

CRP/HDL在纤维化间质性肺疾病中的预后价值

张羽, 于文成*

青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

摘要

目的: 探讨C-反应蛋白与高密度脂蛋白比值(CRP/HDL)对纤维化型间质性肺疾病(F-ILD)患者不良预后的预测价值。方法: 回顾性分析141例F-ILD患者的临床资料。收集患者基线一般资料、血脂谱、CRP、肺功能指标(FVC%pred, DLCO%pred)及HRCT纤维化视觉评分。采用接收者操作特征(ROC)曲线评估各指标的预测效能, 并通过DeLong检验比较AUC的差异。根据最佳截断值将患者分为高CRP/HDL组与低CRP/HDL组, 利用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并进行Log-rank检验。采用逐步校正的Cox比例风险回归模型评估CRP/HDL与预后的独立相关性。结果: ROC曲线显示CRP/HDL预测不良预后的AUC为0.678, 显著优于单纯CRP (AUC: 0.604, $P = 0.002$), 且高于FVC%pred (AUC: 0.647)。Kaplan-Meier生存分析显示, 高CRP/HDL组的累积生存率显著低于低CRP/HDL组(Log-rank $P < 0.0001$)。在校正了年龄以及FVC%pred的多因素Cox模型中, CRP/HDL升高是不良预后的独立危险因素(HR = 1.18, 95% CI: 1.03~1.39, $P = 0.029$); 但在进一步纳入HRCT评分后, 其显著性有所下降($P = 0.108$)。结论: CRP/HDL比值是F-ILD患者不良预后的简便且有效的预测指标。尽管其预测效能与HRCT评分存在一定的重叠, 但作为一种无创、易得的生物标志物, CRP/HDL在F-ILD患者的早期风险分层中具有重要的临床应用价值。

关键词

纤维化性间质性肺病C-反应蛋白/高密度脂蛋白, 预后, 生物标志物

Prognostic Value of the CRP/HDL Ratio in Fibrotic Interstitial Lung Disease

Yu Zhang, Wencheng Yu*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 9, 2026

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the prognostic value of the C-reactive protein to high-density lipoprotein ratio (CRP/HDL) in patients with fibrotic interstitial lung disease (F-ILD). **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 141 patients with F-ILD. Baseline demographic characteristics, lipid profiles, CRP levels, pulmonary function parameters (FVC%pred, DLCO%pred), and HRCT fibrosis visual scores were collected. Receiver operating characteristic (ROC) curves were employed to evaluate the predictive performance of each indicator, and the DeLong test was used to compare differences in the area under the curve (AUC). Patients were stratified into high and low CRP/HDL groups based on the optimal cut-off value. Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method and compared via the Log-rank test. Stepwise adjusted Cox proportional hazards regression models were utilized to assess the independent association between CRP/HDL and prognosis. **Results:** ROC curve analysis revealed that the AUC of CRP/HDL for predicting adverse outcomes was 0.678, which was significantly superior to CRP alone (AUC: 0.604, $P = 0.002$) and higher than that of FVC%pred (AUC: 0.647). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated that the cumulative survival rate in the high CRP/HDL group was significantly lower than that in the low CRP/HDL group (Log-rank $P < 0.0001$). In the multivariate Cox model adjusted for age and FVC%pred, elevated CRP/HDL was identified as an independent risk factor for adverse prognosis (HR = 1.18, 95% CI: 1.03~1.39, $P = 0.029$); however, its significance decreased after further inclusion of HRCT scores ($P = 0.108$). **Conclusion:** The CRP/HDL ratio serves as a simple and effective predictor of adverse prognosis in patients with F-ILD. Although its predictive performance overlaps to some extent with HRCT scores, as a non-invasive and readily accessible biomarker, CRP/HDL holds significant clinical value for early risk stratification in F-ILD patients.

Keywords

Fibrotic Interstitial Lung Disease, C-Reactive Protein to High-Density Lipoprotein Ratio, Prognosis, Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

间质性肺病(Interstitial Lung Diseases, ILD)是一组由各种原因导致肺泡单位炎症和/或纤维化的异质性疾病。随着疾病进展,出现纤维化并逐渐加重,发展为纤维化性间质性肺病(F-ILD) [1]。F-ILD患者常因呼吸衰竭导致生活质量严重受损甚至死亡。既往研究显示多数F-ILD患者的5年生存率低于50% [2]。

