

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.003

论著·临床

特发性肺间质纤维化并发肺气肿的风险模型构建与评价

康冬梅, 高勇, 马继芳, 赵海

作者单位: 037003 山西省大同, 国药同煤总医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 赵海, E-mail: xuele813@163.com

【摘要】目的 探究特发性肺间质纤维化(IPF)并发肺气肿的临床特征并构建风险预测模型。**方法** 选取2017年6月—2021年4月于国药同煤总医院呼吸与危重症医学科就诊的IPF并发肺气肿患者66例为观察组,同期收治的单纯IPF患者72例为对照组。比较2组患者临床资料、动脉血气指标、肺功能指标;采用多因素Logistic回归分析IPF并发肺气肿的危险因素,使用筛选出的有价值变量构建列线图预测模型并进行模型评价。所有患者随访1年,比较2组患者生存情况。**结果** 观察组患者吸烟比例、反流性食管炎比例、干咳比例、白介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、动脉血氧分压(PaO₂)水平及肺总量(TLC)、肺活量(VC)高于对照组 [$t(\chi^2)/P=7.845/0.005$ 、 $6.661/0.010$ 、 $4.246/0.039$ 、 $2.313/0.022$ 、 $3.011/0.003$ 、 $2.911/0.004$ 、 $3.744/<0.001$ 、 $2.016/<0.046$],而一氧化碳弥散量(D_LCO)低于对照组 ($t/P=3.653/<0.001$)。多因素Logistic回归分析结果显示,吸烟、反流性食管炎、IL-4高、TNF- α 高、PaO₂高、TLC高是IPF并发肺气肿的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.509(1.117\sim2.941)$ 、 $2.746(1.968\sim3.535)$ 、 $1.262(1.021\sim3.517)$ 、 $2.158(1.469\sim3.998)$ 、 $1.724(1.055\sim2.653)$ 、 $1.396(1.116\sim2.240)$, P 均 <0.05], D_LCO高是其保护因素 [$OR(95\%CI)=0.717(0.346\sim0.966)$, $P=0.018$]。基于7项独立预测因素建立的列线图模型验证结果显示,受试者工作特征曲线下面积为0.846, C-index指数为0.835, Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示出较好的拟合度 ($P=0.832$), 且具有较高的净获益值。随访结果显示,2组患者1年生存率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 吸烟、反流性食管炎、IL-4、TNF- α 、PaO₂、TLC、D_LCO是IPF并发肺气肿的影响因素,其所构建的列线图预测模型能够简便快捷地预测并发肺气肿风险。

【关键词】 特发性肺间质纤维化;肺气肿;临床特征;影响因素;列线图**【中图分类号】** R563.1⁺3;R563.3**【文献标识码】** A

Establishment and evaluation of risk model of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis complicated with emphysema

Kang Dongmei, Gao Yong, Ma Jifang, Zhao Hai. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sinopharm Tongmei General Hospital, Shanxi Province, Datong 037003, China

Corresponding author: Zhao Hai, E-mail: xuele813@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) complicated with emphysema and build a risk prediction model. **Methods** From June 2017 to April 2021, 66 patients with IPF complicated with emphysema who were treated in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Sinopharm Tongmei General Hospital were selected as the observation group, and 72 patients with simple IPF who were treated in the same period were selected as the control group. The clinical data, arterial blood gas index and pulmonary function index of the two groups were compared; Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of IPF complicated with emphysema, and the nomogram prediction model was constructed using the selected valuable variables and the model was evaluated. All patients were followed up for 1 year, and the survival of the two groups was compared. **Results** The proportion of smoking, reflux esophagitis, dry cough, interleukin-4 (IL-4) and tumor necrosis factor in the observation group α (TNF- α), The level of arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), total lung capacity (TLC) and vital capacity (VC) were higher than those in the control group [$t(\chi^2)/P=7.845/0.005$, $6.661/0.010$, $4.246/0.039$, $2.313/0.022$, $3.011/0.003$, $2.911/0.004$, $3.744/<0.001$, $2.016/<0.046$], while carbon monoxide dispersion (D_LCO) was lower than that in the control group ($t/P=3.653/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that smoking, reflux esophagitis, high IL-4, TNF- α High PaO₂, high TLC are independent risk factors of IPF complicated with emphysema [$OR(95\%CI)=1.509(1.117\sim2.941)$, $2.746(1.968\sim3.535)$, $1.262(1.021\sim$

