XXXX DOI:

系统性硬化症合并间质性肺病并发肺动脉高压风险模型构建及验证

王晓冉,赵培硕,梅 琼,闫 莉,张爱丽
(河北省人民医院呼吸与危重症学科,石家庄 050051)

【摘 要】目的:探讨系统性硬化症合并间质性肺病(systemic sclerosis with interstitial lung disease,SSc-ILD)患者并发肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension,PAH)的独立危险因素,并基于这些因素构建一个可视化的列线图预测模型。**方法:**本研究为单中心回顾性队列研究。收集并分析2017年1月至2025年10月在河北省人民医院风湿免疫科及呼吸与危重症学科确诊并接受治疗的118例SSc-ILD患者的临床资料、实验室检查、影像学资料及肺功能数据。根据超声心动图结果,将患者分为PAH组(n=40)和非PAH组(n=78)。采用单因素分析、LASSO回归及多因素Logistic回归分析筛选并发PAH的独立危险因素。基于回归分析结果构建列线图预测模型。通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估模型的区分度,利用校准曲线检验评估模型的校准度,并采用决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)评估该模型的临床实用性。**结果:**多因素Logistic回归分析最终筛选出5个SSc-ILD并发PAH的独立危险因素:超声心动图中右心室舒张末期基底内径(right ventricular end-diastolic basal diameter,RV)(OR=1.20,95%CI=1.05~1.37,P=0.007)、SSc评分(OR=1.33,95%CI=1.12~1.57,P=0.001)、肺功能检查中一氧化碳弥散量占预计值百分比(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide percentage of predicted,DLCO%)(OR=0.93,95%CI=0.89~0.97,P<0.001)、胸部CT有蜂窝影(OR=3.45,95%CI=1.08~11.04,P=0.037)、红细胞沉降率(OR=1.04,95%CI=1.01~1.07,P=0.005)。基于上述5个因素构建的列线图模型校准曲线与理想曲线拟合度较好,提示列线图模型具有较高的预测准确度;ROC曲线下面积为0.909,初步显示列线图模型具有良好区分度但需外部验证。**结论:**RV、SSc评分、DLCO%、蜂窝影及红细胞沉降率是SSc-ILD患者并发PAH的独立危险因素,并基于上述因素构建列线图模型,其显示出良好的区分度与校准度,但因EPV值低于推荐阈值,存在过拟合风险,其区分度有待外部验证。本模型有助于临床早期、个体化风险评估,为制定前瞻性筛查及干预策略提供依据。

【关键词】系统性硬化症合并间质性肺病;肺动脉高压;列线图;预测模型
【中图分类号】R563.9 **【文献标志码】**A

Construction and validation of a risk prediction model for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung disease

Wang Xiaoran, Zhao Peishuo, Mei Qiong, Yan Li, Zhang Aili
(*Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hebei General Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the independent risk factors for pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients with systemic sclerosis-related interstitial lung disease (SSc-ILD), and to construct a visualized nomogram prediction model based on these factors. ***Methods*:** A single-center retrospective cohort study was conducted among 118 patients with SSc-ILD who were diagnosed and treated at Department of Rheumatology and Immunology and Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hebei General Hospital, from January 2017 to October 2025, and related data were analyzed, including clinical data, laboratory tests, imaging data, and pulmonary function data. According to the results of echocardiography, the patients were divided into PAH group with 40 patients and non-PAH group with 78 patients. The univariate analysis, the LASSO regression analysis, and the multivariable logistic regression analysis were used to identify independent risk factors for PAH. A nomogram prediction model was constructed based on the results of regression analyses. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the discriminatory ability of the model, the calibration curve was used to assess its calibration, and decision curve analysis was used to assess its clinical practicability. ***Results*:** The

作者介绍:王晓冉,Email:17888227819@163.com,
研究方向:间质性肺病。
通信作者:张爱丽,Email:zhenfanggu@163.com。
基金项目:河北省2023年度医学科学研究课题(编号:20230316)。

multivariable logistic regression analysis identified five independent risk factors for PAH in SSc-ILD, i.e., right ventricular end-diastolic basal diameter (RV) measured by echocardiography (odds ratio [*OR*] =1.20, 95%CI=1.05-1.37, *P*=0.007), SSc score (*OR*=1.33, 95%CI=1.12-1.57, *P*=0.001), diffusing capacity of the lung for carbon monoxide percentage of predicted (DLCO%) measured by pulmonary function tests (*OR*=0.93, 95%CI=0.89-0.97, *P*<0.001), honeycomb shadow on chest CT (*OR*=3.45, 95%CI=1.08-11.04, *P*=0.037), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) (*OR*=1.04, 95%CI=1.01-1.07, *P*=0.005). The calibration curve of the nomogram model constructed based on these 5 factors fit well with the ideal curve, suggesting that the nomogram model has high prediction accuracy. The nomogram model had an area under the ROC curve of 0.909, suggesting that it has good discriminatory ability but requires external validation. ***Conclusion***: RV, SSc score, DLCO%, honeycomb shadow, and ESR are independent risk factors for concurrent PAH in patients with SSc-ILD, and the nomogram model constructed based on these factors has good discriminatory ability and calibration. However, given that the value of events per variable was below the recommended threshold, the model carries a potential risk of overfitting, and thus external validation is needed to confirm its discriminatory ability. This model can be used to facilitate early and individualized risk assessment in clinical practice, thereby providing a basis for formulating prospective screening and intervention strategies.