脂质稳态在肺纤维化的发生和进展中的重要性已经显现[3]-[5]。在包括6814名无心血管疾病的成年人的动脉粥样硬化多种族研究(MESA)中,较高水平的血清高密度脂蛋白(HDL)-C和载脂蛋白A-I与心脏计算机断层扫描(CT)图像上较小的肺高衰减面积(HAA)相关。表明肺组织存在亚临床炎症和细胞外基质重塑[3]。

C反应蛋白(CRP)被认为是慢性炎症的重要标志物,而炎症也参与肺纤维化的发生与发展过程[6]。对于特发性肺纤维化(IPF)、纤维化过敏性肺炎、类风湿关节炎相关性ILD以及系统性硬化症相关性ILD患者,在校正了年龄、性别、吸烟史、免疫抑制治疗及基线疾病严重程度后,较高的CRP水平与较短的5年生存期相关[7]。

此外, 血脂谱与 F-ILD 患者预后之间的关系尚未明确。因此, 我们的研究旨在探讨 CRP/HDL 以及血脂水平在 F-ILD 患者中的预后价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本研究纳入 2018 年 6 月至 2024 年 6 月期间青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科收治并初诊的 F-ILD 患者 141 例。收集符合入选标准的 F-ILD [8], 不可分类 ILD (uILD) 32 例, 结节病 10 例, 隐源性机化性间质性肺炎 6 例, 纤维化性过敏性肺炎 2 例。需要说明的是, 在本研究中, 患者的纳入并非仅依据其基础诊断, 而是基于 HRCT 上显示的纤维化特征以及疾病进展的临床证据。IPF 及特发性 NSIP (idiopathic NSIP, iNSIP), 诊断标准根据 2013 年 ATS/ERS 关于 IIP 国际多学科分类更新的官方声明及 2022 年 IPF 和进行性肺纤维化 ATS/ERS/JRS/ALAT 临床实践指南标准[8] [9]; 纤维化间质性肺疾病(Fibrosing Interstitial Lung Diseases, F-ILD)的定义根据 2023 年 PPF 专家组共识声明中关于 F-ILD 的定义[1]。本研究已通过青岛大学附属医院伦理委员会审核批准(QYFYWZLL30970)。入组标准: 1) 于我院就诊并新诊断为纤维化性间质性肺病的患者; 2) 入组时完成胸部 HRCT, 并在同一诊疗周期内完成肺功能与动脉血气检测等检验检查。排除标准: 1) 临床资料不全者; 2) 入组时存在严重急性炎症、间质性肺病急性加重或诊断结缔组织病相关间质性肺病的患者; 3) 除外入组前已规律使用激素患者; 4) 合并恶性肿瘤或者预计生存期 < 3 月的患者。

2.2. 数据收集

1) 基本资料: 记录纳入的所有研究对象的年龄、性别、体重指数(Body Mass Index, BMI)、吸烟史、冠心病、高血压、糖尿病等基础疾病。

2) 实验室检查: 血胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、C 反应蛋白、C 反应蛋白/高密度脂蛋白、游离脂肪酸、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B、PaO₂。以及换算单位后根据 $TyG = \ln[TG (mg/dl) \times FPG (mg/dl)/2]$ [10]计算出的 TyG 指数。

3) 肺功能检测: 由德国 Jaeger 肺功能仪测量肺功能指标, 收集包括用力肺活量占预计值的百分比(FVC%pred)、一氧化碳弥散量占预计值的百分比(DLCO%pred)。部分患者因严重呼吸困难无法完成 DLCO 检测, 考虑到此类缺失值并非随机缺失, 因此, 我们将 DLCO% pred 进行分类: $\geq 60\%$ 、 $40\% \sim 59\%$ 、 $< 40\%$ 以及失检分别给予 0、1、2、3 分值。

4) HRCT 视觉评分: 收集 ILD 患者胸部 HRCT 影像, 由两位影像科医师独立阅片, 当两位医师评估结果相差超过 5%或对蜂窝影的存在产生异议时, 由第三位影像科医师进行独立评估, 所有 HRCT 视觉评分医师对患者临床资料回避。本研究参考 Sumikawa 等[11]的评分方法, 根据气管隆突和肺静脉水平将两侧肺野分解为 6 个区域(每侧各分为上、中、下区), 根据病变在每个肺区中的比例对 HRCT 上蜂窝影、网格影/小叶间隔增厚和牵拉性支气管扩张程度评分, 将 6 个肺区纤维化受累程度取平均值得到整个肺野纤维化受累的百分比。