3.517), 2.158 (1.469 – 3.998), 1.724 (1.055 – 2.653), 1.396 (1.116 – 2.240), all $P < 0.05$], and high D_LCO is a protective factor [OR (95% CI) = 0.717 (0.346 – 0.966), $P = 0.018$]. The validation results of the nomogram model based on seven independent predictors showed that the area under the working characteristic curve of the subjects was 0.846, the C-index was 0.835, and the Hosmer Lemeshow goodness of fit test showed a good degree of fit ($P = 0.832$), with a high net benefit value. The follow-up results showed that there was no significant difference in 1-year survival rate between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Smoking, reflux esophagitis, IL-4, TNF- α , PaO₂, TLC and D_LCO are the influencing factors of IPF complicated with emphysema, and the nomogram prediction model constructed by them can simply and quickly predict the risk of complicated emphysema.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis; Emphysema; Clinical features; Influence factor; Nomogram

特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种弥漫性致纤维化的肺部炎性反应性疾病, 主要病理表现为慢性炎性反应性疾病和间质纤维化^[1-2]。多数学者认为 IPF 病因是肺泡上皮细胞受损过度修复, 细胞外基质沉积, 进而引发周围肺组织纤维化^[3-4]。肺气肿是一种以终末细支气管弹性减退为主要特征的病理性改变, 肺功能减退, 残气量增加, 并伴有乏力、咳嗽、胸闷等表现^[5]。IPF 并发肺气肿临床较为少见, 不同于 IPF 与肺气肿的综合征, 通常预后较差, 患者生活质量严重降低^[6]。目前临床研究多集中于肺纤维化合并肺气肿或单纯 IPF 方面^[7-8], IPF 并发肺气肿的研究鲜见报道。故本研究比较 IPF 并发肺气肿患者与单纯 IPF 患者临床特征, 分析 IPF 并发肺气肿的影响因素并构建预测模型, 以期丰富 IPF 并发肺气肿临床资料, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 6 月—2021 年 4 月于国药同煤总医院呼吸与危重症医学科就诊的 IPF 并发肺气肿患者 66 例为观察组, 选取同期收治的单纯 IPF 患者 72 例为对照组。观察组患者吸烟比例、反流性食管炎比例、干咳比例、白介素 4 (IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 而 2 组患者性别、年龄、BMI、病程、临床分期、其他合并症及临床表现、既往手术史、脑梗死史、家族遗传史、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞 (WBC)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 等资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准 (审批号 201705360234), 所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合“特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识”^[9]中 IPF 的诊断标准, 且经高分辨 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 确诊; ②均进行 HRCT 检查及肺功能检查; ③临床资料完整。 (2) 排除标准: ①合并其他呼吸系统疾病者; ②严重肝肾功能障碍者; ③患有精神障碍

疾病或神经系统疾病者; ④传染性疾病者; ⑤心功能不全、出血性疾病者。

表 1 对照组和观察组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and observation group

