

· 论著 · 胸部 ·

基于慢性阻塞性肺疾病患者T淋巴细胞亚群水平构建合并肺间质纤维化发生风险的预测模型

洪东霞*

泉州市第一医院呼吸与危重症医学科(福建 泉州 362100)

【摘要】目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺间质纤维化(IPF)患者的T淋巴细胞亚群水平, 构建COPD合并IPF的预测模型。**方法** 回顾性选取2022年7月至2023年7月于本院收治的220名COPD患者, 根据是否合并IPF分为合并组(58例)和非合并组(162例), 检测患者的T淋巴细胞亚群水平, 采用Logistic回归分析独立危险因素, 构建Nomogram预测模型, 并检测预测模型效能。**结果** 合并组CD3+、CD4+、Foxp3、FVC、FEV1、TLC、RV低于非合并组, CD8+、CD25+高于非合并组($P<0.05$)。COPD患者T淋巴细胞亚群水平合并IPF的风险预测ROC曲线检验模型效能AUC=0.899; COPD患者肺功能参数合并IPF风险预测ROC曲线检验模型效能AUC=0.933。以独立危险因素构建Nomogram风险模型, C-index=0.959, 建模组和验证组AUC值分别为0.966和0.944。**结论** T淋巴细胞亚群水平对COPD合并IPF风险预测具有良好的评估价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; T淋巴细胞亚群; 肺间质纤维化; 预测模型

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.3.025

Based on the Level of T Lymphocyte Subsets in COPD Patients, a Prediction Model for the Risk of Pulmonary Interstitial Fibrosis

HONG Dong-xia*

Department of Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Quanzhou First Hospital of Fujian Province, Quanzhou 362100, Fujian Province, China

Abstract: Objective To investigate the level of T lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with pulmonary interstitial fibrosis (IPF), and establish a predictive model of COPD combined with IPF. **Methods** A total of 220 COPD patients admitted to our hospital from July 2022 to July 2023 were divided into a combined group (58 cases) and a non-combined group (162 cases) according to whether or not they had IPF. The level of T lymphocyte subsets in these patients was detected by Logistic regression analysis, and independent risk factors were analyzed to construct a Nomogram prediction model. The efficiency of the prediction model was tested. **Results** CD3+, CD4+, Foxp3, FVC, FEV1, TLC and RV in the combined group were lower than those in the non-combined group, and CD8+ and CD25+ were higher than those in the non-combined group ($P<0.05$). In COPD patients, the level of T lymphocyte subsets combined with IPF risk prediction ROC curve test model efficacy AUC=0.899; The effectiveness of ROC curve test model for pulmonary function parameters combined with IPF risk prediction in COPD patients was 0.933. To construct a Nomogram risk model with independent risk factors, C-index=0.959, and AUC values of modeling group and verification group were 0.966 and 0.944, respectively. **Conclusion** The level of T lymphocyte subsets has a good evaluation value in predicting the risk of COPD combined with IPF.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; T Lymphocyte Subsets; Pulmonary Interstitial Fibrosis; Prediction Model

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征且可预防可治疗的疾病, 特点为呼吸困难进行性加重、反复呼吸道感染、甚至呼吸衰竭, 严重危害生命; 主要症状包括慢性咳嗽、咳痰、气短或呼吸困难、喘息、胸闷。因机体抵抗力下降, 易引起医院感染及感染后病情加重, 病死率增高^[1]。部分老年人因身体机能老化, 呼吸功能逐渐衰退, 无法有效咳嗽清除病原菌, 发生呼吸系统感染及COPD发生率显著提高。T淋巴细胞在调节免疫细胞生长和分化方面具有重要作用, 机体正常免疫稳定与T淋巴细胞数量水平密切相关^[2-3]。COPD会使患者合并肌肉萎缩, 躯体功能下降, 包括呼吸系统功能受损, 影响其肺功能和生活质量^[4-5]。肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)具有较高的危险性, 呼吸困难逐渐加重, 并发低氧血症引

起头晕、乏力、心慌症状, 长期缺氧会对心、脑、肾重要器官造成不可逆伤害。晚期时, 肺功能严重受损, 可致呼吸衰竭, 分为I型与II型, I型呼吸衰竭主要表现为低氧血症, II型呼吸衰竭则是低氧血症伴高碳酸血症, 可危及生命^[6-7]。本研究旨在开发基于机器学习算法的疾病风险预测模型, 为治疗提供更准确的诊断和治疗建议。