2.3. 统计学方法

本研究的数据分析使用 R 软件完成。根据随访期间是否发生不良预后事件将患者分为事件组与无事件组。对计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验。符合正态分布的变量以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验或方差分析; 非正态分布的变量以中位数(四分位数间距) [M(P25, P75)]表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数及百分率(%)表示, 组间比较采用卡

方检验。利用接收者操作特征(ROC)曲线评价 CRP、HDL、CRP/HDL 及 FVC 对 F-ILD 患者不良预后的预测效能, 并根据约登指数(Youden index)确定 CRP/HDL 的最佳截断值(Cut-off value)。采用 DeLong 检验比较不同指标间曲线下面积(AUC)的差异。基于最佳截断值将患者分为高比值组与低比值组, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 组间差异采用 Log-rank 检验。预后影响因素分析采用 Cox 比例风险回归模型: 首先通过单因素分析筛选潜在风险因素, 随后采用逐步纳入法构建多因素模型, 分别校正 FVC%pred 以及 HRCT 纤维化视觉评分, 以评估 CRP/HDL 是否为独立预后因子。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料分析

本研究共纳入 F-ILD 患者 141 例, 随访至 2024 年 6 月 1 日, 随访中位时间为 17 个月, 根据随访期间是否发生不良预后事件将患者分为两组(无事件组, $n = 76$; 事件组 $n = 65$)。发生不良预后事件的患者包括 ILD 相关住院 48 例, PPF11 例, 肺移植 1 例, 死亡 5 例。两组患者在年龄、性别、BMI、吸烟史、合并症及治疗方面的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。同时, 事件组表现出更高的疾病严重程度, 差异具有统计学意义(事件组 GAP 评分中位数 = 4 vs. 无事件组 GAP 评分中位数 = 3, $P = 0.009$)。两组患者相比, 事件组的 LDL、CRP、CRP/HDL、HRCT 纤维化视觉评分水平均高于无事件组, FVC%、DLCO% 水平均低于无事件组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组的 PaO₂、TC、TG、HDL、apoA、apoB、FFA、FBG、TyG 之间未见显著差异($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison of baseline characteristics of patients

表 1. 患者基线特征比较

变量	无事件组($n = 76$)	事件组($n = 65$)	P 值	
BMI	25.29 ± 3.30	24.98 ± 3.68	0.607	
年龄(岁)	66.49 (8.92)	68.11 (8.01)	0.262	
性别	女性	32 (42.1)	29 (44.6)	0.897
	男性	44 (57.9)	36 (55.4)	
GAP 得分	3.00 [2.00, 4.00]	4.00 [2.00, 5.00]	0.001	
肺气肿	10 (13.2)	12 (18.5)	0.527	
冠心病	18 (23.7)	13 (20.0)	0.747	
高血压	16 (21.1)	18 (27.7)	0.471	
糖尿病	12 (15.8)	8 (12.3)	0.727	
吸烟	从不	20 (36.4)	23 (41.1)	0.529
	曾经	6 (10.9)	9 (16.1)	
	现在	29 (52.7)	24 (42.9)	
分组	IPF	27 (35.5)	22 (33.8)	0.386
	非 IPF	49 (44.5)	43 (66.1)	
TC (mmol/L)	4.51 [3.86, 5.32]	4.36 [3.80, 4.97]	0.503	
TG (mmol/L)	1.35 [0.93, 1.96]	1.62 [1.19, 2.04]	0.112	

续表

LDL (mmol/L)	2.36 [2.06, 3.06]	2.75 [2.32, 3.34]	0.009
HDL (mmol/L)	1.27 ± 0.32	1.19 ± 0.35	0.129
apoA (mmol/L)	1.15 [1.06, 1.32]	1.22 [1.05, 1.39]	0.238
apoB (mmol/L)	0.92 ± 0.23	0.91 ± 0.27	0.914
FFA (mmol/L)	0.49 ± 0.20	0.47 ± 0.19	0.506
CRP (mg/L)	1.44 [0.83, 2.82]	2.54 [1.02, 4.46]	0.034
FBG (mmol/L)	5.06 [4.49, 5.94]	4.91 [4.39, 5.53]	0.363
TyG	8.67 ± 0.58	8.77 ± 0.49	0.309
CRP/HDL	1.14 [0.61, 2.07]	2.23 [1.23, 3.86]	<0.001
FVC% prep	90.29 ± 17.37	81.06 ± 22.14	0.006
DLCO% prep			0.022
	≥60%	44 (57.9)	23 (35.4)
	≥40%, 且<60%	23 (30.3)	24 (36.9)
	<40%	8 (10.5)	13 (20.0)
	失检	1 (1.3)	5 (7.7)
HRCT 纤维化视觉评分	18.30 [11.60, 24.55]	30.00 [18.00, 38.00]	<0.001
抗纤维化药物	45 (59.2)	44 (67.7)	0.387
糖皮质激素	16 (21.1)	13 (20.0)	1.000