项 目	对照组 ($n = 72$)	观察组 ($n = 66$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 48(66.67) 女 24(33.33)	39(59.09) 27(40.91)	0.848	0.357
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.29 $\pm$ 18.67	63.45 $\pm$ 16.92	0.605	0.546
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.63 $\pm$ 5.41	24.15 $\pm$ 5.32	0.525	0.601
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	1.52 $\pm$ 0.46	1.43 $\pm$ 0.38	1.247	0.215
临床分期[例(%)]	I 期 18(25.00) II 期 42(58.33) III 期 12(16.67)	14(21.21) 34(51.52) 18(27.27)	2.286	0.319
吸烟史[例(%)]	46(63.89)	56(84.85)	7.845	0.005
合并症[例(%)]	高血压 45(62.50) 糖尿病 41(56.94) 慢性肾脏疾病 38(52.78) 反流性食管炎 30(41.67) 冠心病 14(19.44)	34(51.52) 32(48.48) 32(48.48) 42(63.64) 9(13.64)	1.698 0.989 0.254 6.661 0.836	0.193 0.320 0.614 0.010 0.360
既往手术史[例(%)]	17(23.61)	14(21.21)	0.114	0.736
脑梗死史[例(%)]	10(13.89)	6(9.09)	0.773	0.379
家族遗传史[例(%)]	3(4.17)	2(3.03)	0.127	0.721
临床表现[例(%)]	干咳 31(43.06) 胸闷 39(54.17) 气短 42(58.33) 喘息 32(44.44)	40(60.61) 45(68.18) 45(68.18) 39(59.09)	4.246 2.840 1.434 2.957	0.039 0.092 0.231 0.085
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	4.63 $\pm$ 0.98	4.95 $\pm$ 1.02	1.879	0.062
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	6.67 $\pm$ 1.49	7.23 $\pm$ 1.86	1.959	0.052
NSE($\bar{x} \pm s$, ng/L)	15.84 $\pm$ 3.94	17.16 $\pm$ 5.68	1.597	0.113
IL-4($\bar{x} \pm s$, ng/L)	68.95 $\pm$ 18.52	76.41 $\pm$ 19.36	2.313	0.022
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	13.11 $\pm$ 3.95	15.24 $\pm$ 4.36	3.011	0.003

1.3 观测指标与方法

1.3.1 动脉血气指标检测: 收集患者入院时初次测定的氧分压 (PaO₂)、二氧化碳分压 (PaCO₂)、乳酸 (Lac)。所用仪器为全自动血气分析仪 (深圳市西尔曼科技有限公司, 西尔曼 G-100)。

1.3.2 肺功能指标检测: 患者入院后均采用肺功能检

测仪(日本捷斯特公司,型号:HI10)测定用力肺活量(FVC)占预计值百分比、第1秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值百分比、1秒率占预计值百分比(FEV₁/FVC)、肺总量(TLC)占预计值百分比、肺活量(VC)占预计值百分比、一氧化碳弥散量(D_LCO)占预计值百分比、残气量(RV)占预计值百分比。

1.3.3 实验室指标检测:患者入院时抽取外周静脉血5 ml,采用酶联免疫吸附法检测血清CRP、NSE、TNF-α,所用仪器为Kayto RT-6000酶标仪,试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司;采用西门子ADVIA 2120全自动血细胞分析仪检测血清WBC,采用免疫比浊法检测血清IL-4,试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3.4 随访预后情况:随访2组患者治疗后1年生存情况,并采用Kaplan-Meier法进行比较。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析IPF并发肺气肿的影响因素;采用R软件(R3.3.2)和软件包rms构建IPF并发肺气肿的列线图预测模型,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)、校准曲线和临床决策曲线评价模型的区分度、准确度和净获益值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组动脉血气指标比较 观察组患者PaO₂水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),而2组患者PaCO₂、Lac比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 对照组和观察组患者动脉血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of arterial blood gas indicators between the control group and the observation group

组别	例数	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Lac (mmol/L)
对照组	72	58.22 ± 11.68	47.52 ± 10.76	1.76 ± 0.56
观察组	66	64.32 ± 12.94	44.38 ± 9.17	1.62 ± 0.42
t 值		2.911	1.850	1.650
P 值		0.004	0.067	0.101

2.2 2组肺功能指标比较 观察组TLC、VC高于对照组,而D_LCO低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2组患者FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、RV比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.3 影响IPF并发肺气肿的多因素Logistic回归分析

表3 对照组和观察组患者肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of pulmonary function between control group and observation group

项目	对照组($n=72$)	观察组($n=66$)	t 值	P 值
FVC(%)	68.87 ± 17.63	73.26 ± 19.51	1.389	0.167
FEV ₁ (%)	73.29 ± 13.15	75.65 ± 16.89	0.920	0.359
FEV ₁ /FVC(%)	103.64 ± 7.59	105.32 ± 9.86	1.127	0.262
TLC(%)	63.25 ± 8.61	69.43 ± 10.74	3.744	<0.001
VC(%)	64.46 ± 18.27	70.93 ± 19.43	2.016	0.046
D _L CO(%)	56.74 ± 14.58	48.26 ± 12.49	3.653	<0.001
RV(%)	68.73 ± 14.33	72.06 ± 15.24	1.323	0.188