1 资料与方法

1.1 观察对象 回顾性选取从2022年7月至2023年7月泉州市第一医院220名COPD患者, 根据患者是否合并肺间质纤维化分为合并组(58例)和非合并组(162例)。年龄55~70岁, 平均(61.31±6.23)岁。

纳入标准: 符合稳定期COPD诊断标准者^[5]。均接受T淋巴

【第一作者】 洪东霞, 女, 医师, 主要研究方向: 呼吸系统。E-mail: hdx94tg@163.com

【通讯作者】 洪东霞

细胞亚群水平、肺功能参数检查；临床资料准确者。排除标准：合并心肺功能不全或严重并发症者。呼吸系统疾病者。拒绝接受检查者。合并自身免疫性疾病、精神疾病或认知障碍者；相关检查禁忌症者。本研究经本院医学伦理委员会批准通过，受测者已签署知情同意书。

1.1.1 临床资料收集 收集患者临床资料，包括年龄、性别、合并高血压、合并糖尿病及肺功能参数[用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)、肺总量(total lung capacity, TLC)、残气量(residual volume, RV)、一氧化碳弥散量(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)]。

1.2 检测指标

1.2.1 实验室指标 通过流式细胞仪(大连华微 HW-BREEZE)利用流式细胞术检测T淋巴细胞亚群(CD3+)(CD4+)(CD8+)(CD25+)(Foxp3)细胞比例和数量。

1.2.2 肺功能参数 使用肺功能检测仪(捷斯特HI-801)进行肺量测定法检测FVC和FEV1的数据，并以占预期值的百分比来表示。在体积描记箱内使用气体稀释法根据呼出气体中示踪气体的浓度变化以及已知的吸入气体量，计算出TLC和RV。

1.2.3 一氧化碳弥散量 使用肺功能检测仪(捷斯特 HI-801)进行重复呼吸法检测DLCO。

1.2.4 C反应蛋白 通过免疫比浊分析仪(先邦 SHIB-4000)使用免疫比浊法测量反应体系的浊度变化，将浊度值转换为CRP的浓度。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0进行数据处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，比较采用t检验。计数资料以例(%)表示，比较采用卡方检验。绘制受试者工作特征ROC(receiver operating char-acteristic, ROC)曲线预测其发生合并IPF风险的模型，采用logistic回归模型分析COPD患者发生肺间质纤维化的影响因素;将确定的危险因素通过R软件构建COPD患者发生肺间质纤维化的Nomogram预测模型，采用Bootstrap自抽样法获得校验曲线。差异有统计学意义(P<0.05)。

2 结果

2.1 临床资料比较 两组COPD患者的年龄、性别、合并高血压、合并糖尿病、FVC、RV、DLCO、CRP比较，差异无统计学意义(P>0.05)，FEV1、TLC、比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 两组T淋巴细胞亚群水平比较 经对比发现，合并组患者CD3+、CD4+、Foxp3指标高于非合并组，CD8+、CD25+低于非合并组，两组COPD患者T淋巴细胞亚群水平差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 COPD患者合并IPF危险因素的多元logistic回归分析结果 将单因素分析结果中差异有统计学意义的参数进行二元logistic回归分析。结果显示CD3+(OR=0.0.712, 95%CI=0.689~0.861, P<0.01)、CD4+(OR=0.831, 95%CI=0.674~0.877, P<0.01) FVC(OR=0.797, 95%CI=0.672~0.875, P<0.01) TLC(OR=0.788, 95%CI=0.685~0.841, P<0.01)为COPD患者合并IPF发生的独立危险因素，见表3。

表1 临床资料对比

		非合并组(n=162)	合并组(n=58)	χ^2/t 值	P值
性别(例/%)	男	92(56.79)	33(56.89)	0.000	0.989
	女	70(43.20)	25(43.10)		
年龄(例/%)	≥65	88(54.32)	35(60.34)	0.629	0.428
	<65	74(45.67)	23(39.65)		
合并高血压(例/%)	有	82(50.61)	29(50.00)	0.007	0.936
	无	80(49.38)	29(50.00)		
合并糖尿病(例/%)	有	87(53.70)	31(53.44)	0.001	0.973
	无	75(46.29)	27(46.55)		
FVC(L)		3.12±0.63	3.01±0.56	0.847	0.399
FEV1(L)		2.54±0.41	2.34±0.42	8.711	<0.001
TLC(L)		5.71±0.14	4.82±0.76	14.297	<0.001
RV(L)		2.15±0.92	1.91±1.61	0.822	0.414
DLCOml(mmHg·min)		25.48±3.45	24.11±3.67	1.754	0.083
CRP(mg/L)		6.81±1.75	6.54±1.02	0.878	0.383