【Key words】systemic sclerosis-related interstitial lung disease; pulmonary arterial hypertension; nomogram; predictive model

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)又称硬皮病,是一种病因不明且预后差,临床上以局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化为特征,可影响心、肺、消化道等器官的全身性自身免疫性疾病[1]。其并发症严重,甚至导致死亡。间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)和肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是导致SSc患者死亡的主要原因[2]。系统性硬化症合并间质性肺病(systemic sclerosis-interstitial lung disease, SSc-ILD)患者以氧化与抗氧化系统失调、持续炎症反应、大量促炎及促纤维化因子蓄积为主,但其发病机制迄今仍不明确[3]。文献报道,SSc患者约7.5%~12.0%合并PAH[4],SSc-ILD患者PAH的发病率及危险因素尚不明确,本研究旨在进一步探讨SSc-ILD的临床特征及合并PAH的危险因素,基于这些因素构建SSc-ILD并发PAH的预测模型,从而实现对SSc-ILD患者发生PAH的早期识别,及时对相关人群进行干预和预防。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2025年10月在河北省人民医院住院的SSc-ILD患者。诊断标准:按照2013年American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)系统性硬化症的分类标准重新进行评分[5],具体包括以下条目:①双手手指皮肤增厚并延伸至掌指关节近端:9分(充分标准,满足单此项≥9分即可诊断);②手指皮肤增厚:仅计最高分,手指硬化4分、手指肿胀2分;③指尖病变:仅计最高分,指尖溃疡2分、指尖凹陷性瘢痕3分;④毛细血管扩张:2分;⑤甲襞毛细血管镜检查异常:2分;⑥肺动脉高压和/或间质性肺病(最高2分);⑦雷诺现象:3分;⑧系统性硬化症相关自身抗体(抗着丝点抗体、抗Scl-70抗体、抗RNA聚合酶Ⅲ抗体任一阳性):3分;满足上述分类标准累积评分≥9分,可诊断为SSc。间质性肺病的诊断主要依据2022年美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)和欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)发布的ILD的诊断标准。综合临床表现、胸部高分辨率CT、肺功能检测结果,以明确ILD的存在[6],将符合标准的患者纳入本研究。排除标准:①合并感染、合并其他结缔组织病、硬皮病样疾病(如硬化性粘液性水肿或全身性硬斑病);②合并慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等其他慢性呼吸系统疾病;③妊娠或哺乳期妇女;④病史资料不全;⑤年龄小于18岁;⑥合并心脏、肾脏、肝脏或其他器官功能障碍者。

1.2 肺动脉高压诊断标准

根据2022年欧洲心脏病学会和欧洲呼吸学会PAH诊断标准[7],以本院超声心动图所测肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)≥40 mmHg为诊断标准。

1.3 样本量计算及数据收集

根据Helmreich JE[8]提出的临床预测模型样本量原则,为确保模型稳定性和减少过拟合,通常要求每个待分析的预测变量至少对应10~15个阳性事件。本研究阳性事件为40例,而单因素有统计学意义的变量为13个,无法直接全部纳入多因素模型。本研究采用了LASSO回归进行变量压缩,最终保留6个变量:右心室舒张末期基底内径(right ventricular end-diastolic basal diameter, RV)、蜂窝影、SSc评分、一氧化碳弥散量占预计值百分比(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide percentage of predicted, DLCO%),主肺动脉(Main Pulmonary Artery, MPA),红细胞沉降率,经多因素Logistic回归后最终纳入5个变量:RV、蜂窝影、SSc评分、DLCO%及红细胞沉降率。

本研究为回顾性分析,获得知情同意豁免,研究数据来源于医院住院病历管理系统。所有患者的相关信息均通过隐私化处理。本研究纳入分析的变量包括:患者的一般情况:性别、年龄、既往史、吸烟史等;患者的实验室检查:血气

分析、肝肾功能、免疫功能相关指标(免疫球蛋白、补体、相关抗体);影像学检查:超声心动图相关指标(其中核心变量RV指右心室舒张末期基底内径,其测量采用二维超声心动图心尖四腔心切面,于舒张末期,在三尖瓣环水平测量右心室游离壁心内膜面至室间隔右室面的垂直距离,单位为mm)及胸部CT;肺功能:DLCO%。本研究严格执行医学伦理学标准,已取得本院医学伦理委员会批准(批准号:2025-LW-0290)。

1.4 统计学方法

使用SPSS 25.0进行统计分析。对定量资料进行正态性检验,符合正态分布的资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的定量资料以中位数(四分位间距)[$M_d(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用wilcoxon秩和检验;计数资料用频数和百分比表示,2组间比较采用卡方检验;单因素分析有意义的变量经LASSO回归进行变量压缩,LASSO回归采用10折交叉验证选择最优λ值,以最小化均方误差。并经多因素Logistic分析进一步筛选出独立预测因子,构建预测模型,使用R软件的"rms"程序包构建列线图模型。通过绘制ROC曲线计算AUC以评估模型的区分度,采用1 000次Bootstrap重抽样进行内部验证,以评估模型的拟合程度和校准后的判别性能。结果提示列线图模型具有出色的区分度;绘制校准曲线评估模型校准度;进一步通过DCA分析评估模型实用性。双侧检验,检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 患者的基线特征

本研究共纳入118例符合诊断标准的SSc-ILD患者,其中女性104例(88.14%),男性14例(11.86%)。非PAH组78例,PAH组40例,2组平均年龄分别为(53.86±11.68)岁、(58.67±11.12)岁。2组间年龄、白蛋白、RV、MPA、SSc评分、右室流出道(right ventricular outflow tract,RVOT)、氧合指数、红细胞沉降率、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、IgG、IgA、DLCO%、心包积液、蜂窝影差异有统计学意义(P<0.05),而右心房(right atrium,RA)、射血分数(ejection fraction,EF)、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase,ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase,AST)、淋巴细胞计数、IgM、补体C3、补体C4、补体C1q、抗着丝点抗体、抗Scl-70抗体、抗核抗体、性别、雷诺现象、指尖溃疡、消化道受累、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 SSc-ILD是否合并PAH的基线资料比较[$\bar{x} \pm s$;$M_d(P_{25}, P_{75})$;n,%]