3.2. ROC 曲线

利用 ROC 曲线评估各指标对 F-ILD 患者不良预后的预测价值。结果显示(图 1), CRP/HDL 比值的 AUC 为 0.678, 高于单一指标 CRP (AUC: 0.604)、HDL (AUC: 0.568)以及肺功能指标 FVC (AUC: 0.647)。DeLong 检验结果显示, CRP/HDL 比值的 AUC 显著高于单纯 CRP 指标($P = 0.002$); 同时, 与单一 HDL 相比, CRP/HDL 表现出了更高的预测效能趋势, 尽管差异在当前样本量下尚未达到严格的统计学意义($P = 0.057$)。根据约登指数确定 CRP/HDL 的最佳截断值 1.255, 该指标在兼顾敏感度与特异度方面表现出较好的平衡, 提示其在 F-ILD 早期风险识别中具有较好的临床应用潜力。根据 ROC 曲线确定的最佳截断值, 将 141 例 F-ILD 患者分为高 CRP/HDL 组(High Risk)与低 CRP/HDL 组(Low Risk)。Kaplan-Meier 生存曲线显示(图 2), 两组间的预后存在显著差异(Log-rank $P < 0.0001$)。高风险组患者的累积生存率随时间推移迅速下降, 其中位生存时间显著短于低风险组。这一结果直观地证明了基线 CRP/HDL 水平对 F-ILD 患者长期预后具有强大的预测和分层能力。

3.3. 单因素 COX 回归分析

以 F-ILD 患者发生不良预后事件作为结局变量, 将上述变量纳入单因素 cox 回归分析后发现, LDL (HR = 1.39, 95% CI: 1.07~1.81, $P = 0.014$)、HDL (HR = 0.35, 95% CI: 0.15~0.80, $P = 0.013$)、CRP/HDL (HR = 1.06, 95% CI: 1.03~1.08, $P < 0.001$)、CRP (HR = 1.14, 95% CI: 1.07~1.22, $P < 0.001$)、FVC% (HR = 0.98, 95% CI: 0.97~0.99, $P < 0.001$)、DLCO% (详见下表)、HRCT 纤维化视觉评分(HR = 1.05, 95% CI: 1.03~1.07, $P < 0.001$)与 F-ILD 患者长期不良预后相关并具有统计学意义(见表 2)。