以是否并发肺气肿为因变量(是=1,否=0),以吸烟(是=1,否=0)、反流性食管炎(是=1,否=0)、干咳(是=1,否=0)、IL-4(>72 ng/L=1,≤72 ng/L=0)、TNF-α(>14 ng/L=1,≤14 ng/L=0)、PaO₂(>61 mmHg=1,≤61 mmHg=0)、TLC(>66%=1,≤66%=0)、VC(>68%=1,≤68%=0)、D_LCO(<52%=1,≥52%=0)作为自变量,进行多因素逐步Logistic回归分析,结果显示,吸烟、反流性食管炎、IL-4高、TNF-α高、PaO₂高、TLC高是IPF并发肺气肿的独立危险因素,D_LCO高是其保护因素($P < 0.05$),见表4。

表4 影响IPF并发肺气肿的多因素Logistic回归分析

Tab. 4 Multifactor Logistic Regression Analysis of the Factors Affecting IPF Complicated with Emphysema

项目	β 值	SE值	Wald值	P 值	OR值	95%CI
吸烟	0.411	0.363	1.285	0.003	1.509	1.117 ~ 2.941
反流性食管炎	1.010	0.887	1.297	0.027	2.746	1.968 ~ 3.535
干咳	0.662	0.543	1.485	0.059	1.938	0.726 ~ 2.068
IL-4高	0.233	0.199	1.367	0.022	1.262	1.021 ~ 3.517
TNF-α高	0.769	0.712	1.167	0.035	2.158	1.469 ~ 3.998
PaO ₂ 高	0.545	0.428	1.619	0.006	1.724	1.055 ~ 2.653
TLC高	0.334	0.234	2.033	0.009	1.396	1.116 ~ 2.240
VC高	0.909	0.675	1.815	0.062	2.483	0.730 ~ 3.744
D _L CO高	-0.333	0.279	1.422	0.018	0.717	0.346 ~ 0.966

2.4 IPF并发肺气肿的风险列线图预测模型构建

根据多因素Logistic回归分析结果构建IPF并发肺气肿的风险列线图预测模型,见图1。IPF并发肺气肿风险随着IL-4、TNF-α、PaO₂、TLC的增大而增加,且合并反流性食管炎、吸烟患者风险更高,而D_LCO的升高则会降低发病风险。

2.5 构建IPF并发肺气肿的风险列线图预测模型效能评价 ROC曲线分析显示,该模型的一致性指数(concordance index, C-index)为0.835(95%CI 0.762 ~ 0.898),AUC为0.846(95%CI 0.776 ~ 0.931),以上结果显示该预测模型区分度较好,对IPF并发肺气肿

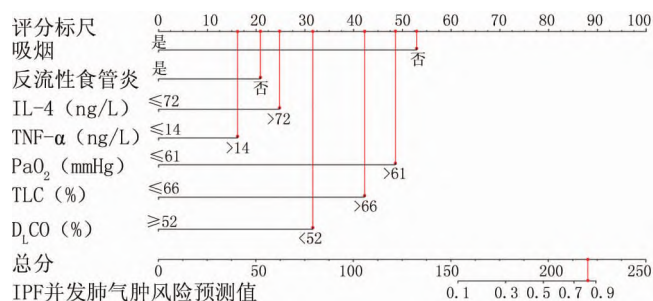


图 1 IPF 并发肺气肿的风险列线图预测模型

Fig. 1 Prediction model of risk histogram of IPF complicated with emphysema

的预测精度较高,见图 2。通过模型校准曲线分析可知,列线图模型预测几率较好拟合实际几率, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示 $\chi^2 = 1.574, P = 0.832$, 差异无统计学意义,见图 3。临床决策曲线显示,模型远离极端曲线,净获益率高,提示此列线图评分预测模型工作效果良好,与实际风险发生几率具有较高的一致性,见图 4。