表2 两组T淋巴细胞亚群水平比较

组别	例数	CD3+/%	CD4+/%	CD8+/%	CD25+/%	Foxp3(/UL)	CD4+/CD8+
合并组	58	81.13±7.54	33.86±4.47	49.62±4.42	18.02±3.85	70.99±11.03	1.51±1.28
非合并组	162	58.72±18.46	25.14±4.35	50.54±4.59	19.21±3.14	69.52±8.96	2.14±0.81
t值		12.791	12.838	0.932	1.560	0.674	3.503
P值		<0.001	<0.001	0.354	0.123	0.502	<0.001

2.4 T淋巴细胞亚群水平对COPD患者合并IPF风险的预测价值 以合并组作为阳性样本，非合并组组作阴性样本，依据T淋巴细胞亚群CD3+、CD4+、和肺功能参数FEV1、TCL绘制ROC曲线，结果呈现，CD3+、CD4+、FEV1、TLC联合预测COPD患者合并IPF风险的曲线下面积(AUC)为0.899，95%CI为0.809~0.910，敏感度为82.31%，特异度为43.83%($P<0.05$)。见表4和图1。

2.5 COPD患者合并IPF风险的Nomogram预测模型建立 根据Logistic回归分析结果，构建影响COPD患者合并IPF风险的Nomogram预测模型，将危险因素分值相加得到总分并在发

生风险数轴上读数，所对应值即为COPD患者合并IPF风险的概率。见图2。

2.6 COPD患者合并IPF风险的Nomogram预测模型的效应评价 对Nomogram模型进行Bootstrap重复抽样1000次，获得校准曲线，计算的C-index值为0.959，说明该Nomogram模型具备较好区分度，绘制ROC曲线评价COPD患者合并IPF风险的Nomogram预测模型。建模组AUC为0.966(95%CI: 0.921~1.000)，验证组AUC为0.944(95%CI: 0.899~1.000)，区分度较优，说明该Nomogram模型预测能效较好，见图3和图4。

表3 COPD患者合并IPF危险因素的二元logistic回归分析结果

参数	β	SE	OR值	95% CI	P值
CD3+	1.357	6.421	0.712	0.689~0.861	<0.001
CD4+	0.035	6.852	0.831	0.674~0.877	<0.001
FVC	0.237	6.341	0.797	0.672~0.875	<0.001
TLC	0.841	5.216	0.788	0.685~0.841	<0.001

表4 T淋巴细胞亚群水平对COPD患者合并IPF风险的预测价值

指标	AUC	95%CI	Z	P	截断值	敏感度/%	特异度/%
CD3+水平	0.775	0.689~0.861	6.421	<0.01	$\leq 70.11^a$	57.02	67.96
CD4+水平	0.798	0.674~0.877	6.852	<0.01	$\leq 29.85^a$	61.14	71.03
FEV1水平	0.762	0.661~0.859	6.764	0.023	$\leq 28.64^a$	62.04	70.51
TLC水平	0.791	0.685~0.841	5.216	<0.01	$> 29.37^a$	52.83	72.86
联合预测	0.899	0.809~0.910	6.165	<0.01		82.31	43.83