项目	总计(n=118)	SSc-ILD-nonPAH组(n=78)	SSc-ILD-PAH组(n=40)	$t/Z/\chi^2$值	P值
年龄(岁)	55.49±11.68	53.86±11.68	58.67±11.12	-2.154	0.033
白蛋白(g/L)	39.01±4.07	39.94±3.57	37.19±4.41	3.644	<0.001
RA(mm)	30.00(28.00,32.00)	30.00(28.00,32.00)	30.00(27.00,34.00)	-0.106	0.916
RV(mm)	29.00(27.00,31.00)	28.00(26.00,30.00)	30.00(27.00,31.00)	-2.844	0.004
EF%	66.00(64.00,69.00)	66.00(64.00,69.00)	66.50(63.00,68.25)	-0.308	0.758
MPA(mm)	21.00(20.00,23.00)	21.00(19.00,22.00)	22.50(20.00,27.00)	-2.439	0.015
SSc评分(分)	12.00(9.00,15.00)	11.00(9.00,14.00)	14.00(12.00,17.00)	-4.102	<0.001
总胆红素(μmol/L)	10.80(8.93,14.70)	11.15(9.22,14.60)	9.30(7.92,15.18)	-1.282	0.200
ALT(U/L)	16.10(11.70,27.60)	15.85(11.10,26.30)	16.75(12.20,28.12)	-0.557	0.577
AST(U/L)	22.60(17.25,30.15)	21.85(17.72,27.48)	26.15(17.07,36.10)	-1.433	0.152
RVOT(mm)	26.00(25.00,27.00)	25.00(24.25,27.00)	26.13(25.00,28.00)	-2.298	0.022
淋巴细胞计数(×10^9/L)	1.53(1.07,2.12)	1.56(1.17,2.10)	1.49(0.95,2.12)	-1.106	0.269
氧合指数(mmHg)	392.32(345.48,424.57)	392.32(374.45,436.16)	387.86(324.75,401.10)	-2.625	0.009
红细胞沉降率(mm/h)	18.00(10.00,33.75)	13.50(7.25,25.85)	30.50(23.75,42.50)	-4.822	<0.001
LDH(U/L)	208.15(179.00,249.42)	202.20(173.38,232.80)	232.80(198.20,275.57)	-2.192	0.028
IGG(g/L)	14.04(10.61,17.93)	13.90(10.52,16.57)	14.61(11.39,22.99)	-2.061	0.039
IGA(g/L)	2.33(1.82,2.86)	2.31(1.82,2.52)	2.54(1.84,3.49)	-2.019	0.044
IGM(g/L)	1.37(0.96,1.66)	1.41(0.96,1.66)	1.23(0.94,1.58)	-0.583	0.560
补体C3(g/L)	1.04(0.86,1.17)	1.05(0.87,1.25)	0.98(0.86,1.11)	-1.359	0.174
补体C4(g/L)	0.20(0.15,0.25)	0.20(0.15,0.23)	0.17(0.14,0.30)	-0.236	0.813
补体C1q/(mg/L)	200.67(179.80,211.70)	200.67(180.10,200.67)	200.67(178.98,228.83)	-1.396	0.163
抗着丝点抗体	1.00(1.00,2.45)	1.00(1.00,2.00)	1.00(1.00,24.00)	-0.611	0.541
抗Scl70抗体	3.50(2.00,68.00)	3.00(2.00,78.50)	5.30(1.00,57.00)	-0.855	0.392
DLCO%	62.83(51.20,75.75)	68.00(60.57,77.53)	49.00(36.58,59.84)	-5.454	<0.001
抗核抗体测定	1∶1 000(1∶1 000,1∶3 200)	1∶1 000(1∶1 000,1∶3 200)	1∶2 100(1∶1 000,1∶3 200)	-0.399	0.690
性别				0.000	1.000

续表1

项目	总计(n=118)	SSc-ILD-nonPAH组(n=78)	SSc-ILD-PAH组(n=40)	$t/Z/\chi^2$值	P值
女	104(88.14)	69(88.46)	35(87.50)		
男	14(11.86)	9(11.54)	5(12.50)		
是否有心包积液				5.145	0.023
无	96(81.36)	68(87.18)	28(70.00)		
有	22(18.64)	10(12.82)	12(30.00)		
雷诺现象				0.993	0.319
无	27(22.88)	20(25.64)	7(17.50)		
有	91(77.12)	58(74.36)	33(82.50)		
指尖溃疡				0.052	0.819
无	96 (81.36)	63(80.77)	33(82.50)		
有	22(18.64)	15(19.23)	7(17.50)		
累及消化道				3.355	0.067
无	72(61.02)	43(55.13)	29(72.50)		
有	46(38.98)	35(44.87)	11(27.50)		
是否有蜂窝影				9.345	0.002
无	78(66.10)	59(75.64)	19(47.50)		
有	40(33.90)	19(24.36)	21(52.50)		
吸烟史				0.023	0.878
无	107(90.68)	70(89.74)	37(92.50)		
有	11(9.32)	8(10.26)	3(7.50)		
高血压				0.006	0.940
无	88(74.58)	58(74.36)	30(75.00)		
有	30(25.42)	20(25.64)	10(25.00)		
糖尿病				0.000	1.000
无	106(89.83)	70(89.74)	36(90.00)		
有	12(10.17)	8(10.26)	4(10.00)		
冠心病				0.561	0.454
无	104(88.14)	67(85.90)	37(92.50)		
有	14(11.86)	11(14.10)	3(7.50)		

2.2 单因素分析

与非PAH组相比，PAH组患者的性别、是否存在雷诺现象、累及消化道、指尖溃疡、吸烟史、糖尿病、高血压、冠心病、抗核抗体测定、EF、RA、总胆红素、AST、ALT、淋巴细胞计数、LDH、IgM、补体C3、补体C4、补体C1q、抗着丝点抗体、抗Scl-70抗体无统计学意义(P>0.05)，PAH组患者心包积液、蜂窝影、年龄、RV、MPA、白蛋白、SSc评分、RVOT、氧合指数、红细胞沉降率、IgG、IgA、DLCO%的差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 LASSO回归及多因素logistic回归分析