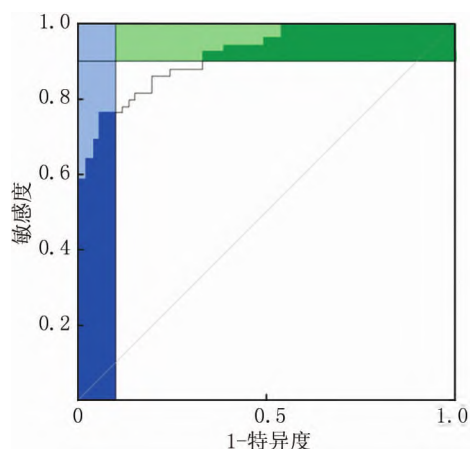


图 2 列线图预测模型的 ROC 曲线

Fig. 2 nomogram ROC curve of prediction model

2.6 生存曲线分析 对患者进行 1 年随访,无失访病例,以患者死亡为终点事件, Kaplan-Meier 生存分析结果显示,观察组患者随访期间死亡 28 例,存活 38 例,生存率为 57.58%;对照组患者随访期间死亡 25 例,存活 47 例,生存率为 65.28%。观察组生存率低于对照组,但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.864, P = 0.353$),见图 5。

3 讨论

IPF 的特征是病因不明的进行性肺实质纤维化,主要病变部位集中在肺部,预后不良率较高,且个别患

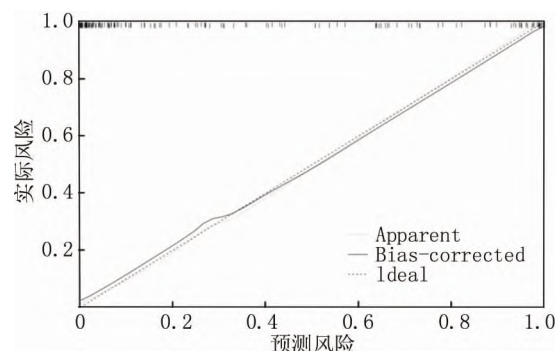


图 3 列线图预测模型的校准曲线

Fig. 3 Calibration curve of the nomogram prediction model

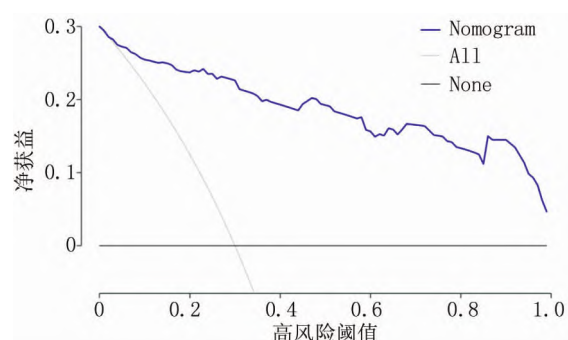


图 4 列线图预测模型的临床决策曲线

Fig. 4 Nomogram clinical decision curve of prediction model

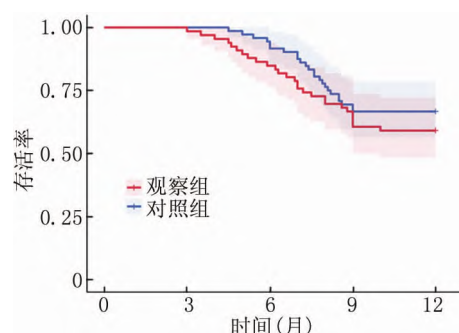


图 5 2 组患者生存曲线分析

Fig. 5 Analysis of survival curve of two groups of patients

者病程较长^[10],临床表现为胸闷、呼吸困难、呼吸道反复感染。研究表明^[11],高龄人群更易感染 IPF。肺气肿属于肺部疾病常见合并症,对 IPF 患者的病情及预后产生不利影响,长期吸入有害气体、支气管炎、支气管哮喘等多种原因均可引发肺气肿^[12-14]。IPF 并发肺气肿不仅严重降低患者的生活质量,且极易引发肺源性心脏病、肺栓塞等疾病,加重肺功能损伤,危及患者生命^[15-16]。目前 IPF 并发肺气肿的相关报道较为罕见,因此本研究探讨了 IPF 并发肺气肿的临床特征及