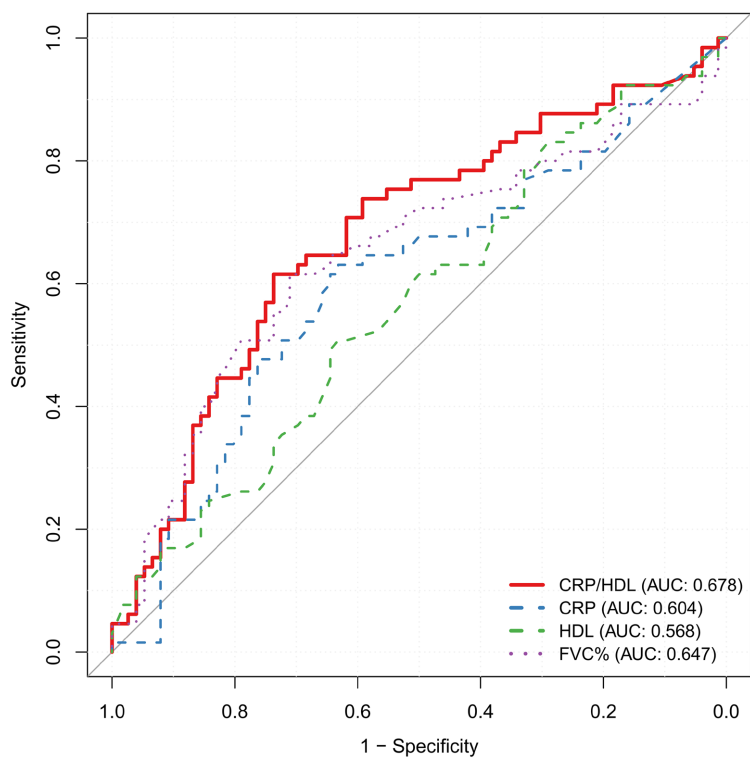


Figure 1. Receiver Operating Characteristic curve
图 1. ROC 曲线

Survival by CRP/HDL

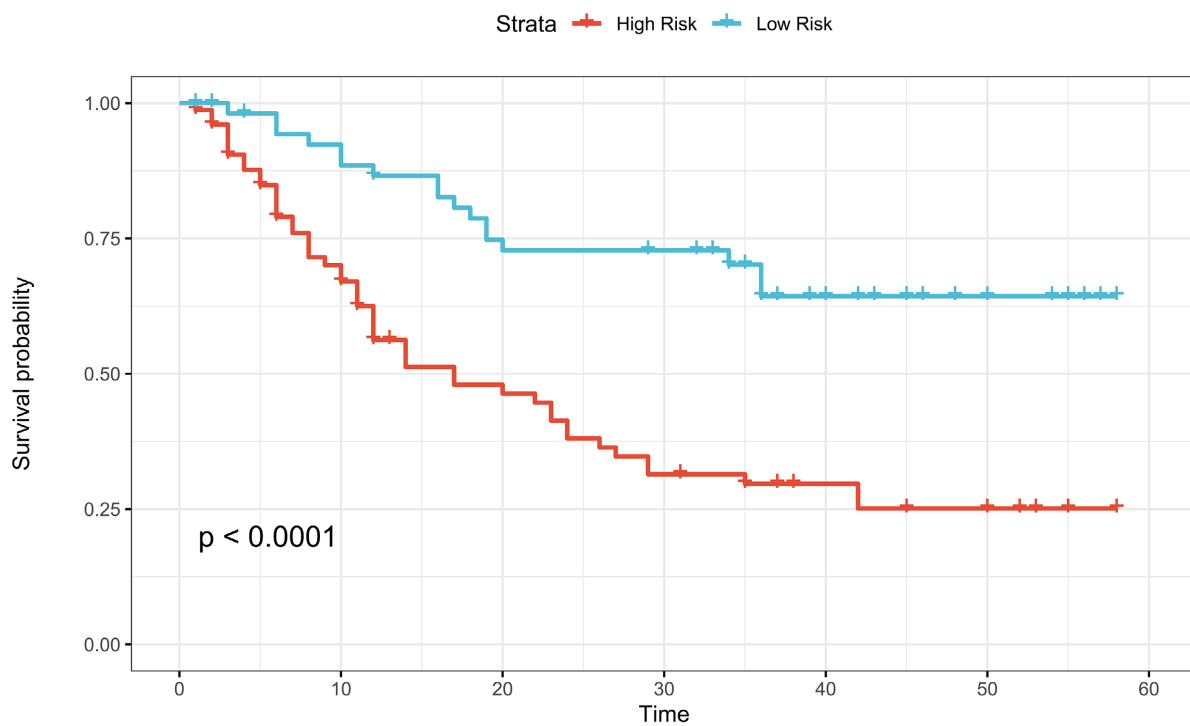


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve
图 2. Kaplan-Meier 生存曲线

Table 2. Univariate Cox regression analysis results
表 2. 单因素 Cox 回归分析结果

变量	HR (95% CI)	P 值
年龄	1.03 (1.00~1.06)	0.067
性别(男)	0.76 (0.46~1.23)	0.262
BMI	0.99 (0.92~1.06)	0.770
吸烟史从不 vs 曾经	1.35 (0.62~2.93)	0.443
吸烟史从不 vs 现在	0.72 (0.40~1.27)	0.257
肺气肿	1.08 (0.58~2.03)	0.801
冠心病	1.05 (0.57~1.93)	0.880
高血压	1.54 (0.90~2.66)	0.118
糖尿病	1.18 (0.56~2.49)	0.655
抗纤维化药物	1.55 (0.92~2.60)	0.101
糖皮质激素	1.27 (0.69~2.34)	0.435
TC (mmol/L)	0.96 (0.75~1.23)	0.754
TG (mmol/L)	1.23 (0.93~1.63)	0.141
TyG	1.50 (0.93~2.44)	0.099
LDL (mmol/L)	1.39 (1.07~1.81)	0.014
HDL (mmol/L)	0.35 (0.15~0.80)	0.013
CRP/HDL	1.06 (1.03~1.08)	<0.001
apoA (mmol/L)	1.38 (0.59~3.24)	0.455
apoB (mmol/L)	1.13 (0.42~3.09)	0.807
FFA (mmol/L)	0.33 (0.09~1.25)	0.103
FBG (mmol/L)	0.97 (0.79~1.19)	0.736
CRP (mg/L)	1.14 (1.07~1.22)	<0.001
FVC%	0.98 (0.97~0.99)	<0.001
DLCO% (以≥60 为参照)		
≥40%, 且<60%	1.80 (1.01~3.20)	0.045
<40%	2.43 (1.22~4.82)	0.011
失检	3.38 (1.28~8.92)	0.014
HRCT 纤维化视觉评分	1.05 (1.03~1.07)	<0.001
抗纤维化药物	1.55 (0.92~2.60)	0.101
糖皮质激素	1.27 (0.69~2.34)	0.435