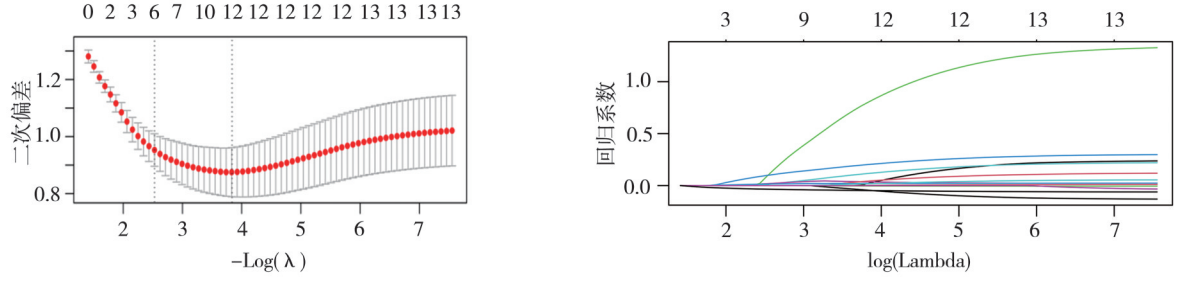
将上述单因素分析P<0.05的变量，经LASSO回归进行变量筛选，结果见图1，将筛选的6个变量纳入多因素logistic回归分析，结果见表3，RV、SSc评分、DLCO%、蜂窝影及红细胞沉降率为独立危险因素。

2.4 列线图预测模型构建

基于多因素Logistic回归分析结果，本研究构建了用于预测SSc-ILD患者发生肺动脉高压风险的列线图模型（图2）。该模型整合了以下5个独立危险因素：RV、SSc评分、DLCO%、蜂窝影及红细胞沉降率。在该列线图中，使用者可根据患者具体情况，在各变量轴上定位对应取值，垂直向上获取该变量的单项得分。将5项得分相加得到总分后，垂直向下投射至底部的风险轴，即可获得该患者发生肺动脉高压的个体化预测概率。该预测模型表现出良好的效能：①区分度：该模型中RV预测指标的AUC为0.66(95%CI=0.556~0.763)，SSc评分预测指标的AUC为0.728(95%CI=0.634~0.823)，蜂窝影预测指标的AUC为0.641(95%CI=0.549~0.733)，DLCO%预测指标的AUC为0.808(95%CI=0.714~0.901)，模型综合预测指标的AUC为0.909(95%CI=0.855~0.964)，提示列线图模型具有较好的区分能力。见图3。②校准度：校准曲线显示，模型校准度良好，预测概率与实际观测值之间具有一致性(Hosmer-Lemeshow检验：χ^2=2.288，自由度=8，P=0.971)。见图4。③临床实用性：DCA结果表明，该模型在广泛的阈值概率范围内能提供良好的临床净获益，证实其具备良好的临床实用性。见图5。

表2 以发生肺动脉高压为因变量的单因素分析

因素	β	SE	Z	P	OR(95%CI)
性别(女为参考)					
男	0.09	0.60	0.15	0.879	1.10(0.34~3.52)
是否有心包积液(无为参考)					
有	1.07	0.48	2.21	0.027	2.91(1.13~7.52)
雷诺现象(无为参考)					
有	0.49	0.49	0.99	0.322	1.63(0.62~4.25)
累及消化道(无为参考)					
有	−0.76	0.42	−1.81	0.070	0.47(0.20~1.06)
指尖溃疡(无为参考)					
有	−0.12	0.51	−0.23	0.819	0.89(0.33~2.40)
是否有蜂窝影(无为参考)					
有	1.23	0.41	2.99	0.003	3.43(1.53~7.70)
吸烟史(无为参考)					
有	−0.34	0.71	−0.49	0.627	0.71(0.18~2.84)
糖尿病(无为参考)					
有	−0.03	0.65	−0.04	0.965	0.97(0.27~3.45)
高血压(无为参考)					
有	−0.03	0.45	−0.08	0.940	0.97(0.40~2.33)
冠心病(无为参考)					
有	−0.71	0.68	−1.03	0.301	0.49(0.13~1.88)
抗核抗体测定	0.00	0.00	0.57	0.570	1.00(1.00~1.00)
年龄(岁)	0.04	0.02	2.09	0.036	1.04(1.01~1.07)
RV(mm)	0.10	0.04	2.20	0.028	1.10(1.01~1.20)
EF%	0.01	0.04	0.34	0.731	1.01(0.94~1.09)
RA(mm)	0.02	0.03	0.73	0.464	1.02(0.96~1.08)
MPA(mm)	0.26	0.07	3.58	<0.001	1.30(1.13~1.50)
白蛋白(g/L)	−0.18	0.06	−3.26	0.001	0.83(0.75~0.93)
SSc 评分(分)	0.27	0.07	3.83	<0.001	1.30(1.14~1.49)
总胆红素(μmol/L)	−0.00	0.04	−0.12	0.903	1.00(0.93~1.07)
AST(U/L)	0.02	0.01	1.74	0.082	1.02(1.00~1.04)
ALT(U/L)	0.00	0.02	0.20	0.841	1.00(0.97~1.04)
RVOT(mm)	0.19	0.08	2.45	0.014	1.21(1.04~1.42)
淋巴细胞计数(×10⁹/L)	−0.35	0.27	−1.33	0.184	0.70(0.42~1.18)
氧合指数(mmHg)	−0.01	0.00	−2.58	0.010	0.99(0.99~0.99)
红细胞沉降率(mm/h)	0.04	0.01	3.94	<0.001	1.05(1.02~1.07)
LDH(U/L)	0.00	0.00	1.85	0.064	1.00(1.00~1.01)
IGG(g/L)	0.08	0.03	2.79	0.005	1.09(1.02~1.15)
IGA(g/L)	0.35	0.17	2.08	0.038	1.43(1.02~1.99)
IGM(g/L)	−0.00	0.24	−0.01	0.992	1.00(0.62~1.61)
补体C3(g/L)	−1.19	0.85	−1.40	0.161	0.30(0.06~1.61)
补体C4(g/L)	−0.02	2.14	−0.01	0.992	0.98(0.01~65.46)
补体C1q(mg/L)	0.01	0.01	1.89	0.059	1.01(1.00~1.02)
抗着丝点抗体	−0.00	0.00	−0.80	0.422	1.00(1.00~1.00)
抗Scl70抗体	−0.01	0.00	−1.58	0.113	0.99(0.98~1.00)
DLCO%	−0.08	0.02	−4.85	<0.001	0.92(0.89~0.95)