危险因素,以期为临床 IPF 并发肺气肿的防治提供一定参考。

影响 IPF 并发肺气肿的因素很多,多项文献报道并发肺气肿与吸烟关系密切,吸烟指数越高的患者更易并发肺气肿^[17-19],本研究结果与之一致,分析其可能原因是,香烟中的尼古丁等成分会导致肺组织氧化损伤,引起支气管腔狭窄甚至阻塞,致使肺泡内空气残留,增加肺泡压力,进而导致肺泡破裂或病变^[20]。林敏杰等^[21]研究表明,吸烟是肺气肿和 IPF 共同的危险因素。吸烟时产生的一氧化碳等物质不仅可引起肺损伤、肺气肿,还会促使细胞外基质与胶原大量分泌,进而引起 IPF。吴苏佶等^[22]研究指出,反流性食管炎患者长期微量胃酸或胆汁反流,极易进入气管,刺激肺组织,增大 IPF 发生风险,也存在一定几率诱发肺气肿。TNF- α 为炎性调节因子,与肺泡上皮细胞受体结合可引起细胞凋亡、坏死,加重肺部炎症反应,破坏气管壁,诱发肺气肿^[23]。IL-4 在免疫系统中起重要作用,肺损伤刺激 IL-4 的分泌,IL-4 又反过来刺激纤维细胞增殖,陷入恶性循环,在加重肺损伤程度的同时导致肺泡壁增厚,进一步导致肺功能下降^[24]。刘薇等^[25]研究结果显示,PaO₂ 是反映外呼吸状况及肺毛细血管摄取氧气情况的指标,IPF 患者因肺部纤维化导致氧气无法进入血管,可引起 PaO₂ 升高,而并发肺气肿患者因肺部血管受压或病变,进一步增大了 PaO₂ 水平,且过高的 PaO₂ 水平也会干扰患者预后,导致患者预后不良。本研究显示,观察组患者 TLC 显著高于对照组,而 D_LCO 显著低于对照组,可能原因是肺纤维化的发生减缓了肺气肿时小气道的闭陷,两者对弥散功能的影响相互叠加。肺气肿与 IPF 同时发生时,会导致可正常工作的肺泡毛细血管数量减少,进而导致气体交换面积减小,因此,IPF 并发肺气肿患者临床表现为严重呼吸困难,即 D_LCO 值明显降低,与张威等^[26]研究结果相似。

列线图预测模型是评估事件发生几率、将多因素结果以图形化描述的一种评分系统。本研究整合吸烟、反流性食管炎、IL-4、TNF- α 、PaO₂、TLC、D_LCO 等 7 个方便获取的预测变量,建立了 IPF 并发肺气肿的列线图预测模型,通过 ROC 曲线、校准曲线和临床决策曲线,证实了预测模型区分度和校准度较高,且具有较高的净获益值。研究中对 2 组患者均进行了 1 年随访,结果发现,观察组生存率低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),提示肺气肿的发生对于 IPF 患者 1 年生存率影响不大。

综上所述,吸烟、反流性食管炎、IL-4 高、TNF- α

高、PaO₂ 高、TLC 高是 IPF 并发肺气肿的独立危险因素,D_LCO 高是其保护因素。以上述影响因素构建的列线图模型能够简便快捷地预测并发肺气肿风险,为临床个性化治疗提供参考。本研究不足之处在于所纳入研究对象均来源于单个中心,所收集的潜在预测变量种类受临床实际限制;本研究为回顾性研究,且纳入患者病例较少,日后仍需进一步扩大样本量,进行前瞻性、多中心的研究进行探讨。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