3.4. 多因素 COX 回归分析

为进一步验证 CRP/HDL 对 F-ILD 患者预后的独立预测价值,本研究构建了三个逐步回归模型(表 3)。纳入多因素分析的协变量基于单因素分析结果及临床相关性综合确定。年龄作为基本人口学特征,与预后密切相关,纳入模型进行调整;肺功能指标作为反映疾病严重程度的重要参数亦被纳入分析。本研究未将 GAP 评分纳入多因素模型,主要考虑其为由年龄、性别及肺功能指标(FVC%和 DLCO%)构成的综合评分,若与其组成变量同时或替代纳入,可能引入多重共线性并降低模型的可解释性。此外,采用单项临床变量进行调整有助于评估 CRP/HDL 在不同临床因素控制下的稳定性。影像学方面,纳入 HRCT 纤维化视觉评分以反映结构性肺损伤程度。鉴于事件数量有限,我们按照每个变量的事件数原则,限制了多变量模型中包含的变量数量,以避免过拟合。在校正年龄的基准模型(Model A)中,CRP/HDL 水平升高与不良预后显著相关(HR = 1.20, 95% CI: 1.05~1.41, P = 0.019)。在进一步校正肺功能指标 FVC%后(Model B),CRP/HDL 的预测能力依然保持显著(HR = 1.18, 95% CI: 1.03~1.39, P = 0.029),提示其具有超越传统生理指标的额外预后价值。然而,在纳入 HRCT 纤维化视觉评分的全调整模型(Model C)中,CRP/HDL 的显著性有所削弱(P = 0.108),而 HRCT 评分表现出极强的预测效能(P < 0.001)。

Table 3. Multivariate Cox regression analysis results

表 3. 多因素 Cox 回归分析结果

变量	Model A HR (95% CI)	P 值	Model B HR (95% CI)	P 值	Model C HR (95% CI)	P 值
CRP/HDL	1.20 (1.05~1.41)	0.019	1.18 (1.03~1.39)	0.029	1.14 (1.01~1.36)	0.108
年龄(岁)	1.01 (0.97~1.06)	0.514	1.02 (0.97~1.06)	0.454	0.06 (0.01~0.56)	0.777
FVC (%)			0.98 (0.96~1.00)	0.016	0.99 (0.93~1.04)	0.188
HRCT 纤维化视觉评分					0.99 (0.96~1.02)	0.000

4. 讨论

研究发现,与无事件组相比,事件组患者的 CRP/HDL、CRP、LDL 值较无事件组更高,HDL 水平更低。同时,事件组展现出更差的肺功能状态及更重的肺纤维化程度。在 Barochia 等人[12]最近的一项研究中,研究人员采用核磁共振波谱法测量了 59 例 IPF 患者的小 HDL 颗粒(S-HDL)水平。结果显示,高 S-HDL 水平与 IPF 患者较低的死亡或肺移植发生率相关(在校正种族、治疗、BMI 和 GAP 指数后,S-HDL 每增加 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的比值比为 0.9; $P < 0.05$),这一发现支持了血脂和脂蛋白可能影响 IPF 患者预后的假说,与我们的研究也具有一定的一致性。

其他研究也体现了脂质稳态在间质性肺疾病的进展中发挥的关键作用。载脂蛋白 A-I 通过清除各种细胞中多余的胆固醇和磷脂,并将其运送到肝脏,在维持脂质稳态中发挥重要作用。此外,载脂蛋白 A-I 还具有抗炎和抗氧化作用[13],可预防肺损伤和纤维化[14] [15]。胆固醇-甾醇等脂质在细胞内的过度积累,通过诱导胶原和 TNF- α 、TGF- β 1、IL-1、IL-6 等多种细胞因子的表达[16],导致肺部炎症和纤维化。此外,这些细胞因子还可诱导肺实质中的促纤维化信号传导[5] [17] [18]。同时还有研究显示系统性硬化症相关肺纤维化和特发性肺纤维化患者的肺泡 II 型(ATII)细胞和成纤维细胞中低密度脂蛋白受体(LDLR)的表达显著降低,而内皮细胞中 LDLR 的表达则升高。同时,患者血浆中的 LDL 水平升高。体外实验进一步证实,LDL 可诱导细胞凋亡和 TGF- β 1 的产生,而 LDLR 较低则可导致成纤维细胞积累和 ET-1 的表达[19],这也阐明了本研究中 LDL 升高与预后不良的相关机制。