注：^a数据单位为%；ACU为曲线下面积；CI为置信区间。

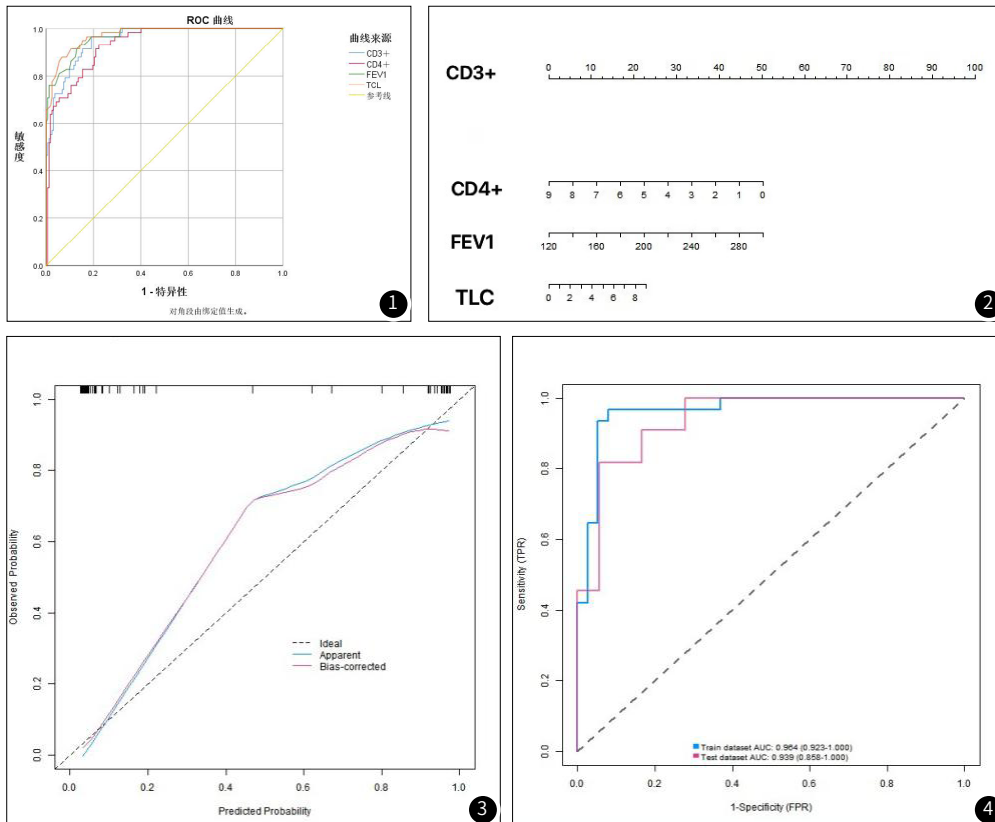


图1 COPD患者T淋巴细胞亚群水平变化合并IPF风险预测ROC曲线。 **图2** COPD患者合并IPF风险的Nomogram预测模型。 **图3** Nomogram模型校正曲线验证。 **图4** Nomogram模型内部验证ROC曲线。

3 讨论

IPF是一种以肺间质弥漫性纤维化为主要病理特征的肺部疾病,其最突出特点是进行性呼吸困难,越发严重时静息状态下也可出现明显气短;病变主要局限在肺部,以弥漫性肺炎、肺泡单位结构紊乱和肺纤维化逐渐加重为特征,预后较差,目前尚无根治方法,早期诊断、早期治疗对于改善患者预后至关重要^[8]。COPD是一种常见慢性疾病,目前尚无完全根治的有效方法,患者由于长期的气道炎症和吸烟等因素,体内氧化应激水平升高,活性氧簇可直接损伤肺组织细胞,包括肺泡上皮细胞、内皮细胞和肺间质细胞等,导致细胞凋亡和坏死,促进肺纤维化的发生^[9]。为进一步降低COPD患者合并IPF风险,需寻找有效改变指标指标,为降低风险提供参考数据,保障患者的安全。

本研究提示,T淋巴细胞亚群水平的变化及肺功能参数的降低对COPD患者合并IPF风险显著提高。CD4+具备调节免疫应答方向功能,促进炎症反应,对抗胞内病原体,其细胞中的记忆T细胞再次遇到相同抗原时可迅速活化,启动免疫应答。记忆T细胞可长期存于体内,为机体提供长期免疫保护^[10-11]。IPF病理特点在于细胞过于活化增殖,合成大量细胞外基质导致肺间质纤维化,随着病情发展,肺组织结构逐渐破坏,肺泡壁破坏,导致肺泡融合和扩张,形成囊泡型扩张。CD8+产生的细胞毒性破坏了肺组织实质,释放含穿孔素和颗粒酶的胞质颗粒降解结缔组织;此外,T细胞过度活化释放的炎症介质和细胞毒性分子可致肺组织细胞杀伤^[12]。本文COPD患者入院时肺功能水平与CD3+、CD4+/水平呈正相关,与CD8+水平呈负相关,与王欣^[13]等研究结果相同,本文数据进一步提示COPD患者合并IPF与免疫功能紊乱密切相关,随机体T淋巴细胞亚群水平的变化炎症反应加重,肺组织细胞外基质合成与降解均被严重影响,纤维化风险提高,进程加快,免疫功能与肺部纤维化两者相互影响^[14-15]。研究中显示,COPD患者病程中免疫功能及肺功能参数持续下降时,合并IPF的风险可急剧增高,提高机体免疫功能可降低COPD患者合并IPF风险,提高存活率^[16-17]。合并组患者肺功能参数[FEV1、TLC]的降低预示患者呼吸功能逐渐减退,活动耐力下降,增加疾病进展,可成为COPD患者是否合并IPF后的重要参考指标^[18-19]。CD3+、CD4+、细胞水平预测COPD患者合并IPF风险ROC曲线下面积提示T细胞亚群水平变化对合并IPF风险有一定的预测价值。