康冬梅:设计研究方案、数据获取、撰写论文;高勇:文献调研与整理、分析数据;马继芳:分析数据、论文修改;赵海:课题设计、论文审核

参考文献

- [1] Niel C, Ricordel C, Guy T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis diagnosed concomitantly with diffuse squamous cell lung cancer on surgical lung biopsy: a case report[J]. J Med Case Rep, 2021, 15(1): 595. DOI: 10.1186/s13256-021-03177-7.
- [2] 李振华. 特发性肺间质纤维化诊治进展[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(5): 353-356. DOI: 10.19538/j. nk2020050101. Li ZH. Progress in diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2020, 40(5): 353-356. DOI: 10.19538/j. nk2020050101.
- [3] Lei S, Li X, Xie Y, et al. Clinical evidence for improving exercise tolerance and quality of life with pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Rehabil, 2022, 36(8): 999-1015. DOI: 10.1177/02692155221095481.
- [4] Chen IC, Liu YC, Wu YH, et al. Evaluation of proteasome inhibitors in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Cells, 2022, 11(9): 1543. DOI: 10.3390/cells11091543.
- [5] 胡凤英, 马祥, 黄勇. 红细胞分布宽度与肺纤维化合并肺气肿病情相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(7): 962-964. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 07. 027. Hu FY, Ma X, Huang Y. Correlation between red blood cell distribution width and pulmonary fibrosis complicated with emphysema[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2021, 18(7): 962-964. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 07. 027.
- [6] Gürün Kaya A, Özyürek BA, Sahin Özdemirel T, et al. Prognostic significance of red cell distribution width in idiopathic pulmonary fibrosis and combined pulmonary fibrosis emphysema[J]. Med Princ Pract, 2021, 30(2): 154-159. DOI: 10.1159/000511106.
- [7] Tanabe N, Kaji S, Sato S, et al. A homological approach to a mathematical definition of pulmonary fibrosis and emphysema on computed tomography[J]. J Appl Physiol, 2021, 131(2): 601-612. DOI: 10.1152/jappphysiol.00150. 2021.
- [8] Takahashi T, Terada Y, Pasque MK, et al. Clinical features and outcomes of combined pulmonary fibrosis and emphysema after lung transplantation[J]. Chest, 2021, 160(5): 1743-1750. DOI: 10.1016/j. chest. 2021. 06. 036.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化