作为经典的炎症标志物, CRP 已被证实可以通过激活 TGF- β /Smad 信号通路促进心脏和肾脏纤维化[20]-[22]。一项两样本孟德尔随机化分析显示, 循环 CRP 水平升高会增加人群患 IPF 的风险[6]。然而, 另一项基于英国生物银行 GWAS 数据的孟德尔随机化分析却显示 CRP 与 ILD 和 IPF 呈负相关[23]。Hachisu 等[24]发现 CRP、乳酸脱氢酶和 TC 是 IPF 急性加重患者在调整年龄、性别和 BMI 后住院死亡率的预测因子。CRP 也是多发性肌炎/皮肌炎相关 ILD 患者死亡的危险因素[24]。本研究提示, CRP 这种简便易得的血清学指标在 F-ILD 风险评估中具有重要地位。考虑到 CRP 与 HDL 分别代表了炎症损伤与抗炎保护的两个维度, 建议将综合指标 CRP/HDL 纳入 F-ILD 患者的基线风险评估体系。

同时, 本研究也存在一定局限性。本研究为单中心回顾性研究, 可能存在选择性偏倚, 且总体样本量相对有限, 可能影响结果的推广性。尽管进行了逐步 Cox 校正, 但仍可能存在未纳入的混杂变量(如药物治疗的影响)。未来仍需开展多中心、大样本的前瞻性研究对本研究结果进行进一步验证。此外, 未来研究可以关注 CRP/HDL 的动态变化是否能预测治疗反应。

声明

本研究已通过青岛大学附属医院伦理委员会审核批准(审批号: QYFYWZLL30970)。

参考文献

- [1] Rajan, S.K., Cottin, V., Dhar, R., Danoff, S., Flaherty, K.R., Brown, K.K., *et al.* (2022) Progressive Pulmonary Fibrosis: An Expert Group Consensus Statement. *European Respiratory Journal*, **61**, Article ID: 2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
- [2] Zheng, Q., Cox, I.A., Campbell, J.A., Xia, Q., Otahal, P., de Graaff, B., *et al.* (2022) Mortality and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ERJ Open Research*, **8**, Article ID: 00591-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00591-2021>
- [3] Podolanczuk, A.J., Raghu, G., Tsai, M.Y., Kawut, S.M., Peterson, E., Sonti, R., *et al.* (2017) Cholesterol, Lipoproteins and Subclinical Interstitial Lung Disease: The MESA Study. *Thorax*, **72**, 472-474. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209568>
- [4] Burkart, K.M., Manichaikul, A., Wilk, J.B., Ahmed, F.S., Burke, G.L., Enright, P., *et al.* (2013) *APOM* and High-Density Lipoprotein Cholesterol Are Associated with Lung Function and per Cent Emphysema. *European Respiratory Journal*, **43**, 1003-1017. <https://doi.org/10.1183/09031936.00147612>
- [5] Kim, H.S., Moon, S., Lee, S.E., Hwang, G.W., Yoo, H.J. and Song, J.W. (2021) The Arachidonic Acid Metabolite 11,12-Epoxyeicosatrienoic Acid Alleviates Pulmonary Fibrosis. *Experimental & Molecular Medicine*, **53**, 864-874. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00618-7>
- [6] Zhang, K., Li, A., Zhou, J., Zhang, C. and Chen, M. (2023) Genetic Association of Circulating C-Reactive Protein Levels with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02309-x>
- [7] Stock, C.J.W., Bray, W.G., Kouranos, V., Jacob, J., Kokosi, M., George, P.M., *et al.* (2023) Serum C-Reactive Protein Is Associated with Earlier Mortality across Different Interstitial Lung Diseases. *Respirology*, **29**, 228-234. <https://doi.org/10.1111/resp.14609>
- [8] Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., *et al.* (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, e18-e47.
- [9] Spruit, M.A., Singh, S.J., Garvey, C., *et al.* (2013) An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, e13-e64.
- [10] Simental-Mendía, L.E., Rodríguez-Morán, M. and Guerrero-Romero, F. (2008) The Product of Fasting Glucose and Triglycerides as Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **6**, 299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
- [11] Sumikawa, H., Johkoh, T., Ichikado, K., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Fujimoto, K., *et al.* (2006) Usual Interstitial Pneumonia and Chronic Idiopathic Interstitial Pneumonia: Analysis of CT Appearance in 92 Patients. *Radiology*, **241**, 258-266. <https://doi.org/10.1148/radiol.2411050928>