A. 交叉验证图　　B. 系数路径图

图1 LASSO回归

表3　SSc-ILD是否合并PAH的多因素分析

变量	β	SE	Z	P	OR(95%CI)
是否有蜂窝影	1.24	0.59	2.09	0.037	3.45(1.08~11.04)
RV(mm)	0.18	0.07	2.69	0.007	1.20(1.05~1.37)
SSc评分	0.28	0.09	3.26	0.001	1.33(1.12~1.57)
DLCO(%)	−0.07	0.02	−3.66	<0.001	0.93(0.89~0.97)
红细胞沉降率	0.04	0.01	2.78	0.005	1.04(1.01~1.07)

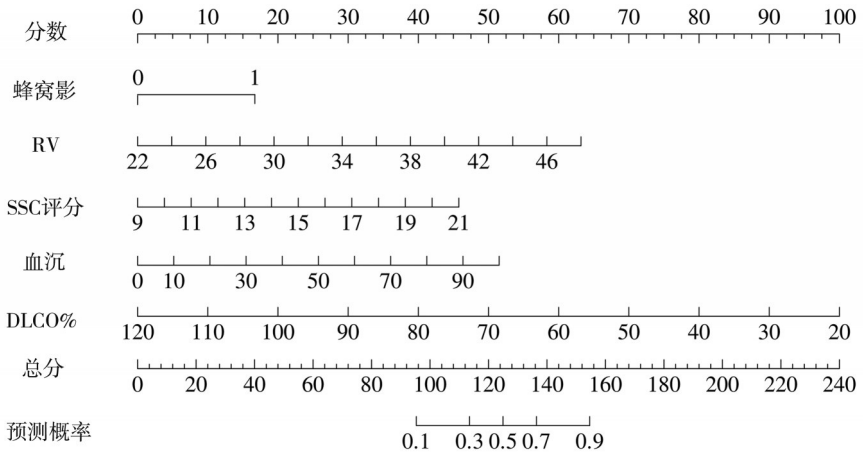


图2　SSc-ILD患者肺动脉高压风险的列线图预测模型

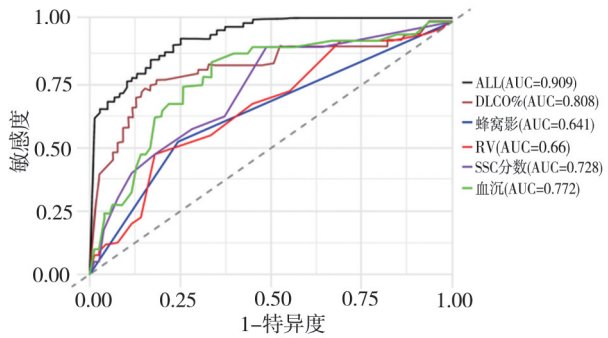
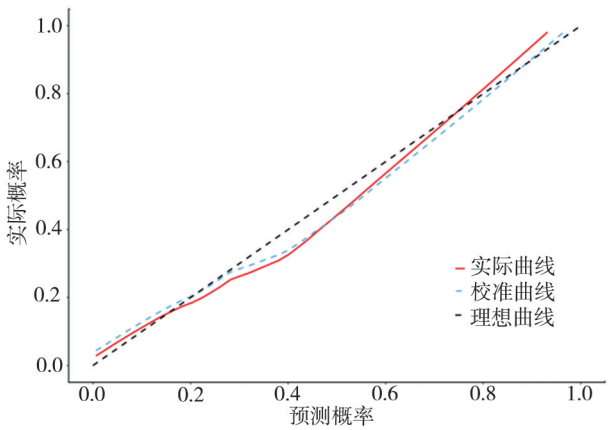


图3　SSc-ILD患者肺动脉高压风险的受试者工作特征曲线



注：Apparent曲线代表预测曲线，Bias-corrected曲线代表经Bootstrap法内部验证后得到的校准曲线，Ideal(对角线虚线)曲线表示理想曲线。对角线是拟合线

图4　预测SSc-ILD患者肺动脉高压风险的列线图校准曲线

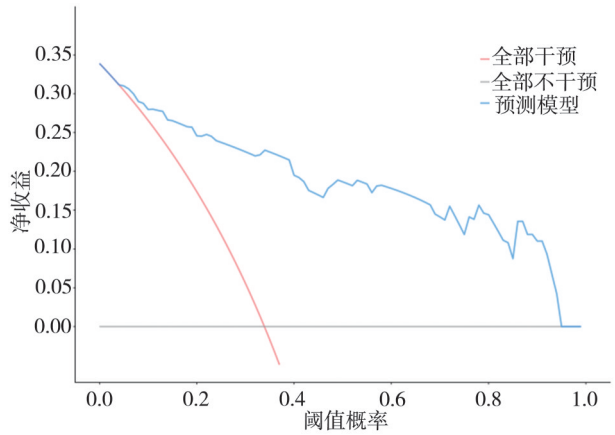


图5　列线图的决策曲线

3　讨　论

目前SSc-ILD的治疗较为困难，主要包括免疫抑制剂、抗纤维化药物、白细胞介素-6拮抗剂等药物治疗，以及造血干细胞移植和肺移植等介入手段，辅以支持治疗。总体策略旨在尽早识别SSc-ILD患者，尽可能预防其出现临床症状，若已出现，则延缓疾病进展[9]。合并肺血管病变的SSc-ILD患者最终会发生右心衰竭，并可能因肺血管阻力增加而早期死亡[10-11]。对于SSc-ILD患者，定期准确筛查