- 诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2016. 06. 005.
- Collaborative Group for Pulmonary Interstitial Disease, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in China[J]. Chin J Tubercul Respir Dis, 2016, 39(6): 427-432. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2016. 06. 005.
- [10] Tomassetti S, Ravaglia C, Wells AU, et al. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study[J]. Lancet Resp Med, 2020, 8(8): 786-794. DOI: 10. 1016/S2213-2600(20)30122-3.
- [11] Kheirollahi V, Khadim A, Kiliaris G, et al. Transcriptional profiling of insulin-like growth factor signaling components in embryonic lung development and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Cells-basel, 2022, 11(12): 1973. DOI: 10. 3390/cells11121973.
- [12] 丁丽丽, 蔡暖暖, 陈丽瑾, 等. 血清 HMGB1、LTBP2、AGE/RAGEs 水平与特发性肺纤维化患者肺功能及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 470-475. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 05. 008.
- Ding LL, Cai NN, Chen LJ, et al. The relationship between serum HMGB1, LTBP2, AGE/RAGEs levels and pulmonary function and prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(5): 470-475. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 05. 008.
- [13] Buendia-Roldan I, Palma-Lopez A, Chan-Padilla D, et al. Risk factors associated with the detection of pulmonary emphysema in older asymptomatic respiratory subjects[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 164. DOI: 10. 1186/s12890-020-01204-9.
- [14] 宫莉莉, 鲍沈平, 李鹏飞. 肺癌合并间质性肺疾病临床特征及外科治疗[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(4): 385-388, 391. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 04. 09.
- Gong LL, Bao SP, Li PF, et al. Analysis of clinical features and surgical treatment of lung cancer combined with interstitial lung disease[J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2021, 49(4): 385-388, 391. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 04. 09.
- [15] 王伟, 车春莉. 大气细颗粒物的暴露对特发性肺间质纤维化发病机制的影响[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(11): 1759-1762. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2021. 11. 033.
- Wang W, Che CL. Effects of exposure to fine particulate matter on the pathogenesis of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2021, 26(11): 1759-1762. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2021. 11. 033.
- [16] 赵稳, 汪延生, 余治奇, 等. 刘明. 间质性肺疾病 811 例临床特征分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(5): 363-364. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2020. 05. 013.
- [17] Morichika D, Taniguchi A, Oda N, et al. Loss of IL-33 enhances elastase-induced and cigarette smoke extract-induced emphysema in mice[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 150. DOI: 10. 1186/s12931-021-01705-z.
- [18] Hadzic S, Wu CY, Gredic M, et al. The effect of long-term doxycycline treatment in a mouse model of cigarette smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension[J]. Am J Physiol-lung C, 2021, 320(5): L903-L915. DOI: 10. 1152/ajplung. 00048. 2021.
- [19] 付国强, 王建宇, 姚家久, 等. 急性百草枯中毒患者血清程序性死亡因子 1 水平变化及与肺纤维化的相关性[J]. 中国医药, 2021, 16(3): 369-372. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 03. 012.
- Fu GQ, Wang JY, Yao JJ, et al. Changes of serum programmed death-1 level in patients with acute paraquat poisoning and its correlation with pulmonary fibrosis[J]. China Medicine, 2021, 16(3): 369-372. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 03. 012.
- [20] Mallampalli RK, Li X, Jang JH, et al. Cigarette smoke exposure enhances transforming acidic coiled-coil-containing protein 2 turnover and thereby promotes emphysema[J]. Jci Insight, 2020, 5(2): e125895. DOI: 10. 1172/jci. insight. 125895.
- [21] 林敏杰, 张英为, 陈露露, 等. 肺纤维化合并肺气肿与特发性肺纤维化临床特点的比较[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(6): 548-553. DOI: 10. 7507/1671-6205. 201911017.
- Lin MJ, Zhang YW, Chen LL, et al. Comparison of the clinical features of combined pulmonary fibrosis and emphysema and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020, 19(6): 548-553. DOI: 10. 7507/1671-6205. 201911017.
- [22] 吴苏佶, 魏毅, 石俊青, 等. 肺纤维化合并肺气肿综合征的临床特征与危险因素分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(1): 4-11. DOI: 10. 7507/1671-6205. 201909048.
- Wang SJ, Wei Y, Shi JQ, et al. Clinical characteristics and risk factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021, 20(1): 4-11. DOI: 10. 7507/1671-6205. 201909048.
- [23] Qiu SL, Sun QX, Zhou JP, et al. IL-27 mediates anti-inflammatory effect in cigarette smoke induced emphysema by negatively regulating IFN- γ producing cytotoxic CD8⁺ T cells in mice[J]. Eur J Immunol, 2022, 52(2): 222-236. DOI: 10. 1002/eji. 202049076.
- [24] Liu JJ, Liu L, Mu HH, et al. Transfer of invitro CD4⁺ T cells with hypomethylation of perforin promoter into rats' abdomens causes autoimmune emphysema[J]. Copd, 2022, 19(1): 255-261. DOI: 10. 1080/15412555. 2022. 2072720.
- [25] 刘薇, 张玲, 鲍洁, 等. 特发性肺间质纤维化患者预后不良的影响因素及预测价值[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(4): 426-429. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2022. 04. 004.
- Liu W, Zhang L, Bao J, et al. Influencing factors and predictive value of poor prognosis in patients with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2022, 37(4): 426-429. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2022. 04. 004.
- [26] 张威, 聂秀红, 杨强, 等. 肺间质纤维化合并肺气肿的影响因素分析及其风险预测评估模型的建立[J]. 医学综述, 2020, 26(22): 4557-4561, 4567. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2020. 22. 035.
- Zhang W, Nie XH, Yang Q, et al. Analysis of influencing factors and risk prediction model establishment of pulmonary interstitial fibrosis complicated with emphysema[J]. Medical Recapitulate, 2020, 26(22): 4557-4561, 4567. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2020. 22. 035.

(收稿日期: 2022-08-05)