线图模型能够更全面地识别患者的死亡风险。

本研究结果提示单核细胞增高与IPF预后存在相关性,但显著性不强,与以往结果不完全一致。本研究为单中心小样本回顾性研究,存在一定缺陷,后续将开展大样本、多中心的前瞻性研究,进一步验证单核细胞、中性粒细胞增高等指标与IPF患者预后是否存在明显关联,进一步探索IPF预后预测指标或模型的建立。

参考文献

[1] KING T E, PARDO A, SELMAN M. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lancet, 2011, 378(9807): 1949-1961.

[2] RICHELDI L, COLLARD H R, JONES M G. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1941-1952.

[3] KOUDSTAAL T, WIJSENBEEK M S. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. La Presse Médicale, 2023, 52(3): 104166.

[4] LEDERER D J, MARTINEZ F J. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(19): 1811-1823.

[5] NATSUIZAKA M, CHIBA H, KURONUMA K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(7): 773-779.

[6] LEY B, RYERSON C J, VITTINGHOFF E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(10): 684-691.

[7] SCOTT M K D, QUINN K, LI Q, et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: A retrospective, multicentre cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(6):

497-508.

[8] XUE J M, KASS D J, BON J, et al. Plasma B lymphocyte stimulator and B cell differentiation in idiopathic pulmonary fibrosis patients[J]. J Immunol, 2013, 191(5): 2089-2095.

[9] ZIEGENHAGEN M W, ZABEL P, ZISSEL G, et al. Serum level of interleukin 8 is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and indicates disease activity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(3 Pt 1): 762-768.

[10] KREUTER M, LEE J S, TZOUVELEKIS A, et al. Monocyte count as a prognostic biomarker in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(1): 74-81.

[11] TEOH A K Y, JO H E, CHAMBERS D C, et al. Blood monocyte counts as a potential prognostic marker for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis from the Australian IPF registry[J]. Eur Respir J, 2020, 55(4): 1901855.

[12] HIRATA M, HARA Y, FUJII H, et al. ILD-GAP combined with the monocyte ratio could be a better prognostic prediction model than ILD-GAP in patients with interstitial lung diseases[J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1): 16.

[13] CHENG X Y, FENG Z C, PAN B Y, et al. Establishment and application of the BRP prognosis model for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 805.

[14] ZINELLU A, COLLU C, NASSER M, et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): A novel prognostic biomarker in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Clin Med, 2021, 10(18): 4134.

[15] CHEN R X, DAI J H. Lipid metabolism in idiopathic pulmonary fibrosis: From pathogenesis to therapy[J]. J Mol Med, 2023, 101(8): 905-915.

[16] RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS J L, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): e44-e68.

[17] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824.

[18] RAGHU 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.

[19] HEUKELS P, MOOR C C, VON DER THÜSEN J H, et al. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment[J]. Respir Med, 2019, 147: 79-91.

[20] OBAYASHI Y, YAMADORI I, FUJITA J, et al. The role of neutrophils in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chest, 1997, 112(5): 1338-1343.

[21] KARAMPITSAKOS T, TORRISI S, ANTONIOU K, et al. Increased monocyte count and red cell distribution width as prognostic biomarkers in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 140.

[22] GREGORY A D, KLIMENT C R, METZ H E, et al. Neutrophil elastase promotes myofibroblast differentiation in lung fibrosis[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(2): 143-152.

[23] ZINELLU A, PALIOGIANNIS P, SOTGIU E, et al. Blood cell count derived inflammation indexes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Lung, 2020, 198(5): 821-827.

[24] ADEGUNSOYE A, HRUSCH C L, BONHAM C A, et al. Skewed lung CCR4 to CCR6 $CD4^+$ T cell ratio in idiopathic pulmonary fibrosis is associated with pulmonary function[J]. Front Immunol, 2016, 7: 516.

[25] HACHISU Y, MURATA K, TAKEI K, et al. Possible serological markers to predict mortality in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Medicina, 2019, 55(5): 132.

[26] ILLINGWORTH D R. Lipoprotein metabolism[J]. Am J Kidney Dis, 1993, 22(1): 90-97.

[27] KOVANEN P T. Regulation of plasma cholesterol by hepatic low-density lipoprotein receptors[J]. Am Heart J, 1987, 113(2): 464-469.

[28] SHI X G, CHEN Y H, LIU Q M, et al. LDLR dysfunction induces LDL accumulation and promotes pulmonary fibrosis[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(1): e711.

（2026-05-16 收稿）
编辑　沈建国