PAH对早期诊断、改善预后和优化治疗至关重要。目前针对SSc-ILD合并PAH的危险因素及列线图预测模型的构建研究较少，该模型利用真实世界的数据预测SSc-ILD发生PAH的风险，验证了其具有良好的风险预测能力和临床实用性。多因素Logistic分析结果表明，RV升高、SSc评分、DLCO%下降、蜂窝影以及红细胞沉降率是SSc-ILD患者并发PAH的独立危险因素。

PAH的核心病理改变是肺小动脉的重塑，导致肺血管阻力持续升高[12]。为克服后负荷增加，右心室必须产生更高的压力来维持肺循环，长期导致右心室进行性代偿性心肌肥厚、扩大，并最终发展为右心衰竭。多项研究指出，在SSc患者中，伴有PAH的患者其右心室肥厚和右心房的扩大更为常见[13]。1项针对结缔组织病相关ILD继发PAH的研究也强调了超声心动图评估右心功能对预测PAH的价值[14]。本研究在基线期检测到的RV细微改变，可能并非PAH的病因，而是已经存在但尚未达到右心导管诊断标准的早期或亚临床肺动脉高压的直接结果。首先，SSc相关的微血管内皮功能障碍、炎症细胞浸润和间质纤维化，不仅发生在肺小动脉，也可能直接累及右心室心肌内的微小冠状动脉，或导致心肌间质纤维化，从而损害右心室功能。此外，循环中的自身抗体和促纤维化细胞因子可能对心脏和肺血管具有双重损伤效应。因此，基线期RV异常，有可能反映了患者体内更强烈、更广泛的血管-免疫-纤维化负荷，其可能是导致患者发生PAH的真正风险因素。RV水平作为一个易于测量的指标，间接量化了这种全身性风险。其次，SSc-ILD导致的肺组织广泛纤维化和结构破坏，可引起肺泡低通气、通气血流比例失调，导致慢性低氧血症。慢性缺氧是诱发肺血管收缩和血管重塑的重要因素，也能直接损害心肌细胞的能量代谢和收缩功能。更重要的是，严重的ILD可导致肺毛细血管床大量减少，增加肺血管阻力。肺纤维化导致的肺组织顺应性下降，可能通过改变心肺相互作用，间接增加右心室射血做功。因此，基线期存在的RV增大，可能部分是对ILD严重程度及其相关低氧、机械效应的一种直接反应，而非单纯源于肺血管病变。最后，在疾病进程层面，本研究无法确切知晓基线期，肺血管压力升高是否已经发生并足以引起RV改变。RV水平是从隐匿性心肺损害向显性PAH过渡的关键标志。本研究的结果提示，针对SSc-ILD患者进行超声心动图筛查时，除了关注PASP外，更应警惕RV大小的变化，即使尚不清楚PASP是否达到PAH的诊断阈值，右心室的增大也可能预示着PAH风险的显著升高。

较高的SSc评分，即改良Rodnan皮肤评分（mRSS），其作为评估SSc患者皮肤纤维化程度的金标准[15]，已被广泛证实其不仅反映皮肤病变的严重程度，还能间接反映内脏器官的受累程度和疾病的整体活动性[16]。既往有研究发现mRSS与ILD的严重程度显著相关[17]。更直接的证据表明，mRSS与PAH存在显著相关性[18-19]。mRSS可能不仅仅是纤维化的一个标志，还可能反映了驱动SSc血管病变的潜在炎症和免疫失调的严重程度。对于临床医生而言，mRSS是一个简单、无创且可重复的评估工具。本研究发现，对于mRSS评分高或持续升高的SSc-ILD患者，应被视为并发PAH的高危人群，需要进行更密切的监测和更积极的PAH筛查。

DLCO%是衡量肺泡-毛细血管膜气体交换效率的敏感指标，其数值受肺泡表面积、弥散膜的厚度以及肺毛细血管血容量的共同影响。在SSc-ILD患者中，DLCO%的下降可能由2种病理机制共同导致：①ILD本身导致的肺泡结构破坏、肺纤维化增厚了弥散膜；②SSc固有的肺血管病变，即肺小动脉内膜增生和管腔狭窄，减少了参与气体交换的有效毛细血管床面积[20-21]。既往研究发现在SSc-ILD患者中，DLCO%的下降速度与PAH的发生及进展相关[22]。这提示，即使在影像学上ILD的范围和严重程度相似的患者中，那些DLCO%更低的患者可能存在更严重的、尚未被充分识别的肺微血管病变，而这正是PAH发生的病理基础[23]。对于SSc-ILD患者，肺功能检查提示显著下降的DLCO%，应被视为PAH即将发生的重要危险信号，需要立即启动包括右心导管检查在内的全面PAH评估。

蜂窝影是普通型间质性肺炎（usual interstitial pneumonia，UIP）的典型影像学特征，代表着肺部结构被破坏后形成的终末期、不可逆的囊状改变[24]。在SSc-ILD患者中，蜂窝影的存在标志着ILD已经进展到相当严重的阶段[25-26]。从病理生理学角度看，首先，严重的纤维化和蜂窝样变直接破坏了肺泡结构和相伴随的毛细血管网络，导致肺血管床总截面积显著减少，从而增加了肺血管阻力。其次，纤维化区域的通气/血流比例严重失衡，导致慢性低氧血症，而慢性缺氧会诱发肺血管的持续性收缩和结构重塑，进一步增加肺血管阻力。既往研究发现，纤维化的范围和模式与SSc-ILD患者的预后相关[27-28]。既往研究利用定量CT技术发现，CT上纤维化（如网状影）的程度是SSc患者死亡率的独立预测指标[29]。虽然许多研究将ILD的存在或严重程度笼统地作为PAH的风险因素，但本研究的独特贡献在