- [12] Barochia, A.V., Kaler, M., Weir, N., Gordon, E.M., Figueroa, D.M., Yao, X., *et al.* (2021) Serum Levels of Small HDL Particles Are Negatively Correlated with Death or Lung Transplantation in an Observational Study of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal*, **58**, Article ID:2004053. <https://doi.org/10.1183/13993003.04053-2020>
- [13] Mangaraj, M., Nanda, R. and Panda, S. (2015) Apolipoprotein A-I: A Molecule of Diverse Function. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **31**, 253-259. <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0513-1>
- [14] Gowdy, K.M. and Fessler, M.B. (2013) Emerging Roles for Cholesterol and Lipoproteins in Lung Disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **26**, 430-437. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.06.002>
- [15] Kim, T.H., Lee, Y.H., Kim, K.H., Lee, S.H., Cha, J.Y., Shin, E.K., *et al.* (2010) Role of Lung Apolipoprotein A-I in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Antiinflammatory and Antifibrotic Effect on Experimental Lung Injury and Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **182**, 633-642. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0659oc>
- [16] Mamazhakypov, A., Schermuly, R.T., Schaefer, L. and Wygrecka, M. (2019) Lipids—Two Sides of the Same Coin in Lung Fibrosis. *Cellular Signalling*, **60**, 65-80. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.04.007>
- [17] Kim, H., Yoo, H.J., Lee, K.M., Song, H.E., Kim, S.J., Lee, J.O., *et al.* (2020) Stearic Acid Attenuates Profibrotic Signalling in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*, **26**, 255-263. <https://doi.org/10.1111/resp.13949>
- [18] Pigué, P.F., Collart, M.A., Grau, G.E., Kapanci, Y. and Vassalli, P. (1989) Tumor Necrosis Factor/Cachectin Plays a Key Role in Bleomycin-Induced Pneumopathy and Fibrosis. *The Journal of Experimental Medicine*, **170**, 655-663. <https://doi.org/10.1084/jem.170.3.655>
- [19] Shi, X., Chen, Y., Liu, Q., Mei, X., Liu, J., Tang, Y., *et al.* (2022) LDLR Dysfunction Induces LDL Accumulation and Promotes Pulmonary Fibrosis. *Clinical and Translational Medicine*, **12**, e711. <https://doi.org/10.1002/ctm2.711>
- [20] Zhang, R., Zhang, Y.Y., Huang, X.R., Wu, Y., Chung, A.C.K., Wu, E.X., *et al.* (2010) C-Reactive Protein Promotes Cardiac Fibrosis and Inflammation in Angiotensin II-Induced Hypertensive Cardiac Disease. *Hypertension*, **55**, 953-960. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.140608>
- [21] Li, Z., Chung, A.C., Zhou, L., Huang, X.R., Liu, F., Fu, P., *et al.* (2011) C-Reactive Protein Promotes Acute Renal Inflammation and Fibrosis in Unilateral Ureteral Obstructive Nephropathy in Mice. *Laboratory Investigation*, **91**, 837-851. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.42>
- [22] You, Y., Wu, W., Huang, X., Li, H., Ren, Y., Zeng, J., *et al.* (2021) Deletion of Smad3 Protects against C-Reactive Protein-Induced Renal Fibrosis and Inflammation in Obstructive Nephropathy. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 3911-3922. <https://doi.org/10.7150/ijbs.62929>
- [23] Si, S., Li, J., Tewara, M.A. and Xue, F. (2021) Genetically Determined Chronic Low-Grade Inflammation and Hundreds of Health Outcomes in the UK Biobank and the FinnGen Population: A Phenome-Wide Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID:720876. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720876>
- [24] Hachisu, Y., Murata, K., Takei, K., Tsuchiya, T., Tsurumaki, H., Koga, Y., *et al.* (2019) Possible Serological Markers to Predict Mortality in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina*, **55**, Article No. 132. <https://doi.org/10.3390/medicina55050132>