综上所述,COPD验证组患者T淋巴细胞亚群水平对COPD患者合并IPF风险预测具有较高评估价值,且风险与免疫功能水平的变化相关,因此临床检测T淋巴细胞亚群水平变化对临床合理治疗以及提早预防具有积极意义。此次研究样本量选取较少,后续需进一步扩大样本量为临床应用进一步论证,优化治疗方案。

参考文献

- [1]于春艳,董芬,雷洁萍,等.慢性阻塞性肺疾病患者身体成分与心肺运动能力的相关性研究[J].中国全科医学,2024,27(29):3629-3634.
- [2]陈建,汪久龙,徐裕丰.慢性阻塞性肺疾病患者T淋巴细胞亚群变化及与病情程度的关系[J].河北医药,2023,45(7):1057-1060.
- [3]赵萌,赵育周,赵志娟,等.T淋巴细胞亚群在慢性阻塞性肺疾病发生、发展中的作用研究进展[J].检验医学与临床,2023,20(5):705-709.
- [4]张巧,李红,王芹芹,等.慢性阻塞性肺疾病患者短期生活质量改变与第1秒用力呼气容积改变之间的关系研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2022,21(4):230-235.
- [5]MENGQIAN C, MIAOLING C, NONGYING, et al. Analysis of the status quo and influencing factors of reported outcomes of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Nursing, 2022, 57(1): 29-35.
- [6]KOH S Y, LEE J H, PARK H, et al. Value of quantitative CT deep learning in evaluating progressive pulmonary interstitial fibrosis[J]. International Journal of Medical Radiology, 2024, 47(5): 619.
- [7]林幽草,施晓瑜,黄芳,等.CT定量参数联合NLR与COPD合并II型呼吸衰竭患者肺功能的相关性及预测预后的价值[J].放射学实践,2024,39(8):1040-1044.
- [8]王瑞,王建华,柴海强.特发性肺间质纤维化MSCT影像学征象及与肺功能指标的相关性研究[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(3):62-65.
- [9]周红,高亚洲.探究慢性阻塞性肺疾病患者HRCT容积成像征象及与肺功能相关性[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(3):40-42.
- [10]彭茜雅,冯洁,戴悦欢,等.CD4+T细胞的记忆形成与维持机制[J].现代免疫学,2024,44(1):84-88.
- [11]王宁,王一哈,姜凤良,等.记忆性T细胞亚群及其分化调控研究进展[J].中国免疫学杂志,2023,39(6):1326-1330.
- [12]王美华,康区欧,王志强,等.2022版成人特发性肺纤维化和进展性肺纤维化临床实践指南解读[J].中国呼吸与危重监护杂志,2022,21(6):381-385.
- [13]郝月琴,王欣,李猛,等.慢性阻塞性肺疾病患者T细胞亚群变化及CD8⁺CD28⁺T细胞与C反应蛋白相关性探讨[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(1):75-77.
- [14]周璇,谢莉,邹娟,等.老年肺间质纤维化合并肺气肿综合征患者肺功能特征及其危险因素研究[J].河北医学,2023,29(11):1872-1876.
- [15]张东旭,袁平.结缔组织疾病合并间质性肺病患者外周血纤维化指标、T淋巴细胞亚群水平与病情活动度的相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2023,33(7):834-836.
- [16]曹嘉敏,刘梦洋,邸家琪,等.慢性阻塞性肺疾病-肺间质纤维化中西医结合治疗进展[J].河北中医,2022,5(4):700-704.
- [17]韩胤臻,朱思佳,侯刚,等.中西医结合治疗改善慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾气虚证患者运动耐力的系统评价[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(7):2832-2842.
- [18]李德经,周晓燕,张楠,等.慢性阻塞性肺疾病不同表型患者CAT评分与肺功能及预后的相关性分析[J].现代生物医学进展,2024,24(4):772-777.
- [19]洪丽月,黄种杰,黄鑫成,等.慢性阻塞性肺疾病患者胸大肌CT参数与肺功能及疾病严重程度的关系[J].武警医学,2024,35(7):582-587.

(收稿日期: 2024-11-15)

(校对编辑: 赵望淇)

(排版编辑: 刘淮嘉)