于，通过多因素分析指出了“蜂窝影”这一特定影像学特征的独立预测指标。这表明，在SSc-ILD的多种影像学表现（如网状影、牵拉性支气管扩张等）中，蜂窝影所代表的晚期纤维化病变对PAH的驱动作用尤为突出。

红细胞沉降率是一项非特异性的炎症指标，其数值主要受血浆中大分子蛋白（尤其是纤维蛋白原和免疫球蛋白）浓度的影响。在SSc患者中，持续的免疫激活导致这些蛋白显著升高，从而使红细胞沉降率成为反映整体疾病活动度的可靠指标。本研究观察到的红细胞沉降率升高，正是这种内皮损伤上游“炎症状态”的体现。首先，SSc患者体内存在大量循环的促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）[30]。这些细胞因子直接损伤血管内皮细胞，诱导其凋亡，上调细胞黏附分子的表达，并促进炎症细胞向血管壁浸润[31]。其次，针对内皮细胞的自身抗体，如抗内皮细胞抗体，以及针对血管紧张素Ⅱ 1型受体（AT_1R）和内皮素-1 A型受体（ETAR）的功能性自身抗体，在炎症环境中被诱导产生，进一步加剧了内皮的激活和损伤[32]。此外，持续的炎症是肺血管结构重塑的关键驱动力。炎症细胞在受损内皮局部浸润，释放大量生长因子和细胞因子，刺激肺动脉平滑肌细胞和成纤维细胞异常增殖、迁移并出现凋亡抵抗。这最终导致血管中层肥厚、内膜增生和丛状病变形成，引起管腔进行性狭窄和肺血管阻力持续升高。目前，多项研究已证实红细胞沉降率升高与SSc患者发生ILD的风险及严重程度相关[33-34]。本研究进一步揭示，当SSc-ILD患者的红细胞沉降率水平持续升高时，可能意味着肺内存在持续激活的“炎症微环境”。该微环境不仅驱动ILD进展，也为PAH的发生创造了条件。

本研究存在以下局限性：首先，本研究为单中心回顾性研究，所有患者均来自同一家医院，人群可能存在选择偏倚，样本的代表性可能受限。其次，研究样本中未充分考虑到疾病的异质性，本模型虽然显示出较好的区分度（AUC=0.909），但其95%置信区间（0.855~0.964）相对较宽，提示模型性能的精确估计仍存在一定不确定性，这可能与样本量有限有关。尽管内部验证结果显示模型校准良好且具有一定临床实用性，但本模型尚未经多中心独立外部验证，当前的AUC值和校准度可能不能直接推广到其他医疗机构，其稳健性和泛化能力仍需在更大规模、多中心的独立队列中进一步验证。最后，尽管本研究采用Bootstrap重抽样方法进行了内部验证以校正模型性能的乐观偏差，但Bootstrap验证不能替代独立的外部验证。本研究的EPV值为8，低于推荐的EPV≥10的标准。当EPV不足时，可能导致模型过拟合，回归系数严重高估，*OR*值增大，置信区间过宽，如研究中发现蜂窝影的*OR*值为3.45，其置信区间下限接近1.0且区间跨度较大，且显示近4倍风险增加，真实效应可能低至1.08倍或高达11.04倍，表明其独立预测稳定性有限。尽管Bootstrap方法可提供一定的校正效果，但仍需谨慎评估模型性能。因此，未来研究需要通过扩大样本量和前瞻性设计来进一步优化模型的预测效能。

综上所述，本研究构建的预测模型整合了来自超声心动图、全身纤维化评估、肺功能和胸部CT的5个独立危险因素：RV、SSc评分、DLCO%、蜂窝影及红细胞沉降率。这些因素分别从血流动力学、全身疾病活动、肺微血管完整性和免疫状态等多个维度，共同描绘了SSc-ILD患者向PAH进展的风险图谱。本研究的结果不仅加深了对SSc-ILD并发PAH病理生理机制的理解，更重要的是，为临床实践提供了一个实用、多维度的风险分层模型，有助于实现对高危患者的早期识别和精准管理，从而可能改善这一高危患者群体的预后。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王晓冉：提出研究思路并设计研究方案，负责数据的收集、获取与整理，起草论文初稿；赵培硕：提出研究思路并设计研究方案；梅琼：负责数据的收集、获取与整理；闫莉：提出研究思路并设计研究方案；张爱丽：设计研究方案、修改最终版本并承担论文校对工作

参 考 文 献

[1] Volkmann ER，Andréasson K，Smith V. Systemic sclerosis[J]. Lancet，2023，401(10373)：304-318.

[2] Bukiri H，Volkmann ER. Current advances in the treatment of systemic sclerosis[J]. Curr Opin Pharmacol，2022，64：102211.

[3] 任亚飞，蒋亚男，谢 璠，等. 系统性硬化症相关间质性肺疾病的机制研究[J]. 实用医学杂志，2018，34(19)：3307-3309.
Ren YF，Jiang YN，Xie F，et al. Mechanism of interstitial lung disease associated with systemic sclerosis[J]. J Pract Med，2018，34(19)：3307-3309.

[4] 雷 玲，袁 婧，赵 铖，等. 系统性硬化病合并肺动脉高压的临床特点及治疗效果分析[J]. 广西医科大学学报，2019，36(8)：1264-1269.
Lei L，Yuan J，Zhao C，et al. The clinical characteristics and therapeutic effect in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension[J]. J Guangxi Med Univ，2019，36(8)：1264-1269.

[5] van den Hoogen F，Khanna D，Fransen J，et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis：an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis，2013，72(11)：1747-1755.

[6] Raghu G，Remy-Jardin M，Richeldi L，et al. Idiopathic pulmonary fibrosis(an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults：an offi-

cial ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med,2022,205(9):18-47.

[7] Raghu G, Montesi SB, Silver RM, et al. Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: evidence-based recommendations. an official American thoracic society clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med,2024,209(2):137-152.

[8] Helmreich JE. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic and ordinal regression and survival analysis (2nd edition)[J]. J Stat Soft,2016,70(2):1-3.

[9] Marchetti M, Motta F, Tonutti A, et al. Combined immunosuppressive therapy in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Phenotypes mattere[J]. Autoimmun Rev,2026,25(8):104092.

[10] Zhao HQ, Chakinala MM, Fallon MB, et al. Endothelial heterogeneity in pulmonary hypertension[J]. ATVB,2026,46(1):3-16.

[11] 朱玲娴,赵荫环,张 蕊,等. 系统性硬化症发生肺动脉高压的独立危险因素分析[J]. 风湿病与关节炎,2023,12(1):14-18.
Zhu LX, Zhao YH, Zhang R, et al. Independent risk factors of pulmonary hypertension in systemic sclerosis[J]. Rheumatism Arthritis, 2023, 12(1):14-18.

[12] 刘 莹,王晓武,董文鹏. 炎症反应在肺动脉高压中的研究进展[J]. 实用医学杂志,2016,32(24):4136-4139.
Liu Y, Wang XW, Dong WP. Research progress of inflammatory reaction in pulmonary hypertension[J]. J Pract Med, 2016, 32(24): 4136-4139.

[13] Young A, Vummidi D, Visovatti S, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheumatol,2019,71(8):1339-1349.

[14] 梁 金,金承基,黄含音,等. 心脏超声评估右心功能对结缔组织病相关间质性肺病继发肺动脉高压的预测价值[J]. 临床内科杂志,2025,42(1):25-29.
Liang J, Jin CJ, Huang HY, et al. Predictive value of right heart function in diagnosing pulmonary hypertension secondary to connective tissue disease-associated interstitial lung disease by echocardiography[J]. J Clin Intern Med,2025,42(1):25-29.

[15] Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis [J]. J Scleroderma Relat Disord,2017,2(1):11-18.

[16] Zheng BY, Nevskaya T, Baxter CA, et al. Changes in skin score in early diffuse cutaneous systemic sclerosis are associated with changes in global disease severity[J]. Rheumatology,2020,59(2):398-406.

[17] Hikmat IH, Ramdhini SS, Soekersi H, et al. Correlation between interstitial lung disease morphology scores based on high-resolution computed tomography chest and skin fibrosis degree based on modified rodnan's skin score on systemic sclerosis[J]. Acta Med Indones, 2021, 53(3):254-260.

[18] Rujirawinitchai P, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, et al. Correlation between the peak of skin thickness progression rate and onset of cardiopulmonary involvement in Thai systemic sclerosis patients[J]. J Clin Med,2025,14(7):2281.

[19] Rohman S, Rakhma YH, Friska Anggraini HS. The relationship between modified rodnan skin score (mRSS) with pulmonal hypertension and lung fibrosis in systemic sclerosis patients[J]. Ina J Rheum, 2021,13(1):483-485.

[20] Le Gouellec N, Duhamel A, Perez T, et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. PLoS One,2017,12(8):e0181692.

[21] Diamanti E, Karava V, Yerly P, et al. Carbon monoxide diffusion capacity as a severity marker in pulmonary hypertension[J]. J Clin Med, 2021,11(1):132.

[22] Sarı A, Temiz Karadağ D, Erdoğan M, et al. Screening for pulmonary hypertension in connective tissue diseases: literature review and multidisciplinary consensus statement[J]. Anatol J Cardiol, 2025, 29 (11):599-607.

[23] Zou RH, Wallace WD, Nouraie SM, et al. Lower DLco% identifies exercise pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease referred for dyspnea[J]. Pulm Circ,2020,10(1):1-11.

[24] Mirsaeidi M, Barletta P, Glassberg MK. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease: new directions in disease management[J]. Front Med,2019,6:248.

[25] Sahani D, Singh Y, Chumber S, et al. Correlation of HRCT scoring system with PFT parameters in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis patients[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci,2022, 64(1):21-27.

[26] Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases[J]. Eur Respir Rev,2018,27(150):180076.

[27] Pugashetti JV, Khanna D, Kazerooni EA, et al. Clinically relevant biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Immunol Allergy Clin North Am,2023,43(2):411-433.

[28] Chatterjee S, Perelas A, Yadav R, et al. Viewpoint: a multidisciplinary approach to the assessment of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. Clin Rheumatol,2023,42(3):653-661.

[29] Guiot J, Henket M, Gester F, et al. Automated AI-based image analysis for quantification and prediction of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients[J]. Respir Res,2025,26(1):39.

[30] Pendergrass SA, Hayes E, Farina G, et al. Limited systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension show biomarkers of inflammation and vascular injury[J]. PLoS One,2010,5(8):e12106.

[31] Iannone F, Riccardi MT, Guiducci S, et al. Bosentan regulates the expression of adhesion molecules on circulating T cells and serum soluble adhesion molecules in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension[J]. Ann Rheum Dis,2008,67(8):1121-1126.

[32] Michalska-Jakubus MM, Rusek M, Kowal M, et al. Anti-endothelial cell antibodies are associated with apoptotic endothelial microparticles, endothelial sloughing and decrease in angiogenic progenitors in systemic sclerosis[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2020, 37(5): 725-735.

[33] 王顺兵,郑建雄,廖 霞,等. 系统性硬化症相关肺间质病变的临床特征及危险因素分析[J]. 四川医学,2021,42(9):907-912.
Wang SB, Zheng JX, Liao X, et al. Analysis of clinical characteristics and risk factors of lung interstitial disease associated with systemic sclerosis[J]. Sichuan Med J,2021,42(9):907-912.

[34] Jung E, Suh CH, Kim HA, et al. Clinical characteristics of systemic sclerosis with interstitial lung disease[J]. Arch Rheumatol, 2018, 33(3):322-327.

(收稿:2026-02-25;修回:2026-07-03;录用:2026-08-20)
(责任编辑:曾 玲)

本文引用格式:
王晓冉,赵培硕,梅琼,等. 系统性硬化症合并间质性肺病并发肺动脉高压风险模型构建及验证[J]. 重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-9.